

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Finlee 10 mg διασπειρόμενα δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε διασπειρόμενο δισκίο περιέχει δαμπραφενίμπη μεσιλική που ισοδυναμεί με 10 mg δαμπραφενίμπη.

Έκδοχο(α) με γνωστή δράση:

Κάθε διασπειρόμενο δισκίο περιέχει <0,00078 mg βενζυλική αλκοόλη.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Διασπειρόμενο δισκίο.

Λευκό προς ελαφρώς κίτρινο, στρογγυλό, αμφίκυρτο δισκίο 6 mm με χαραγμένο «D» στην μία πλευρά και «NVR» στην άλλη.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Γλοίωμα χαμηλής κακοήθειας

Το Finlee σε συνδυασμό με τραμετινίμπη ενδείκνυται για τη θεραπεία παιδιατρικών ασθενών ηλικίας 1 έτους και άνω με γλοίωμα χαμηλής κακοήθειας (LGG) με μετάλλαξη BRAF V600E που χρειάζεται συστηματική θεραπεία.

Γλοίωμα υψηλής κακοήθειας

Το Finlee σε συνδυασμό με τραμετινίμπη ενδείκνυται για τη θεραπεία παιδιατρικών ασθενών ηλικίας 1 έτους και άνω με γλοίωμα υψηλής κακοήθειας (HGG) με μετάλλαξη BRAF V600E που έχουν λάβει τουλάχιστον μία προηγούμενη ακτινοθεραπεία ή/και χημειοθεραπεία.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία με Finlee θα πρέπει να ξεκινά και να επιβλέπεται από εκπαιδευμένο ιατρό με εμπειρία στη χρήση αντικαρκινικών φαρμακευτικών προϊόντων.

Πριν τη χορήγηση του Finlee, θα πρέπει να έχει επιβεβαιωθεί ότι οι ασθενείς έχουν τη μετάλλαξη BRAF V600E με τη χρήση ενός πιστοποιημένου με CE *in vitro* διαγνωστικού ιατροτεχνολογικού προϊόντος (IVD) κατάλληλου για αυτό τον σκοπό. Εάν δεν είναι διαθέσιμο πιστοποιημένο με CE IVD, η επιβεβαίωση της BRAF V600E πρέπει να αξιολογείται μέσω μιας εναλλακτικής επικυρωμένης δοκιμασίας.

Το Finlee χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με τραμετινίμπη κόνι για πόσιμο διάλυμα. Δείτε την περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος (ΠΧΠ) για τη δοσολογία της κόνεως τραμετινίμπη για πόσιμο διάλυμα.

Το Finlee δεν πρέπει να αντικαθίσταται με άλλα σκευάσματα δαμπραφενίμπης καθώς δεν έχει αποδειχτεί βιοϊσοδυναμία (βλ. παράγραφο 5.2).

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δις ημερησίως δόση Finlee καθορίζεται από το σωματικό βάρος (Πίνακας 1).

Πίνακας 1 Δοσολογικό σχήμα ανά σωματικό βάρος

Σωματικό βάρος*	Συνιστώμενη δόση (mg δαμπραφενίμπη) δισ ημερησίως	Συνιστώμενη δόση (αριθμός δισκίων 10 mg) δισ ημερησίως
8 ως 9 kg	20 mg	2
10 ως 13 kg	30 mg	3
14 ως 17 kg	40 mg	4
18 ως 21 kg	50 mg	5
22 ως 25 kg	60 mg	6
26 ως 29 kg	70 mg	7
30 ως 33 kg	80 mg	8
34 ως 37 kg	90 mg	9
38 ως 41 kg	100 mg	10
42 ως 45 kg	110 mg	11
46 ως 50 kg	130 mg	13
≥51 kg	150 mg	15

*Κάντε στρογγυλοποίηση του σωματικού βάρους στο κοντινότερο kg, αν είναι απαραίτητο.
Η συνιστώμενη δόση για ασθενείς με σωματικό βάρος κάτω από 8 kg δεν έχει εδραιωθεί.
Παρακαλείσθε να συμβουλευτείτε τα ΠΧΠ, «Δοσολογία» και «Τρόπο χορήγησης» της κόνεως τραμετινίμπη για πόσιμο διάλυμα, για οδηγίες δοσολογίας για τη θεραπεία με τραμετινίμπη όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με Finlee.

Διάρκεια της θεραπείας

Η θεραπεία με Finlee πρέπει να συνεχίζεται μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή μέχρι την ανάπτυξη μη αποδεκτής τοξικότητας. Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα σε ασθενείς άνω των 18 ετών με γλοίωμα, επομένως η συνέχιση της θεραπείας έως την ενήλικη ζωή πρέπει να βασίζεται στα οφέλη και τους κινδύνους κάθε ασθενούς ξεχωριστά όπως αξιολογούνται από τον ιατρό.

Παράλειψη ή καθυστέρηση δόσεων

Αν μια δόση Finlee παραληφθεί, πρέπει να ληφθεί μόνο αν μεσολαβούν περισσότερες από 6 ώρες μέχρι την επόμενη προγραμματισμένη δόση. Αν προκύψει έμετος μετά τη λήψη του Finlee, δεν πρέπει να χορηγηθεί επιπρόσθετη δόση και η επόμενη δόση πρέπει να ληφθεί στην επόμενη προγραμματισμένη χρονική στιγμή.

Προσαρμογές της δόσης

Η αντιμετώπιση των ανεπιθύμητων ενεργειών ενδέχεται να απαιτήσει την μείωση της δόσης, την προσωρινή διακοπή της αγωγής ή τη διακοπή της θεραπείας (βλ. Πίνακες 2 και 3).

Εάν παρουσιαστούν σχετιζόμενες με τη θεραπεία τοξικότητες, τότε και οι δύο θεραπείες δαμπραφενίμπη και τραμετινίμπη θα πρέπει ταυτόχρονα να μειώσουν τη δόση τους, να διακοπούν προσωρινά ή οριστικά. Εξαιρέσεις όπου τροποποιήσεις της δόσης είναι απαραίτητες για μία μόνο από τις δύο θεραπείες όπως περιγράφεται παρακάτω για ραγοειδίτιδα, μη δερματικές κακοήθειες θετικές στη μετάλλαξη RAS (που συνδέονται κυρίως με την δαμπραφενίμπη), μείωση του κλάσματος εξώθησης αριστερής κοιλίας (LVEF), απόφραξη φλέβας του αμφιβληστροειδούς (RVO), αποκόλληση του μελάγχρου επιθηλίου του αμφιβληστροειδούς (RPED) και διάμεση πνευμονοπάθεια (ILD) / πνευμονίτιδα (που συνδέονται κυρίως με την τραμετινίμπη).

Δεν συνιστώνται τροποποιήσεις της δόσης ή προσωρινές διακοπές για ανεπιθύμητες ενέργειες κακοηθιών δέρματος (βλ. παράγραφο 4.4).

Πίνακας 2 Πρόγραμμα τροποποίησης της δόσης με βάση το βαθμό οποιασδήποτε ανεπιθύμητης ενέργειας (εξαιρουμένης της πυρεξίας)

Βαθμός (CTCAE)*	Συνιστώμενες τροποποιήσεις δόσης της δαμπραφενίμπης
Βαθμός 1 ή Βαθμός 2 (Ανεκτή)	Συνεχίστε τη θεραπεία και παρακολουθήστε σύμφωνα με τις κλινικές ενδείξεις.
Βαθμός 2 (Μη ανεκτή) ή Βαθμός 3	Διακόψτε προσωρινά τη θεραπεία έως ότου η τοξικότητα καταστεί Βαθμού 0 έως 1 και μειώστε κατά ένα δοσολογικό επίπεδο κατά την επανέναρξη της θεραπείας. Συμβουλευτείτε τον Πίνακα 3 για καθοδήγηση για το δοσολογικό επίπεδο.
Βαθμός 4	Διακόψτε μόνιμα τη θεραπεία ή διακόψτε τη θεραπεία προσωρινά έως ότου η τοξικότητα καταστεί Βαθμού 0 έως 1 και μειώστε κατά ένα δοσολογικό επίπεδο κατά την επανέναρξη της θεραπείας. Συμβουλευτείτε τον Πίνακα 3 για καθοδήγηση για το δοσολογικό επίπεδο.
* Η ένταση κλινικών ανεπιθύμητων ενεργειών καθορίστηκε με βάση τα Κριτήρια Κοινής Ορολογίας για Ανεπιθύμητες Ενέργειες (CTCAE)	

Πίνακας 3 Συνιστώμενα επίπεδα μείωσης δόσης για ανεπιθύμητες ενέργειες

Σωματικό βάρος	Συνιστώμενη δόση (mg δαμπραφενίμπης) δις ημερησίως	Μειωμένη δόση (αριθμός δισκίων 10 mg δις ημερησίως)		
		Πρώτο επίπεδο μείωσης	Δεύτερο επίπεδο μείωσης	Τρίτο επίπεδο μείωσης
8 ως 9 kg	20 mg	1	N/A	N/A
10 ως 13 kg	30 mg	2	1	N/A
14 ως 17 kg	40 mg	3	2	1
18 ως 21 kg	50 mg	3	2	1
22 ως 25 kg	60 mg	4	3	2
26 ως 29 kg	70 mg	5	4	2
30 ως 33 kg	80 mg	5	4	3
34 ως 37 kg	90 mg	6	5	3
38 ως 41 kg	100 mg	7	5	3
42 ως 45 kg	110 mg	7	6	4
46 ως 50 kg	130 mg	9	7	4
≥51 kg	150 mg	10	8	5
N/A=δεν εφαρμόζεται Διακόψτε οριστικά το Finlee αν δεν είναι δυνατόν να γίνουν ανεκτά τα 10 mg δις ημερησίως ή το μέγιστο των 3 μειώσεων δόσης.				

Όταν οι ανεπιθύμητες ενέργειες ενός ασθενούς αντιμετωπίζονται αποτελεσματικά, μπορεί να εξετασθεί η εκ νέου κλιμάκωση της δόσης ακολουθώντας τα ίδια δοσολογικά βήματα με την αποκλιμάκωση. Η δόση της δαμπραφενίμπης δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τη συνιστώμενη δόση που υποδηλώνεται στον Πίνακα 1.

Τροποποιήσεις δόσης για επιλεγμένες ανεπιθύμητες ενέργειες

Πυρεξία

Εάν η θερμοκρασία ενός ασθενούς είναι $\geq 38^{\circ}\text{C}$, η θεραπεία με δαμπραφενίμπη και τραμετινίμπη θα πρέπει να διακόπτεται. Σε περίπτωση υποτροπής, η θεραπεία μπορεί επίσης να διακόπτεται στο πρώτο σύμπτωμα πυρεξίας. Θα πρέπει να ξεκινά θεραπεία με αντιπυρετικά όπως ιβουπροφαίνη ή ακεταμινοφέν/παρακεταμόλη. Θα πρέπει να εξετάζεται η χρήση από στόματος κορτικοστεροειδών στις περιπτώσεις εκείνες στις οποίες τα αντιπυρετικά είναι ανεπαρκή. Οι ασθενείς θα πρέπει να αξιολογούνται για σημεία και συμπτώματα λοίμωξης και αν είναι απαραίτητο να αντιμετωπίζονται σύμφωνα με την τοπική πρακτική (βλ. παράγραφο 4.4). Η θεραπεία θα πρέπει να χορηγείται ξανά εάν ο ασθενής είναι ελεύθερος συμπτωμάτων για τουλάχιστον 24 ώρες είτε (1) στο ίδιο επίπεδο δόσης, είτε (2) σε δόση μειωμένη κατά ένα επίπεδο, εάν η πυρεξία έχει υποτροπιάσει ή/και συνοδεύονταν από άλλα σοβαρά συμπτώματα συμπεριλαμβανομένης της αφυδάτωσης, της υπότασης ή της νεφρικής ανεπάρκειας.

Εξαιρέσεις τροποποίησης της δόσης (όπου είναι απαραίτητη η μείωση της δόσης για μία μόνο από τις δύο θεραπείες) για επιλεγμένες ανεπιθύμητες ενέργειες

Ραγοειδίτιδα

Δεν απαιτούνται τροποποιήσεις της δόσης εξ' αιτίας της ραγοειδίτιδας για όσο διάστημα αποτελεσματικές τοπικές θεραπείες μπορούν να ελέγξουν την οφθαλμική φλεγμονή. Αν η ραγοειδίτιδα δεν ανταποκρίνεται στην τοπική οφθαλμική θεραπεία, η δαμπραφενίμπη θα πρέπει να διακόπτεται έως ότου η οφθαλμική φλεγμονή υποχωρήσει και έπειτα η δαμπραφενίμπη θα πρέπει να επαναχορηγείται σε δόση μειωμένη κατά ένα επίπεδο. Δεν απαιτείται τροποποίηση της δόσης της τραμετινίμπης όταν λαμβάνεται σε συνδυασμό δαμπραφενίμπη (βλ. παράγραφο 4.4).

Μη δερματικές κακοήθειες θετικές στη μετάλλαξη RAS

Τα οφέλη και οι κίνδυνοι πρέπει να ληφθούν υπόψη πριν τη συνέχιση της θεραπείας με δαμπραφενίμπη σε ασθενείς με μη δερματική κακοήθεια θετική στη μετάλλαξη RAS. Δεν απαιτείται τροποποίηση της δόσης της τραμετινίμπης όταν λαμβάνεται σε συνδυασμό με δαμπραφενίμπη (βλ. παράγραφο 4.4).

Μείωση του κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας (LVEF) /Δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας

Εάν παρατηρηθεί απόλυτη μείωση του LVEF $>10\%$ σε σύγκριση με την τιμή αναφοράς και το κλάσμα εξώθησης είναι κάτω του οριζόμενου από τους επιστημονικούς θεσμούς κατώτατου φυσιολογικού ορίου (LLN) παρακαλείστε όπως ανατρέξετε στην ΠΧΠ για την τραμετινίμπη κόνις για πόσιμο διάλυμα (παράγραφος 4.2) για οδηγίες τροποποίησης της δόσης του της τραμετινίμπης. Δεν απαιτείται τροποποίηση της δόσης της δαμπραφενίμπης όταν λαμβάνεται σε συνδυασμό με τραμετινίμπη (βλ. παράγραφο 4.4).

Απόφραξη της αμφιβληστροειδικής φλέβας (RVO) και αποκόλληση του μελάγχρου επιθηλίου του αμφιβληστροειδούς (RPED)

Εάν οι ασθενείς αναφέρουν νέες οπτικές διαταραχές όπως μειωμένη κεντρική όραση, θαμπή όραση, η απώλεια της όρασης οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια λήψης της θεραπείας συνδυασμού δαμπραφενίμπης και τραμετινίμπης, παρακαλείστε όπως ανατρέξετε στην ΠΧΠ για την τραμετινίμπη κόνις για πόσιμο διάλυμα (παράγραφος 4.2) για οδηγίες τροποποίησης της δόσης της τραμετινίμπης. Δεν απαιτείται τροποποίηση της δόσης της δαμπραφενίμπης όταν λαμβάνεται σε συνδυασμό με τραμετινίμπη για επιβεβαιωμένα περιστατικά RVO ή RPED.

Διάμεση πνευμονοπάθεια (ILD)/Πνευμονίτιδα

Σε ασθενείς με πιθανολογούμενη ILD ή πνευμονίτιδα, που λαμβάνουν θεραπεία με δαμπραφενίμπη σε συνδυασμό με τραμετινίμπη συμπεριλαμβανομένων των ασθενών που εμφανίζουν νέα ή επιδεινούμενα πνευμονικά συμπτώματα και ευρήματα που περιλαμβάνουν βήχα, δύσπνοια, υποξία, υπεζωκοτική συλλογή ή διηθήσεις, των οποίων η κλινική διερεύνηση εκκρεμεί, παρακαλείστε όπως ανατρέξετε στην ΠΧΠ για την τραμετινίμπη κόνις για πόσιμο διάλυμα (παράγραφος 4.2) για οδηγίες τροποποίησης της δόσης της τραμετινίμπης. Δεν απαιτείται τροποποίηση της δόσης της δαμπραφενίμπης όταν λαμβάνεται σε συνδυασμό με τραμετινίμπη σε περιπτώσεις ILD ή πνευμονίτιδας.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία. Δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία και η πιθανή ανάγκη για προσαρμογή της δόσης δεν μπορεί να καθοριστεί (βλ. παράγραφο 5.2). Ο ηπατικός μεταβολισμός και η χολική απέκκριση αποτελούν τις βασικές οδούς αποβολής της δαμπραφενίμπης και των μεταβολιτών της και οι ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία ενδέχεται να υπόκεινται σε αυξημένη έκθεση. Η δαμπραφενίμπη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία και η πιθανή ανάγκη για προσαρμογή της δόσης δεν μπορεί να καθοριστεί (βλ. παράγραφο 5.2). Η δαμπραφενίμπη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της θεραπείας συνδυασμού με δαμπραφενίμπη και τραμετινίμπη σε παιδιά ηλικίας κάτω του 1 έτους δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα. Μελέτες σε ζώα νεαρής ηλικίας έχουν καταδείξει επιδράσεις της δαμπραφενίμπης που δεν παρατηρήθηκαν σε ενήλικα ζώα (βλ. παράγραφο 5.3). Τα μακροπρόθεσμα δεδομένα για την ασφάλεια σε παιδιατρικούς ασθενείς είναι περιορισμένα επί του παρόντος.

Τρόπος χορήγησης

Το Finlee προορίζεται για από στόματος χρήση.

Το Finlee πρέπει να λαμβάνεται χωρίς τροφή τουλάχιστον μια ώρα πριν ή δύο ώρες μετά από ένα γεύμα (βλ. παράγραφο 5.2). Ο θηλασμός ή/και το βρεφικό γάλα μπορούν να προσφέρονται κατά απαίτηση αν ο ασθενής δεν είναι σε θέση να ανεχτεί συνθήκες νηστείας.

Συνιστάται οι δόσεις του Finlee να λαμβάνονται σε παρόμοια ώρα κάθε ημέρα, αφήνοντας ένα διάστημα περίπου 12 ωρών μεταξύ των δόσεων. Η ημερήσια δόση της τραμετινίμπης θα πρέπει να λαμβάνεται την ίδια ώρα κάθε ημέρα είτε με την πρωινή είτε με την βραδινή δόση του Finlee.

Αν ο ασθενής δεν είναι σε θέση να καταπιεί και έχει ρινογαστρικό καθετήρα *in situ*, το εναιώρημα των δισκίων Finlee μπορεί να χορηγείται μέσω του καθετήρα.

Οδηγίες για προετοιμασία και χορήγηση παρέχονται στην παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Το Finlee προορίζεται για χρήση σε συνδυασμό με τραμετινίμπη κόνις για πόσιμο διάλυμα καθώς υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα αποτελεσματικότητας για τη μονοθεραπεία με δαμπραφενίμπη και τη μονοθεραπεία με τραμετινίμπη σε γλοίωμα θετικό στην μετάλλαξη BRAF V600E. Θα πρέπει να συμβουλευέστε την ΠΧΠ για την τραμετινίμπη κόνις για πόσιμο διάλυμα πριν από την έναρξη της θεραπείας. Για πρόσθετες πληροφορίες σχετικά με τις προειδοποιήσεις και προφυλάξεις που σχετίζονται με τη θεραπεία με τραμετινίμπη, παρακαλείστε όπως ανατρέξετε στην ΠΧΠ για την τραμετινίμπη κόνις για πόσιμο διάλυμα.

Εξέταση BRAF V600E

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της δαμπραφενίμπης δεν έχουν τεκμηριωθεί σε ασθενείς με γλοϊώμα με BRAF φυσικού τύπου. Η δαμπραφενίμπη δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με γλοϊώμα με BRAF φυσικού τύπου (βλ. παράγραφο 5.1).

Νέες κακοήθειες

Μπορεί να εμφανισθούν νέες δερματικές και μη δερματικές κακοήθειες όταν η δαμπραφενίμπη χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με την τραμετινίμπη.

Δερματικές κακοήθειες

Έχουν παρατηρηθεί δερματικές κακοήθειες όπως δερματικό καρκίνωμα εκ πλακωδών κυττάρων (cuSCC) συμπεριλαμβάνεται το κερατοακάνθωμα και το νέο πρωτοπαθές μελάνωμα σε ενήλικους ασθενείς που έχουν λάβει θεραπεία με δαμπραφενίμπη σε συνδυασμό με τραμετινίμπη (βλ. παράγραφο 4.8). Συνιστάται η πραγματοποίηση δερματολογικής εξέτασης πριν από την έναρξη της θεραπείας με την δαμπραφενίμπη, μηνιαίως για όλη τη διάρκεια της θεραπείας και για έξι μήνες μετά τη θεραπεία. Η παρακολούθηση θα πρέπει να συνεχίζεται για 6 μήνες μετά τη διακοπή της δαμπραφενίμπης ή έως την έναρξη άλλης αντινεοπλασματικής θεραπείας.

Οι ύποπτες δερματικές βλάβες πρέπει να αντιμετωπίζονται με δερματολογική εκτομή και δεν απαιτούν τροποποιήσεις θεραπείας. Θα πρέπει να δίδεται στους ασθενείς η οδηγία να ενημερώνουν το ιατρό τους άμεσα επί εμφάνισης νέων δερματικών βλαβών.

Μη δερματικές κακοήθειες

In vitro πειράματα έχουν δείξει παράδοξη ενεργοποίηση της μεταγωγής σημάτων από την ενεργοποιούμενη από μιτογόνα πρωτεϊνική κινάση (κινάση MAP) σε κύτταρα με BRAF φυσικού τύπου με μεταλλάξεις RAS όταν εκτίθεται σε αναστολείς του BRAF. Αυτό ενδέχεται να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο μη δερματικών κακοηθειών με την έκθεση στην δαμπραφενίμπη (βλ. παράγραφο 4.8) όταν υπάρχουν μεταλλάξεις του RAS. Κακοήθειες που σχετίζονται με το RAS έχουν αναφερθεί σε κλινικές μελέτες με ενήλικες, τόσο μαζί με άλλον αναστολέα του BRAF (χρόνια μυελομονοκυτταρική λευχαιμία και μη δερματικό SCC κεφαλής και τραχήλου) όσο και με τη μονοθεραπεία με την δαμπραφενίμπη (αδενοκαρκίνωμα του παγκρέατος), αδενοκαρκίνωμα του χοληφόρου πόρου) και το συνδυασμό της δαμπραφενίμπης με τραμετινίμπη (ορθοκολικός καρκίνος, καρκίνος του παγκρέατος).

Τα οφέλη και ο κίνδυνος πριν από τη χορήγηση της δαμπραφενίμπης σε ασθενείς που είχαν στο παρελθόν ή έχουν επί του παρόντος καρκίνο που σχετίζεται με μεταλλάξεις RAS θα πρέπει να εξετάζονται προσεκτικά. Οι ασθενείς πρέπει να εξετάζονται για λανθάνουσες προϋπάρχουσες κακοήθειες.

Μετά τη διακοπή της δαμπραφενίμπης, η παρακολούθηση για μη δερματικές δευτεροπαθείς/υποτροπιάζουσες κακοήθειες θα πρέπει να συνεχίζεται για έως 6 μήνες ή έως την έναρξη άλλης αντινεοπλασματικής θεραπείας. Τα παθολογικά ευρήματα θα πρέπει να αντιμετωπίζονται σύμφωνα με τις κλινικές πρακτικές.

Αιμορραγία

Αιμορραγικά επεισόδια έχουν αναφερθεί σε ενήλικους και παιδιατρικούς ασθενείς που λαμβάνουν δαμπραφενίμπη σε συνδυασμό με τραμετινίμπη (βλ. παράγραφο 4.8). Σημαντικά αιμορραγικά επεισόδια και θανατηφόρες αιμορραγίες έχουν παρατηρηθεί σε ενήλικους ασθενείς που λαμβάνουν δαμπραφενίμπη σε συνδυασμό με τραμετινίμπη. Η πιθανότητα εμφάνισης αυτών των επεισοδίων σε ασθενείς με χαμηλό αριθμό αιμοπεταλίων ($< 75.000/\text{mm}^3$) δεν έχει καθοριστεί καθώς αυτοί οι ασθενείς αποκλείστηκαν από τις κλινικές μελέτες. Ο κίνδυνος εμφάνισης αιμορραγίας μπορεί να αυξηθεί με την ταυτόχρονη χρήση των αντιαιμοπεταλιακών ή της αντιπηκτικής θεραπείας. Σε περίπτωση εμφάνισης αιμορραγίας, οι ασθενείς θα πρέπει να αντιμετωπίζονται όπως ενδείκνυται κλινικά.

Οπτική δυσλειτουργία

Έχουν αναφερθεί οφθαλμολογικές αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένης της ραγοειδίτιδας και της ιριδοκυκλίτιδας σε παιδιατρικούς ασθενείς που λαμβάνουν δαμπραφενίμη σε συνδυασμό με τραμετινίμη (βλ. παράγραφο 4.8), σε μερικές περιπτώσεις με χρόνο ως την έναρξη αρκετούς μήνες. Σε κλινικές μελέτες με ενήλικους ασθενείς που έλαβαν δαμπραφενίμη, έχουν αναφερθεί οφθαλμολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες, που περιλαμβάνουν ραγοειδίτιδα, ιριδοκυκλίτιδα και/ή ιρίτιδα. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά για σημεία και συμπτώματα ως προς την όραση (όπως αλλαγή στην όραση, φωτοφοβία και πόνος του οφθαλμού) ενόσω βρίσκονται υπό θεραπεία.

Δεν απαιτούνται τροποποιήσεις της δόσης για όσο διάστημα αποτελεσματικές τοπικές θεραπείες μπορούν να ελέγξουν την οφθαλμική φλεγμονή. Αν η ραγοειδίτιδα δεν ανταποκρίνεται στην τοπική οφθαλμική θεραπεία, διακόψτε την δαμπραφενίμη έως ότου η οφθαλμική φλεγμονή υποχωρήσει και έπειτα επαναχορηγήστε την δαμπραφενίμη σε δόση μειωμένη κατά ένα επίπεδο. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης της τραμετινίμης όταν λαμβάνεται σε συνδυασμό με δαμπραφενίμη μετά από διάγνωση ραγοειδίτιδας.

Έχουν αναφερθεί περιστατικά αμφοτερόπλευρης πανραγοειδίτιδας ή αμφοτερόπλευρης ιριδοκυκλίτιδας που υποδηλώνουν σύνδρομο Vogt-Koyanagi-Harada σε ασθενείς υπό θεραπεία με δαμπραφενίμη σε συνδυασμό με τραμετινίμη. Διακόψτε τη δαμπραφενίμη μέχρι την υποχώριση της οφθαλμικής φλεγμονής και εξετάστε το ενδεχόμενο να συμβουλευτείτε έναν οφθαλμίατρο. Συστηματική θεραπεία με κορτικοστεροειδή μπορεί να είναι απαραίτητη.

RPED και RVO μπορεί να παρουσιαστούν με την δαμπραφενίμη σε συνδυασμό με τραμετινίμη. Παρακαλείστε όπως ανατρέξετε στην ΠΧΠ για την τραμετινίμη κόνις για πόσιμο διάλυμα (παράγραφος 4.4). Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης της δαμπραφενίμης όταν λαμβάνεται σε συνδυασμό με τραμετινίμη μετά από διάγνωση RVO ή RPED.

Πυρεξία

Πυρετός έχει αναφερθεί σε κλινικές μελέτες σε ενήλικες και παιδιά με δαμπραφενίμη (βλ. παράγραφο 4.8). Εντοπίστηκαν σοβαρά μη λοιμώδη εμπύρετα περιστατικά (ορίστηκαν ως πυρετός που συνοδεύεται από σοβαρά ρίγη, αφυδάτωση, υπόταση ή/και οξεία νεφρική ανεπάρκεια προνεφρικής αιτιολογίας σε άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία κατά την έναρξη). Σε παιδιατρικούς ασθενείς που έλαβαν δαμπραφενίμη σε συνδυασμό με τραμετινίμη, ο διάμεσος χρόνος ως την έναρξη της πρώτης εμφάνιση πυρεξίας ήταν 1,5 μήνες. Σε ενήλικους ασθενείς με μη χειρουργήσιμο ή μεταστατικό μελάνωμα που έλαβαν δαμπραφενίμη σε συνδυασμό με τραμετινίμη και ανέπτυξαν πυρεξία, περίπου τα μισά επεισόδια πυρεξίας παρατηρήθηκαν εντός του πρώτου μήνα θεραπείας και περίπου το ένα τρίτο των ασθενών είχαν 3 ή περισσότερα συμβάντα. Οι ασθενείς με σοβαρά μη λοιμώδη εμπύρετα περιστατικά ανταποκρίθηκαν καλά σε διακοπή της δόσης και/ή μείωση της δόσης και υποστηρικτική φροντίδα.

Η θεραπεία με δαμπραφενίμη και τραμετινίμη θα πρέπει να διακόπτεται εάν η θερμοκρασία του ασθενούς είναι $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (βλ. παράγραφο 5.1). Σε περίπτωση υποτροπής, η θεραπεία μπορεί επίσης να διακόπτεται στο πρώτο σύμπτωμα πυρεξίας. Θα πρέπει να ξεκινά θεραπεία με αντιπυρετικά όπως ιβουπροφαίνη ή ακεταμινοφέν/παρακεταμόλη. Θα πρέπει να εξετάζεται η χρήση από στόματος κορτικοστεροειδών στις περιπτώσεις εκείνες στις οποίες τα αντιπυρετικά είναι ανεπαρκή. Οι ασθενείς θα πρέπει να αξιολογούνται για σημεία και συμπτώματα λοίμωξης. Η θεραπεία μπορεί να ξαναρχίσει μόλις ο πυρετός υποχωρήσει. Αν ο πυρετός συνδέεται με άλλα σοβαρά σημεία ή συμπτώματα, η θεραπεία πρέπει να ξεκινά εκ νέου σε μειωμένη δόση αφού ο πυρετός υποχωρήσει και όπως ενδείκνυται κλινικά (βλ. παράγραφο 4.2).

Μείωση κλάσματος εξώθησης αριστερής κοιλίας (LVEF)/Δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας

Έχει αναφερθεί ότι η δαμπραφενίμπη σε συνδυασμό με τραμετινίμπη μειώνει το LVEF τόσο στους ενήλικες όσο και στους παιδιατρικούς ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.8). Σε κλινικές μελέτες σε παιδιατρικούς ασθενείς ο διάμεσος χρόνος ως την έναρξη της πρώτης εμφάνισης μείωσης του LVEF ήταν περίπου ένας μήνας. Σε κλινικές μελέτες με ενήλικους ασθενείς, ο διάμεσος χρόνος έως την εμφάνιση δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας και της μείωσης του LVEF ήταν μεταξύ 2 και 5 μηνών.

Σε ασθενείς που λαμβάνουν δαμπραφενίμπη σε συνδυασμό με τραμετινίμπη, υπήρξαν περιστασιακές αναφορές οξείας, σοβαρής δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας λόγω μυοκαρδίτιδας. Πλήρης ανάρρωση παρατηρήθηκε όταν η θεραπεία διακόπηκε. Οι ιατροί θα πρέπει να είναι σε ετοιμότητα για το ενδεχόμενο μυοκαρδίτιδας σε ασθενείς που αναπτύσσουν νέα ή επιδεινούμενα καρδιακά σημεία ή συμπτώματα. Παρακαλείστε όπως ανατρέξετε στην ΠΧΠ για την τραμετινίμπη κόνις για πόσιμο διάλυμα (παράγραφος 4.4) για περισσότερες πληροφορίες. Δεν απαιτούνται προσαρμογές της δόσης της δαμπραφενίμπης όταν λαμβάνεται σε συνδυασμό με τραμετινίμπη.

Νεφρική ανεπάρκεια

Νεφρική ανεπάρκεια διαπιστώθηκε σε $\leq 1\%$ των ενήλικων ασθενών που έλαβαν θεραπεία με δαμπραφενίμπη σε συνδυασμό με τραμετινίμπη. Οι παρατηρηθείσες περιπτώσεις σε ενήλικους ασθενείς γενικά συσχετίστηκαν με πυρεξία και αφυδάτωση και ανταποκρίθηκαν καλά στην προσωρινή διακοπή της δόσης και στα γενικά υποστηρικτικά μέτρα. Έχει αναφερθεί κοκκιωματώδης νεφρίτιδα επίσης σε ενήλικους ασθενείς. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά ως προς την κρεατινίνη ορού ενόσω βρίσκονται υπό θεραπεία. Αν η κρεατινίνη αυξάνεται, ενδέχεται να χρειαστεί να διακοπεί προσωρινά η θεραπεία σύμφωνα με την κλινική ένδειξη. Η δαμπραφενίμπη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια (που ορίζεται ως κρεατινίνη $>1,5 \times \text{ULN}$) και, ως εκ τούτου, θα πρέπει να δίδεται προσοχή υπό αυτές τις συνθήκες (βλ. παράγραφο 5.2).

Ηπατικά συμβάντα

Έχουν αναφερθεί ηπατικές ανεπιθύμητες ενέργειες σε ενήλικους και παιδιατρικούς ασθενείς σε κλινικές μελέτες με δαμπραφενίμπη σε συνδυασμό με τραμετινίμπη (βλ. παράγραφο 4.8). Συνιστάται παρακολούθηση της ηπατικής λειτουργίας των ασθενών κάθε τέσσερις εβδομάδες για 6 μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας. Η ηπατική παρακολούθηση μπορεί να συνεχιστεί μετέπειτα όπως ενδείκνυται κλινικά.

Μεταβολές στην αρτηριακή πίεση

Έχει αναφερθεί υπέρταση και υπόταση σε ασθενείς σε κλινικές μελέτες με δαμπραφενίμπη σε συνδυασμό με τραμετινίμπη (βλ. παράγραφο 4.8). Πρέπει να γίνεται μέτρηση της αρτηριακής πίεσης κατά την έναρξη και να παρακολουθείται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με έλεγχο της υπέρτασης με την καθιερωμένη θεραπεία ανάλογα με τις ανάγκες.

Διάμεση πνευμονοπάθεια (ILD)/Πνευμονίτιδα

Έχουν αναφερθεί περιστατικά πνευμονίτιδας ή ILD σε ενήλικους ασθενείς σε κλινικές μελέτες με δαμπραφενίμπη σε συνδυασμό με τραμετινίμπη. Παρακαλείστε όπως ανατρέξετε στην ΠΧΠ για την τραμετινίμπη κόνις για πόσιμο διάλυμα για επιπρόσθετες πληροφορίες.

Εξάνθημα

Έχει παρατηρηθεί εξάνθημα στο 49% των παιδιατρικών ασθενών σε κλινικές μελέτες όπου η δαμπραφενίμπη χρησιμοποιήθηκε σε συνδυασμό με τραμετινίμπη (βλ. παράγραφο 4.8). Η πλειοψηφία αυτών των περιπτώσεων ήταν Βαθμού 1 ή 2 και δεν απαιτήθηκε διακοπή ή μείωση της δόσης.

Σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες

Περιστατικά σοβαρών δερματικών ανεπιθύμητων ενεργειών (SCARS), περιλαμβανομένου του συνδρόμου Stevens Johnson και της φαρμακευτικής αντίδρασης με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS), τα οποία μπορεί να είναι απειλητικά για τη ζωή ή θανατηφόρα έχουν αναφερθεί κατά τη διάρκεια θεραπείας με συνδυασμό δαμπραφενίμης/τραμετινίμης σε ενήλικους ασθενείς. Πριν από την έναρξη της θεραπείας οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται για τα σημεία και συμπτώματα και να παρακολουθούνται στενά για δερματικές αντιδράσεις. Εάν εμφανιστούν σημεία και συμπτώματα ενδεικτικά των SCARS, η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται.

Ραβδομυόλυση

Ραβδομυόλυση έχει αναφερθεί σε ενήλικους ασθενείς που λαμβάνουν δαμπραφενίμη σε συνδυασμό με τραμετινίμη. Τα σημεία ή τα συμπτώματα της ραβδομυόλυσης θα πρέπει να υποβάλλονται σε κατάλληλη κλινική αξιολόγηση και θεραπεία όπως ενδείκνυται. Παρακαλείστε όπως ανατρέξετε στην ΠΧΠ για την τραμετινίμη κόνι για πόσιμο διάλυμα για περισσότερες πληροφορίες.

Παγκρεατίτιδα

Παγκρεατίτιδα έχει αναφερθεί σε ενήλικους και παιδιατρικούς ασθενείς που έλαβαν δαμπραφενίμη σε συνδυασμό με τραμετινίμη σε κλινικές μελέτες (βλ. παράγραφο 4.8). Το ανεξήγητο κοιλιακό άλγος θα πρέπει να διερευνάται άμεσα, συμπεριλαμβανομένης της μέτρησης της αμυλάσης και της λιπάσης ορού. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά όταν ξαναρχίζουν την θεραπεία μετά από ένα επεισόδιο παγκρεατίτιδας.

Θρόμβωση τω εν τω βάθει φλεβών (DVT)/Πνευμονική εμβολή (PE)

Πνευμονική εμβολή ή θρόμβωση εν τω βάθει φλέβας μπορεί να παρουσιαστεί. Εάν οι ασθενείς εμφανίσουν συμπτώματα πνευμονικής εμβολής ή εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης, όπως δύσπνοια, πόνο στο στήθος, ή το βραχίονα ή πρήξιμο στα πόδια, θα πρέπει να αναζητήσουν αμέσως ιατρική φροντίδα. Σε απειλητική για τη ζωή πνευμονική εμβολή να διακόπτεται μόνιμα η θεραπεία.

Γαστρεντερικές διαταραχές

Έχει αναφερθεί κολίτιδα και εντεροκολίτιδα σε παιδιατρικούς ασθενείς που έλαβαν δαμπραφενίμη σε συνδυασμό με τραμετινίμη (βλ. παράγραφο 4.8). Κολίτιδα και διάτρηση του γαστρεντερικού σωλήνα, που συμπεριελάμβαναν θανατηφόρα κατάληξη, έχουν αναφερθεί σε ενήλικους ασθενείς που λαμβάνουν δαμπραφενίμη σε συνδυασμό με τραμετινίμη. Παρακαλείστε όπως ανατρέξετε στην ΠΧΠ για την τραμετινίμη κόνις για πόσιμο διάλυμα για επιπλέον πληροφορίες.

Σαρκοείδωση

Σε ενήλικους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με δαμπραφενίμη σε συνδυασμό με τραμετινίμη αναφέρθηκαν περιστατικά σαρκοείδωσης, ιδίως στο δέρμα, στους πνεύμονες, στους οφθαλμούς και στους λεμφαδένες. Στην πλειονότητα των περιπτώσεων, η θεραπεία με δαμπραφενίμη και τραμετινίμη δεν διακόπηκε. Σε περίπτωση διάγνωσης σαρκοείδωσης πρέπει να εξετάζεται η χορήγηση ειδικής θεραπείας.

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/Γονιμότητα στους άνδρες

Πριν από την έναρξη της θεραπείας σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να παρέχονται κατάλληλες συμβουλές για τις αποτελεσματικές μεθόδους αντισύλληψης. Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματικές μεθόδους αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 2 εβδομάδες μετά την διακοπή της δαμπραφενίμης και για 16 εβδομάδες μετά την διακοπή της τραμετινίμης. Οι άντρες ασθενείς που λαμβάνουν δαμπραφενίμη σε συνδυασμό με τραμετινίμη πρέπει να λαμβάνουν ενημέρωση για τον δυνητικό κίνδυνο για δυσλειτουργία της σπερματογένεσης, που μπορεί να είναι μη αναστρέψιμη (βλ. παράγραφο 4.6).

Αιμοφαγοκυτταρική λεμφοϊστοκυττάρωση

Με βάση τη μετεγκριτική εμπειρία, έχει παρατηρηθεί αιμοφαγοκυτταρική λεμφοϊστοκυττάρωση (HLH) σε ενήλικους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με δαμπραφενίμη σε συνδυασμό με τραμετινίμη. Απαιτείται προσοχή κατά τη χορήγηση της δαμπραφενίμης σε συνδυασμό με τραμετινίμη. Εάν επιβεβαιωθεί η HLH, η χορήγηση δαμπραφενίμης και τραμετινίμης πρέπει να διακοπεί και να ξεκινήσει η φαρμακευτική αγωγή για την HLH.

Σύνδρομο λύσης όγκου (TLS)

Η εμφάνιση TLS, το οποίο μπορεί να είναι θανατηφόρο, έχει συσχετιστεί με τη χρήση της δαμπραφενίμης σε συνδυασμό με την τραμετινίμη (βλ. παράγραφο 4.8). Παράγοντες κινδύνου για TLS περιλαμβάνουν υψηλό φορτίο όγκου, προϋπάρχουσα χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, oligουρία, αφυδάτωση, υπόταση και όξινα ούρα. Ασθενείς με παράγοντες κινδύνου για TLS θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά και να εξετάζεται η χορήγηση προφυλακτικής ενυδάτωσης. Το TLS πρέπει να αντιμετωπίζεται άμεσα όπως ενδείκνυται κλινικά.

Επιδράσεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στη δαμπραφενίμη

Η δαμπραφενίμη είναι υπόστρωμα των CYP2C8 και CYP3A4. Οι ισχυροί επαγωγείς αυτών των ενζύμων θα πρέπει να αποφεύγονται όταν είναι δυνατό καθώς οι παράγοντες αυτοί ενδέχεται να μειώσουν την αποτελεσματικότητα της δαμπραφενίμης (βλ. παράγραφο 4.5).

Επιδράσεις της δαμπραφενίμης σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Η δαμπραφενίμη είναι επαγωγέας μεταβολικών ενζύμων τα οποία ενδέχεται να οδηγήσουν σε απώλεια της αποτελεσματικότητας πολλών συχνά χρησιμοποιούμενων φαρμακευτικών προϊόντων (βλ. παραδείγματα στην παράγραφο 4.5). Μία ανασκόπηση των φαρμάκων που χρησιμοποιούνται (drug utilisation review -DUR) είναι, ως εκ τούτου, σημαντική όταν αρχίζει η θεραπεία με δαμπραφενίμη. Η ταυτόχρονη χρήση της δαμπραφενίμης με φαρμακευτικά προϊόντα που αποτελούν ευαίσθητα υποστρώματα συγκεκριμένων μεταβολικών ενζύμων ή μεταφορέων (βλ. παράγραφο 4.5) θα πρέπει γενικά να αποφεύγεται αν δεν είναι εφικτή η παρακολούθηση της αποτελεσματικότητας και η προσαρμογή της δόσης.

Η ταυτόχρονη χορήγηση δαμπραφενίμης και βαρφαρίνης ενδέχεται να οδηγήσει σε μείωση της έκθεσης στη βαρφαρίνη. Θα πρέπει να δίδεται προσοχή και συνιστάται επιπρόσθετη παρακολούθηση με το Διεθνές Κανονικοποιημένο Πηλίκο (INR) όταν η δαμπραφενίμη χρησιμοποιείται ταυτόχρονα με βαρφαρίνη και κατά τη διακοπή του δαμπραφενίμης (βλ. παράγραφο 4.5).

Η ταυτόχρονη χορήγηση της δαμπραφενίμης με διγοξίνη οδηγεί σε μείωση της έκθεσης στη διγοξίνη. Θα πρέπει να δίδεται προσοχή και συνιστάται επιπρόσθετη παρακολούθηση της διγοξίνης όταν η διγοξίνη (υπόστρωμα ενός μεταφορέα) χρησιμοποιείται ταυτόχρονα με δαμπραφενίμη και κατά τη διακοπή της δαμπραφενίμης (βλ. παράγραφο 4.5).

Έκδοχα

Κάλιο

Το φαρμακευτικό προϊόν αυτό περιέχει κάλιο, λιγότερο από 1 mmol (39 mg) ανά μέγιστη ημερήσια δόση, δηλ. ουσιαστικά «ελεύθερο κάλιο».

Βενζυλική αλκοόλη

Το φαρμακευτικό προϊόν αυτό περιέχει <0,00078 mg βενζυλικής αλκοόλης σε κάθε διασπειρόμενο δισκίο.

Η βενζυλική αλκοόλη μπορεί να προκαλέσει αλλεργικές αντιδράσεις.

Οι ασθενείς ηλικίας κάτω των 3 ετών πρέπει να παρακολουθούνται για αναπνευστικά συμπτώματα.

Οι ασθενείς που είναι ή μπορεί να μείνουν έγκυες πρέπει να λαμβάνουν συμβουλές για τον δυνητικό κίνδυνο στο έμβρυο από το έκδοχο βενζυλική αλκοόλη, που μπορεί να συσσωρευτεί στην πορεία του χρόνου και να προκαλέσει μεταβολική οξείδωση.

Τα διασπειρόμενα δισκία δαμπραφενίμπης πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε ασθενείς με ηπατική ή νεφρική δυσλειτουργία, καθώς η βενζυλική αλκοόλη μπορεί να συσσωρευτεί στην πορεία του χρόνου και να προκαλέσει μεταβολική οξείωση.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

Επίδραση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στη δαμπραφενίμπη

Η δαμπραφενίμπη αποτελεί υπόστρωμα των μεταβολικών ενζύμων CYP2C8 και CYP3A4, ενώ οι δραστικοί μεταβολίτες υδροξυ-δαμπραφενίμπη και απομεθυλο-δαμπραφενίμπη είναι υποστρώματα του CYP3A4. Για το λόγο αυτό, τα φαρμακευτικά προϊόντα που είναι ισχυροί αναστολείς ή επαγωγείς του CYP2C8 ή του CYP3A4 είναι πιθανό να αυξήσουν ή να μειώσουν, αντίστοιχα, τις συγκεντρώσεις της δαμπραφενίμπης. Θα πρέπει να εξετάζονται εναλλακτικοί παράγοντες κατά τη χορήγηση της δαμπραφενίμπης όταν είναι δυνατό. Η δαμπραφενίμπη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή αν μαζί με την δαμπραφενίμπη χορηγούνται ισχυροί αναστολείς (π.χ. κετοконаζόλη, γεμφιβροζίλη, νεφαζοδόνη, κλαριθρομυκίνη, ριτοναβίρη, σακιναβίρη, τελιθρομυκίνη, ιτρακοναζόλη, βορικοναζόλη, ποσακοναζόλη, αταζαναβίρη). Η συγχορήγηση της δαμπραφενίμπης με ισχυρούς επαγωγείς (π.χ. ριφαμπικίνη, φαινυτοΐνη, καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη ή βαλσαμόχορτο (*Hypericum perforatum*)) του CYP2C8 ή του CYP3A4 πρέπει να αποφεύγεται.

Η εφάπαξ χορήγηση 400 mg κετοконаζόλης ημερησίως (αναστολέας του CYP3A4) σε συνδυασμό με δαμπραφενίμπη 75 mg δις ημερησίως, είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση της AUC και της C_{max} της δαμπραφενίμπης κατά 71% και 33% αντίστοιχα, σε σχέση με τη δις ημερησίως χορήγηση 75 mg δαμπραφενίμπης σε μονοθεραπεία. Η συγχορήγηση οδήγησε σε αυξήσεις της AUC του υδροξυ- και απομεθυλο-δαμπραφενίμπης (αυξήσεις κατά 82% και 68%, αντίστοιχα). Μία μείωση της AUC κατά 16% σημειώθηκε για την καρβοξυ-δαμπραφενίμπη.

Η δις ημερησίως χορήγηση 600 mg γεμφιβροζίλης (αναστολέας του CYP2C8) σε συνδυασμό με δαμπραφενίμπη 75 mg δις ημερησίως, είχε ως αποτέλεσμα την κατά 47% αύξηση της AUC της δαμπραφενίμπης αλλά δεν μετέβαλε την C_{max} του δαμπραφενίμπης σε σχέση με τη δις ημερησίως χορήγηση 75 mg δαμπραφενίμπης σε μονοθεραπεία. Η γεμφιβροζίλη δεν είχε καμία κλινικά σημαντική επίδραση στη συστηματική έκθεση στους μεταβολίτες της δαμπραφενίμπης ($\leq 13\%$).

Η χορήγηση της ριφαμπίνης (ενός επαγωγέα του CYP3A4/CYP2C8) 600 mg άπαξ ημερησίως με δαμπραφενίμπη 150 mg δις ημερησίως είχε ως αποτέλεσμα μια μείωση στην C_{max} επαναλαμβανόμενης δόσης της δαμπραφενίμπης (27%) και στην AUC (34%). Δεν παρατηρήθηκε σχετική αλλαγή στην AUC για την hydroxy-δαμπραφενίμπη. Υπήρξε αύξηση της AUC κατά 73% για την carboxy-δαμπραφενίμπη και μείωση της AUC κατά 30% για την desmethyl-δαμπραφενίμπη.

Η συγχορήγηση επαναλαμβανόμενων δόσεων δαμπραφενίμπης 150 mg δις ημερησίως και του παράγοντα αύξησης του pH ραμπεπραζόλη 40 mg άπαξ ημερησίως οδήγησε σε αύξηση της AUC κατά 3% και μείωση της C_{max} της δαμπραφενίμπης κατά 12%. Αυτές οι αλλαγές στην AUC και στη C_{max} του δαμπραφενίμπη δεν θεωρούνται κλινικά σημαντικές. Φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβάλλουν το pH της ανώτερης γαστρεντερικής οδού (GI) (π.χ. αναστολείς της αντλίας πρωτονίων, ανταγωνιστές υποδοχέα H₂, αντιόξινα) δεν αναμένεται να μειώσουν τη βιοδιαθεσιμότητα της δαμπραφενίμπης.

Επίδραση της δαμπραφενίμπης σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Η δαμπραφενίμπη είναι ένας ενζυμικός επαγωγέας και αυξάνει τη σύνθεση ενζύμων που μεταβολίζουν φάρμακα, συμπεριλαμβανομένων των CYP3A4, CYP2Cs και CYP2B6 και ενδέχεται να αυξήσει τη σύνθεση των μεταφορέων. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση των επιπέδων των φαρμακευτικών προϊόντων που μεταβολίζονται από αυτά τα ένζυμα στο πλάσμα και ενδέχεται να επηρεάσει μερικά μεταφερόμενα φαρμακευτικά προϊόντα. Η ελάττωση των συγκεντρώσεων στο πλάσμα μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια ή ελάττωση της κλινικής επίδρασης αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων. Υπάρχει, επίσης, κίνδυνος αυξημένου σχηματισμού δραστικών μεταβολιτών αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων. Στα ένζυμα που ενδέχεται να επαχθούν περιλαμβάνονται το CYP3A στο ήπαρ και στο έντερο, το CYP2B6, το CYP2C8, το CYP2C9, το CYP2C19 και τα UGT (ένζυμα σύζευξης γλυκουρονιδίων). Η πρωτεΐνη μεταφοράς Pgp ενδέχεται, επίσης, να επαχθεί όπως και άλλοι μεταφορείς, π.χ. οι MRP-2. Η επαγωγή των OATP1B1/1B3 και BCRP δεν είναι πιθανή σύμφωνα με παρατηρήσεις από μια κλινική μελέτη με ροσουβαστατίνη.

In vitro, η δαμπραφενίμπη επήγαγε δοσοεξαρτώμενες αυξήσεις των CYP2B6 και CYP3A4. Σε μία κλινική μελέτη φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης, η C_{max} και η AUC της χορηγούμενης από του στόματος μιδαζολάμης (ενός υποστρώματος του CYP3A4) μειώθηκαν κατά 47% και 65% αντίστοιχα με τη συγχορήγηση της επαναληπτικής δόσης της δαμπραφενίμπης.

Η χορήγηση δαμπραφενίμπης και βαρφαρίνης είχε ως αποτέλεσμα την κατά 37% και 33% μείωση της AUC της S- και R- βαρφαρίνης αντίστοιχα, σε σχέση με τη χορήγηση της βαρφαρίνης μεμονωμένα. Η C_{max} της S- και R-βαρφαρίνης αυξήθηκε κατά 18% και 19%.

Αναμένονται αλληλεπιδράσεις με πολλά φαρμακευτικά προϊόντα που απεκκρίνονται μέσω του μεταβολισμού ή της ενεργού μεταφοράς. Αν η θεραπευτική τους δράση έχει μεγάλη σημασία για τον ασθενή και οι προσαρμογές της δόσης δεν μπορούν να πραγματοποιηθούν εύκολα με βάση την παρακολούθηση της αποτελεσματικότητας ή των συγκεντρώσεων στο πλάσμα, αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα πρέπει να αποφεύγονται ή να χρησιμοποιούνται με προσοχή. Υπάρχει η υποψία ότι ο κίνδυνος ηπατικής βλάβης μετά από χορήγηση παρακεταμόλης είναι υψηλότερος σε ασθενείς που αντιμετωπίζονται ταυτόχρονα με επαγωγείς ενζύμων.

Ο αριθμός των φαρμακευτικών προϊόντων που επηρεάζονται αναμένεται να είναι μεγάλος. Ωστόσο, το μέγεθος της αλληλεπίδρασης θα ποικίλει. Στις ομάδες των φαρμακευτικών προϊόντων που μπορεί να επηρεαστούν συμπεριλαμβάνονται ενδεικτικά:

- Αναλγητικά (π.χ. φαιτανύλη, μεθαδόνη)
- Αντιβιοτικά (π.χ. κλαριθρομυκίνη, δοξυκυκλίνη)
- Αντικαρκινικοί παράγοντες (π.χ. καμπαζιταξέλη)
- Αντιπηκτικά (π.χ. ασενοκουμαρόλη, βαρφαρίνη βλ. παράγραφο 4.4)
- Αντεπιληπτικά (π.χ. καρβαμαζεπίνη, φαινytoίνη, πριμιδόνη, βαλπροϊκό οξύ)
- Αντιψυχωσικά (π.χ. αλοπεριδόλη)
- Αποκλειστές διαύλων ασβεστίου (π.χ. διλτιαζέμη, φελοδιπίνη, νικαρδιπίνη, νιφεδιπίνη, βεραπαμίλη)

- Καρδιακές γλυκοσίδες (π.χ. διγοξίνη, βλ. παράγραφο 4.4)
- Κορτικοστεροειδή (π.χ. δεξαμεθαζόνη, μεθυλπρεδνιζολόνη)
- Αντιικά HIV (π.χ. αμπρεναβίρη, αταζαναβίρη, δαρουναβίρη, δελαβιρδίνη, εφাবιρένζη, φοσαμπρεναβίρη, ινδιναβίρη, λοπιναβίρη, νελφίναβιρη, σακιναβίρη, τιπραναβίρη)
- Ορμονικά αντισυλληπτικά (βλ. παράγραφο 4.6)
- Υπνωτικά (π.χ. διαζεπάμη, μιδαζολάμη, ζολπιδέμη)
- Ανοσοκατασταλτικά (π.χ. κυκλοσπορίνη, τακρόλιμους, σιρόλιμους)
- Στατίνες που μεταβολίζονται από το CYP3A4 (π.χ. ατορβαστατίνη, σιμβαστατίνη)

Η έναρξη της επαγωγής είναι πιθανό να συμβεί 3 ημέρες μετά την επαναλαμβανόμενη χορήγηση της δαμπραφενίμπης. Με τη διακοπή της δαμπραφενίμπης η υποχώρηση της επαγωγής είναι σταδιακή, οι συγκεντρώσεις των υποστρωμάτων που είναι ευαίσθητα στα CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 και CYP2C19, της UDP γλυκουρονοσυλ-τρανσφεράσης (UGT) και των υποστρωμάτων των μεταφορέων (π.χ. Pgp ή MRP-2) ενδέχεται να αυξηθούν και οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για τοξικότητα, ενώ η δόση αυτών των παραγόντων μπορεί να χρειαστεί να ρυθμιστεί.

In vitro, η δαμπραφενίμπη είναι ένας μηχανιστικός αναστολέας του CYP3A4. Για αυτό, ενδέχεται να παρατηρηθεί παροδική αναστολή του CYP3A4 κατά τις πρώτες ημέρες της θεραπείας.

Επιδράσεις της δαμπραφενίμπης στα συστήματα μεταφοράς ουσιών

Η δαμπραφενίμπη είναι ένας *in vitro* αναστολέας του ανθρώπινου πολυπεπτιδίου μεταφοράς οργανικών ανιόντων (OATP) 1B1 (OATP1B1), OATP1B3 και BCRP. Μετά από συγχορήγηση μιας εφάπαξ δόσης ροσουβαστατίνης (υπόστρωμα των OATP1B1, OATP1B3 και BCRP) με επαναλαμβανόμενη δόση δαμπραφενίμπης σε ενήλικους ασθενείς, η C_{max} της ροσουβαστατίνης αυξήθηκε κατά 2,6 φορές ενώ η AUC άλλαξε μόνο ελάχιστα (αύξηση 7%). Η αυξημένη C_{max} της ροσουβαστατίνης δεν είναι πιθανό να έχει κλινική σημασία.

Επίσης, συμβουλευτείτε την καθοδήγηση για αλληλεπιδράσεις φαρμακευτικών προϊόντων για την τραμετινίμπη που περιλαμβάνεται στις παραγράφους 4.4 και 4.5 της ΠΧΠ για την τραμετινίμπη κόνι για πόσιμο διάλυμα.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/Αντισύλληψη σε γυναίκες

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματικές μεθόδους αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 2 εβδομάδες μετά από τη διακοπή της δαμπραφενίμπης και για 16 εβδομάδες μετά από τη διακοπή της τραμετινίμπης.

Η δαμπραφενίμπη ενδέχεται να μειώσει την αποτελεσματικότητα των από στόματος ή κάθε συστημικής οδού ορμονικών αντισυλληπτικών και θα πρέπει να χρησιμοποιείται μία εναλλακτική μέθοδος αντισύλληψης, όπως μια μέθοδος φραγμού (βλ. παράγραφο 4.5).

Κύηση

Δεν διατίθενται δεδομένα από τη χρήση της δαμπραφενίμπης σε εγκύους. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα και τοξικότητα στην εμβρυϊκή ανάπτυξη, που συμπεριλαμβάνει τερατογόνες επιδράσεις (βλ. παράγραφο 5.3). Η δαμπραφενίμπη δεν θα πρέπει να χορηγείται σε εγκύους εκτός εάν το πιθανό όφελος για τη μητέρα υπερτερεί του πιθανού κινδύνου για το έμβρυο. Αν η ασθενής μείνει έγκυος ενόσω λαμβάνει δαμπραφενίμπη, θα πρέπει να ενημερωθεί για την πιθανότητα βλάβης στο έμβρυο. Παρακαλείσθε να δείτε επίσης την ΠΧΠ για την τραμετινίμπη κόνις για πόσιμο διάλυμα (παράγραφος 4.6) για επιπλέον πληροφορίες για την τραμετινίμπη.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το δαμπραφενίμπη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Ο κίνδυνος στα παιδιά που θηλάζουν δεν μπορεί να αποκλειστεί. Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί η δαμπραφενίμπη, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για την γυναίκα.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν δεδομένα σε ανθρώπους για την δαμπραφενίμπη σε συνδυασμό με τραμετινίμπη. Η δαμπραφενίμπη μπορεί να διαταράξει την ανδρική και τη γυναικεία γονιμότητα καθώς έχουν παρατηρηθεί επιδράσεις στα αρσενικά και θηλυκά αναπαραγωγικά όργανα σε ζώα (βλ. παράγραφο 5.3). Οι άνδρες ασθενείς που λαμβάνουν δαμπραφενίμπη σε συνδυασμό με τραμετινίμπη θα πρέπει να ενημερώνονται για τον ενδεχόμενο κίνδυνο για μειωμένη σπερματογένεση, η οποία μπορεί να είναι μη αναστρέψιμη. Παρακαλείσθε να δείτε την ΠΧΠ για την τραμετινίμπη κόνις για πόσιμο διάλυμα για επιπλέον πληροφορίες.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η δαμπραφενίμπη έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Η κλινική κατάσταση των ασθενών και το προφίλ των ανεπιθύμητων ενεργειών της δαμπραφενίμπης θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη κατά την αξιολόγηση της ικανότητάς τους να εκτελούν δραστηριότητες που απαιτούν κρίση, και κινητικές ή γνωστικές δεξιότητες. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται για την πιθανότητα κόπωσης, ζάλης και οφθαλμικών προβλημάτων που επηρεάζουν αυτές τις δραστηριότητες.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Σε κλινικές μελέτες παιδιατρικών ασθενών που έλαβαν δαμπραφενίμπη σε συνδυασμό με τραμετινίμπη, οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (αναφέρθηκαν σε συχνότητα $\geq 20\%$) ήταν: πυρεξία (70%), εξάνθημα (49%), κεφαλαλγία (47%), έμετος (40%), κόπωση (36%), ξηροδερμία (35%), διάρροια (34%), αιμορραγία (34%), ναυτία (29%), δερματίτιδα ομοιάζουσα με ακμή (29%), κοιλιακό άλγος (28%), ουδετεροπενία (26%), βήχας (24%) και αυξημένες τρανσαμινάσες (22%). Οι πιο συχνές αναφερόμενες σοβαρές (Βαθμού 3/4) ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν: ουδετεροπενία (15%), πυρεξία (11%), αυξημένες τρανσαμινάσες (6%) και αυξημένο βάρος (5%). Τα μακροπρόθεσμα δεδομένα για την ανάπτυξη και τη σκελετική ωρίμανση σε παιδιατρικούς ασθενείς είναι επί του παρόντος περιορισμένα (βλ. παράγραφο 5.3).

Το προφίλ ασφάλειας σε παιδιατρικούς ασθενείς ήταν σε μεγάλο βαθμό σε συμφωνία με το προφίλ ασφάλειας που είχε προηγουμένως καθιερωθεί σε ενήλικους ασθενείς. Οι ακόλουθες επιπρόσθετες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί μέχρι τώρα μόνο σε ενήλικους ασθενείς που έχουν λάβει θεραπεία με καψάκια δαμπραφενίμπης και δισκία τραμετινίμπης: δερματικό καρκίνωμα εκ πλακωδών κυττάρων, σμηγματορροϊκή κεράτωση, περιφερική νευροπάθεια (συμπεριλαμβανομένης της αισθητηριακής και κινητικής νευροπάθειας), λεμφοίδημα, ξηροστομία, ακτινική κεράτωση, νεφρική ανεπάρκεια, ενίσχυση της τοξικότητας από ακτινοβολία (συχνή), μελάνωμα, ακροχορδώνες, σαρκοείδωση, χοριοαμφιβληστροειδοπάθεια, πνευμονίτιδα, οξεία νεφρική ανεπάρκεια, νεφρίτιδα, καρδιακή ανεπάρκεια, δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας, διάμεση πνευμονοπάθεια, ραβδομύωση (μη συχνή), γαστρεντερική διάτρηση, αιμοφαγοκυτταρική λεμφοϊστοκυττάρωση (σπάνια), σύνδρομο λύσης όγκου, μυοκαρδίτιδα, σύνδρομο Stevens-Johnson, φαρμακευτική αντίδραση με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα, δερματικές αντιδράσεις σχετιζόμενες με τη δερματοστιξία (μη γνωστή συχνότητα). Επιπλέον έχουν αναφερθεί περιστατικά αμφοτερόπλευρης πανραγοειδήτιδας ή αμφοτερόπλευρης ιριδοκυκλίτιδας που υποδηλώνουν σύνδρομο Vogt-Koyanagi-Harada σε ενηλικές ασθενείς.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Η ασφάλεια της δαμπραφενίμπης σε συνδυασμό με τραμετινίμπη έχει αξιολογηθεί σε συγκεντρωτικό σύνολο ασφάλειας 171 παιδιατρικών ασθενών σε δύο μελέτες με ασθενείς με συμπαγείς όγκους θετικούς σε μετάλλαξη BRAF V600. Τέσσερις (2,3%) ασθενείς ήταν ηλικίας 1 ως <2 ετών, 39 (22,8%) ασθενείς ήταν 2 ως <6 ετών, 54 (31,6%) ασθενείς ήταν 6 ως <12 ετών και 74 (43,3%) ασθενείς ήταν 12 ως <18 ετών κατά την ένταξη. Η μέση διάρκεια της θεραπείας ήταν 2,3 χρόνια.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες (Πίνακας 4) παρατίθενται παρακάτω κατά κατηγορία/οργανικό σύστημα MedDRA και ταξινομούνται κατά συχνότητα με τη χρήση της ακόλουθης σύμβασης: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $<1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $<1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $<1/1.000$), πολύ σπάνιες ($<1/10.000$) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε ομάδας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται με σειρά φθίνουσας βαρύτητας.

Πίνακας 4 Ανεπιθύμητες ενέργειες με δαμπραφενίμπη σε συνδυασμό με τραμετινίμπη

Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	
Πολύ συχνές	Παρωνυχία, ρινοφαρυγγίτιδα* ¹
Συχνές	Λοίμωξη ουροποιητικού συστήματος, κυτταρίτιδα
Νεοπλάσματα καλοήγη, κακοήγη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)	
Πολύ συχνές	Θήλωμα δέρματος
Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος	
Πολύ συχνές	Ουδετεροπενία* ² , αναιμία, λευκοπενία*
Συχνές	Θρομβοπενία*
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	
Συχνές	Υπερευαισθησία
Μεταβολικές και διατροφικές διαταραχές	
Συχνές	Αφυδάτωση, μειωμένη όρεξη
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	
Πολύ συχνές	Κεφαλαλγία, ζάλη* ³
Διαταραχές του οφθαλμού	
Συχνές	Όραση θαμπή, ελάττωση της όρασης, ραγοειδίτιδα* ⁴
Όχι συχνές	Αποκόλληση αμφιβληστροειδούς, οίδημα περικογχικό
Καρδιακές διαταραχές	
Συχνές	Μειωμένο κλάσμα εξώθησης, βραδυκαρδία*
Όχι συχνές	Κολποκοιλιακός αποκλεισμός ⁵
Αγγειακές διαταραχές	
Πολύ συχνές	Αιμορραγία* ⁶
Συχνές	Υπέρταση, υπόταση
Αναπνευστικές, θωρακικές διαταραχές και διαταραχές μεσοθωρακίου	
Πολύ συχνές	Βήχας*
Συχνές	Δύσπνοια
Γαστρεντερικές διαταραχές	
Πολύ συχνές	Κοιλιακό άλγος*, δυσκοιλιότητα, διάρροια, ναυτία, έμετος
Συχνές	Παγκρεατίτιδα, στοματίτιδα
Όχι συχνές	Κολίτιδα*
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	
Πολύ συχνές	Δερματίτιδα ομοιάζουσα με ακμή* ⁷ , ξηροδερμία* ⁸ , κνησμός, εξάνθημα* ⁹ , ερύθημα
Συχνές	Δερματίτιδα αποφολιδωτική γενικευμένη* ¹⁰ , αλωπεκία, σύνδρομο παλαμο-πελματιαίας ερυθροδυσαισθησίας, θυλακίτιδα, δερματική βλάβη, υποδερματίτιδα, υπερκεράτωση, φωτοευαισθησία* ¹¹
Όχι συχνές	Οξεία εμπύρετη ουδετεροφιλική δερμάτωση ¹² , ρωγμές δέρματος, νυχτερινή εφίδρωση, υπεριδρωσία

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	
Πολύ συχνές	Αρθραλγία, πόνος στα άκρα
Συχνές	Μυαλγία*, μυϊκοί σπασμοί* ¹³
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης	
Πολύ συχνές	Πυρεξία*, κόπωση* ¹⁴ , αυξημένο βάρος
Συχνές	Φλεγμονή βλεννογόνου, οίδημα προσώπου*, ρίγη, περιφερικό οίδημα, γριπώδης συνδρομή
Παρακλινικές εξετάσεις	
Πολύ συχνές	Αυξημένες τρανσαμινάσες* ¹⁵
Συχνές	Υπονατρίαμία, υποφωσφαταιμία, υπεργλυκαιμία, αυξημένη αλκαλική φωσφατάση αίματος, αυξημένη γ-γλουταμυλοτρανσφεράση, αυξημένη φωσφοκινάση κρεατίνης αίματος
*Δηλώνει συγκεντρωτικό όρο δύο ή περισσότερων όρων κατά MedDRA που θεωρήθηκαν κλινικά παρόμοιοι. ¹ ρινοφαρυγγίτιδα περιλαμβάνει φαρυγγίτιδα ² ουδετεροπενία περιλαμβάνει μειωμένο αριθμό ουδετερόφιλων και εμπύρετη ουδετεροπενία ³ ζάλη περιλαμβάνει ίλιγγο ⁴ ραγοειδίτιδα περιλαμβάνει ιριδοκυκλίτιδα ⁵ κολποκοιλιακός αποκλεισμός περιλαμβάνει κολποκοιλιακό αποκλεισμό πρώτου βαθμού ⁶ αιμορραγία περιλαμβάνει επίσταξη, αιματουρία, θλάση, αιμάτωμα, αυξημένη διεθνής ομαλοποιημένη σχέση, αιμορραγία πρωκτού, αιμορραγία στη θέση του καθετήρα, εγκεφαλική αιμορραγία, εκχύμωση, επισκληρίδιο αιμάτωμα, γαστρεντερική αιμορραγία, αιματοχεσία, πετέχειες, μετεγχειρητική αιμορραγία, αιμορραγία ορθού, μειωμένος αριθμός ερυθροκυττάρων, αιμορραγία του άνω γαστρεντερικού, αιμορραγία μήτρας, βαριά εμμηνορροϊκή αιμορραγία και πορφύρα ⁷ δερματίτιδα ομοιάζουσα με ακμή περιλαμβάνει ακμή και φλυκταινώδη ακμή ⁸ ξηροδερμία περιλαμβάνει ξήρωση και ξερό δέρμα ⁹ εξάνθημα περιλαμβάνει κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα, φλυκταινώδες εξάνθημα, ερυθματώδες εξάνθημα, κηλιδώδες εξάνθημα, βλατιδώδες εξάνθημα ¹⁰ αποφολιδωτική δερματίτιδα γενικευμένη περιλαμβάνει δερματική αποφολίδωση και αποφολιδωτική δερματίτιδα ¹¹ φωτοευαισθησία περιλαμβάνει αντίδραση φωτοευαισθησίας και ηλιακό έγκαυμα ¹² η οξεία εμπύρετη ουδετεροφιλική δερμάτωση είναι ανεπιθύμητη ενέργεια φαρμάκου που παρατηρείται επίσης με τη μονοθεραπεία δαμπραφενίμπης (Tafinlar) ¹³ μυϊκοί σπασμοί περιλαμβάνουν μυοσκελετική δυσκαμψία ¹⁴ κόπωση περιλαμβάνει κακουχία και εξασθένιση ¹⁵ αυξημένες τρανσαμινάσες περιλαμβάνουν αυξημένη αμινοτρανσφεράση (AST), αυξημένη αλανινική αμινοτρανσφεράση (ALT) και υπερτρανσαμινασαιμία	

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Αυξημένο σωματικό βάρος

Αυξημένο σωματικό βάρος έχει αναφερθεί μόνο στον παιδιατρικό πληθυσμό. Αναφέρθηκε ως ανεπιθύμητη αντίδραση στο 16% του παιδιατρικού πληθυσμού και συμπεριλαμβάνονται περιπτώσεις Βαθμού 3 στο 5% των ασθενών με ποσοστό διακοπής 0,6% των ασθενών. Ο διάμεσος χρόνος ως την έναρξη του πρώτου επεισοδίου αναφερόμενης αύξησης βάρους σε παιδιατρικούς ασθενείς που έλαβαν δαμπραφενίμπη σε συνδυασμό με τραμετινίμπη ήταν 3,5 μήνες. Αύξηση βάρους από το σημείο αναφοράς ≥ 2 ΔΜΣ (δείκτης μάζας σώματος) για ποσοστιαίες κατηγορίες ηλικίας παρατηρήθηκε σε 36% των ασθενών.

Αιμορραγία

Αιμορραγικά συμβάντα παρατηρήθηκαν σε 34% των παιδιατρικών ασθενών, με συμβάντα Βαθμού 3 να παρουσιάζονται στο 1,2% των ασθενών. Το πιο συχνό αιμορραγικό συμβάν (επίσταξη) αναφέρθηκε στο 18% των παιδιατρικών ασθενών. Ο διάμεσος χρόνος ως την έναρξη του πρώτου επεισοδίου αιμορραγικού συμβάντος σε παιδιατρικούς ασθενείς ήταν 2,6 μήνες. Αιμορραγικά επεισόδια, συμπεριλαμβανομένων επεισοδίων μείζονος αιμορραγίας και θανατηφόρων αιμορραγιών, έχουν παρουσιασθεί σε ενήλικες ασθενείς που λαμβάνουν δαμπραφενίμπη σε συνδυασμό με τραμετινίμπη.

Ο κίνδυνος αιμορραγίας μπορεί να είναι αυξημένος με την ταυτόχρονη χρήση αντιαιμοπεταλιακής ή αντιπηκτικής θεραπείας. Αν παρατηρηθεί αιμορραγία, οι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία σύμφωνα με τις κλινικές ενδείξεις (βλ. παράγραφο 4.4).

Μείωση κλάσματος εξώθησης αριστερής κοιλίας (LVEF)/ Δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας

Μειωμένο LVEF έχει αναφερθεί στο 5,3% των παιδιατρικών ασθενών με συμβάντα Βαθμού 3 να παρατηρούνται στο <1% των ασθενών. Ο διάμεσος χρόνος ως την έναρξη της πρώτης εμφάνισης μείωσης του LVEF ήταν περίπου ένας μήνας.

Ασθενείς με LVEF χαμηλότερο από το κατώτατο φυσιολογικό όριο του εκάστοτε ιδρύματος δεν συμπεριελήφθησαν σε κλινικές μελέτες με την δαμπραφενίμπη. Η δαμπραφενίμπη σε συνδυασμό με τραμετινίμπη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με παθήσεις που θα μπορούσαν να επηρεάσουν τη λειτουργία της αριστερής κοιλίας (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4). Παρακαλείστε όπως ανατρέξετε στην ΠΧΠ για την τραμετινίμπη κόνις για πόσιμο διάλυμα (παράγραφος 4.4).

Πυρεξία

Πυρετός έχει αναφερθεί σε κλινικές μελέτες με δαμπραφενίμπη σε συνδυασμό με τραμετινίμπη (βλ. παράγραφο 4.4). Πυρεξία αναφέρθηκε στο 70% των παιδιατρικών ασθενών, με συμβάντα Βαθμού 3 να παρουσιάζονται στο 11% των ασθενών. Περίπου τα μισά από τα πρώτα περιστατικά εμφάνισης πυρεξίας σε ενήλικες ασθενείς συνέβησαν κατά τον πρώτο μήνα της θεραπείας και περίπου το ένα τρίτο των ασθενών εμφάνισε 3 ή περισσότερα περιστατικά. Στο 1% των ασθενών που λάμβαναν δαμπραφενίμπη ως μονοθεραπεία στον ενιαίο πληθυσμό ασφαλείας, εντοπίστηκαν σοβαρά μη λοιμώδη εμπύρετα περιστατικά (ορίζονται ως πυρετός που συνοδεύεται από σοβαρά ρίγη, αφυδάτωση, υπόταση ή/και οξεία νεφρική ανεπάρκεια προνεφρικής αιτιολογίας σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία κατά την έναρξη. Η έναρξη αυτών των σοβαρών μη λοιμωδών εμπύρετων περιστατικών συνέβαινε χαρακτηριστικά μέσα στον πρώτο μήνα της θεραπείας. Οι ασθενείς με σοβαρά μη λοιμώδη εμπύρετα περιστατικά ανταποκρίθηκαν καλά σε διακοπή της δόσης και/ή μείωση της δόσης και υποστηρικτική φροντίδα (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Ηπατικά συμβάντα

Έχουν αναφερθεί ηπατικές ανεπιθύμητες ενέργειες σε κλινικές μελέτες σε ενήλικες και παιδιά με δαμπραφενίμπη σε συνδυασμό με τραμετινίμπη. Στον παιδιατρικό πληθυσμό ασφαλείας, οι αυξημένες ALT και AST ήταν πολύ συχνές και αναφέρθηκαν στο 13% και 16% των ασθενών, αντιστοίχως (βλ. παράγραφο 4.4). Παρακαλείστε όπως ανατρέξετε στην ΠΧΠ για την κόνι τραμετινίμπη για πόσιμο διάλυμα για επιπλέον πληροφορίες.

Μεταβολές στην αρτηριακή πίεση

Υπέρταση αναφέρθηκε στο 2,3% των παιδιατρικών ασθενών με συμβάντα Βαθμού 3 να παρατηρούνται στο 1,2% των ασθενών. Ο διάμεσος χρόνος έναρξης ως το πρώτο επεισόδιο υπέρτασης σε παιδιατρικούς ασθενείς ήταν 5,4 μήνες.

Υπόταση αναφέρθηκε στο 4,1% των παιδιατρικών ασθενών με συμβάντα Βαθμού ≥ 3 να παρουσιάζονται στο 2,3% των ασθενών. Ο διάμεσος χρόνος ως την έναρξη του πρώτου επεισοδίου υπότασης στους παιδιατρικούς ασθενείς ήταν 2,2 μήνες.

Η αρτηριακή πίεση θα πρέπει να μετράται κατά την έναρξη και να παρακολουθείται κατά τη διάρκεια της θεραπείας, με ρύθμιση της υπέρτασης με καθιερωμένη θεραπεία, κατά περίπτωση (βλ. παράγραφο 4.4).

Αρθραλγία

Αρθραλγία αναφέρθηκε πολύ συχνά στον ενιαίο πληθυσμό ασφαλείας ενηλίκων και παιδιών του δαμπραφενίμπη σε συνδυασμό με τραμετινίμπη. Στον παιδιατρικό πληθυσμό ασφαλείας αναφέρθηκε αρθραλγία στο 13% των ασθενών με το <1% των ασθενών με βαρύτητα Βαθμού 3. Αρθραλγία αναφέρθηκε στο 25% των ενηλίκων ασθενών, παρότι ήταν κυρίως βαρύτητας Βαθμού 1 και 2 με το Βαθμό 3 να συμβαίνει σπάνια (<1%).

Υποφωσφαταιμία

Υποφωσφαταιμία αναφέρθηκε συχνά στον ενιαίο πληθυσμό ασφάλειας ενηλίκων και παιδιών του δαμπραφενίμπη σε συνδυασμό με τραμετινίμπη στο 4% και το 5,8% των ασθενών, αντίστοιχα. Πρέπει να σημειωθεί ότι συμβάντα Βαθμού 3 παρουσιάστηκαν στο 1% των ενηλίκων ασθενών. Στους παιδιατρικούς ασθενείς, η υποφωσφαταιμία παρατηρήθηκε μόνο με βαρύτητα Βαθμού 1 και 2.

Παγκρεατίτιδα

Παγκρεατίτιδα αναφέρθηκε στο 1,2% των παιδιατρικών ασθενών με το <1% των ασθενών με βαρύτητα Βαθμού 3. Σε κλινικές μελέτες σε ενήλικους ασθενείς, ένα συμβάν παγκρεατίτιδας παρατηρήθηκε την πρώτη μέρα δοσολογίας με δαμπραφενίμπη σε ασθενή με μεταστατικό μελάνωμα και παρατηρήθηκε μετά από επαναπρόκληση σε μειωμένη δόση. Το ανεξήγητο κοιλιακό άλγος θα πρέπει να διερευνάται άμεσα, συμπεριλαμβανομένης της μέτρησης της αμυλάσης και της λιπάσης ορού. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά όταν ξαναρχίζουν τη θεραπεία μετά από ένα επεισόδιο παγκρεατίτιδας (βλ. παράγραφο 4.4).

Δερματικές κακοήθειες

Στον ενιαίο πληθυσμό ασφαλείας ενηλίκων για την δαμπραφενίμπη σε συνδυασμό με τραμετινίμπη, 2% των ασθενών εμφάνισαν cuSCC με διάμεσο χρόνο 18 έως 31 εβδομάδων από την έναρξη. Ο διάμεσος χρόνος ως τη διάγνωση του πρώτου επεισοδίου cuSCC ήταν 223 μέρες (εύρος 56 ως 510 μέρες). Όλοι οι ενήλικες ασθενείς που εμφάνισαν cuSCC ή νέο πρωτοπαθές μελάνωμα συνέχισαν τη θεραπεία χωρίς τροποποίηση της δόσης (βλ. παράγραφο 4.4).

Μη δερματική κακοήθεια

Η ενεργοποίηση της μεταγωγής σημάτων από τη MAP κινάση σε κύτταρα BRAF φυσικού τύπου που εκτίθενται σε αναστολείς του BRAF ενδέχεται να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο μη δερματικών κακοηθειών, συμπεριλαμβανομένων εκείνων με μεταλλάξεις RAS (βλ. παράγραφο 4.4). Μη δερματικές κακοήθειες αναφέρθηκαν σε <1% των ασθενών στον ενιαίο πληθυσμό ενηλίκων ασφάλειας με δαμπραφενίμπη σε συνδυασμό με τραμετινίμπη. Περιπτώσεις κακοηθειών καθοδηγούμενων από το RAS έχουν παρατηρηθεί με την δαμπραφενίμπη σε συνδυασμό με τραμετινίμπη. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται σύμφωνα με τις κλινικές ενδείξεις.

Νεφρική ανεπάρκεια

Η νεφρική ανεπάρκεια λόγω σχετιζόμενης με την πυρεξία προνεφρικής αζωθαιμίας ή κοκκιοματώδους νεφρίτιδας ήταν σπάνια σε ενήλικους ασθενείς. Ωστόσο, η δαμπραφενίμπη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια (που ορίζεται ως κρεατινίνη >1,5 x ULN). Θα πρέπει να δίδεται προσοχή υπό αυτές τις συνθήκες (βλ. παράγραφο 4.4).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν έχουν αναφερθεί συμπτώματα οξείας υπερδοσολογίας σε παιδιατρικούς ασθενείς που λάμβαναν δαμπραφενίμπη σε συνδυασμό με τραμετινίμπη σε κλινικές μελέτες. Δεν υπάρχει συγκεκριμένη θεραπεία για την υπερδοσολογία. Αν συμβεί υπερδοσολογία, ο ασθενής θα πρέπει να αντιμετωπιστεί υποστηρικτικά με την κατάλληλη παρακολούθηση κατά περίπτωση.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλασματικοί παράγοντες, αναστολείς της πρωτεϊνικής κινάσης, αναστολείς της κινάσης σερίνης-θρεονίνης του γονιδίου B-Raf, κωδικός ATC: L01EC02

Μηχανισμός δράσης

Η δαμπραφενίμη είναι ένας αναστολέας των κινασών RAF. Οι ογκογόνες μεταλλάξεις στο BRAF οδηγούν σε ιδιοσυστασιακή ενεργοποίηση του μονοπατιού RAS/RAF/MEK/ERK. Η μετάλλαξη του BRAF που έχει παρατηρηθεί συχνότερα είναι η V600E, που έχει αναγνωριστεί στο 19% των παιδιατρικών περιπτώσεων LGG και περίπου στο 5% των παιδιατρικών περιπτώσεων HGG.

Συνδυασμός με τραμετινίμη

Η τραμετινίμη είναι ένας αναστρέψιμος, άκρως εκλεκτικός, αλλοστερικός αναστολέας της ενεργοποίησης και της δράσης των μεσολαβούμενων από μιτογόνο, ενεργοποιούμενων από εξωκυττάρια σήματα κινασών 1 (MEK1) και MEK2. Οι πρωτεΐνες MEK αποτελούν συστατικά της εξωκυττάριας οδού της κινάσης που ρυθμίζεται από σήματα (ERK). Σε ανθρώπινους καρκίνους, αυτό το μονοπάτι συχνά ενεργοποιείται από μεταλλαγμένες μορφές BRAF που ενεργοποιούν τις MEK. Η τραμετινίμη αναστέλλει την ενεργοποίηση των MEK από την BRAF και αναστέλλει τη δραστηριότητα των κινασών MEK.

Έτσι, η τραμετινίμη και η δαμπραφενίμη αναστέλλουν δύο κινάσες σε αυτή την οδό, τις MEK και RAF και για το λόγο αυτό ο συνδυασμός παρέχει ταυτόχρονη αναστολή της οδού. Ο συνδυασμός δαμπραφενίμη με τραμετινίμη επέδειξε αντικαρκινική δράση σε καρκινικές κυτταρικές σειρές μελανώματος θετικού στη μετάλλαξη BRAF V600 *in vitro* και καθυστερήσεις *in vivo* στην εμφάνιση αντίστασης σε αλλομοσχέματα θετικά σε μετάλλαξη BRAF V600.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Προκλινικά δεδομένα που προέκυψαν σε βιοχημικές δοκιμασίες έδειξαν ότι το δαμπραφενίμη αναστέλλει τις κινάσες BRAF με ενεργοποίηση μεταλλάξεων στο κωδικόνιο 600 (Πίνακας 5).

Πίνακας 5 Ανασταλτική δραστηριότητα της δαμπραφενίμης έναντι των κινασών RAF

Κινάση	Ανασταλτική συγκέντρωση 50 (nM)
BRAF V600E	0,65
BRAF WT	3,2
CRAF WT	5,0

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της θεραπείας συνδυασμού δαμπραφενίμη συν τραμετινίμη σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 1 ως <18 ετών με γλοίωμα θετικό σε μετάλλαξη BRAF V600 αξιολογήθηκαν σε πολυκεντρική, ανοικτής επισήμανσης, κλινική μελέτη Φάσης II (EudraCT 2015-004015-20). Οι ασθενείς με γλοίωμα χαμηλής κακοήθειας (WHO 2016 Βαθμοί 1 και 2) που χρειάστηκαν πρώτα συστηματική θεραπεία τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 2:1 σε δαμπραφενίμη συν τραμετινίμη ή καρβοπλατίνη συν βινκριστίνη και οι ασθενείς με υποτροπιάζον ή ανθεκτικό γλοίωμα υψηλής κακοήθειας (WHO 2016 Βαθμοί 3 και 4) εντάχθηκαν σε μονού σκέλους κοόρτη με δαμπραφενίμη συν τραμετινίμη.

Η κατάσταση μετάλλαξης BRAF ταυτοποιήθηκε προοδευτικά μέσω τοπικής εξέτασης ή εξέταση αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης πραγματικού χρόνου σε κεντρικό εργαστήριο (PCR) όταν η τοπική εξέταση δεν ήταν διαθέσιμη. Επιπροσθέτως, διενεργήθηκε αναδρομική εξέταση διαθέσιμων δειγμάτων όγκου από το κεντρικό εργαστήριο για την επιβεβαίωση της μετάλλαξης BRAF V600E.

Η δοσολογία δαμπραφενίμπης και τραμετινίμπης στην κλινική μελέτη ήταν εξαρτώμενη από ηλικία και βάρος και η δαμπραφενίμπη χορηγήθηκε από το στόμα σε 2,625 mg/kg δις ημερησίως για τις ηλικίες <12 ετών και σε 2,25 mg/kg δις ημερησίως για τις ηλικίες 12 ετών και άνω. Η τραμετινίμπη χορηγήθηκε σε 0,032 mg/kg μία φορά ημερησίως για ηλικίες <6 ετών και σε 0,025 mg/kg μία φορά ημερησίως για ηλικίες 6 ετών και άνω. Οι δόσεις δαμπραφενίμπης είχαν ανώτερο όριο τα 150 mg δις ημερησίως και οι δόσεις τραμετινίμπης τα 2 mg μία φορά ημερησίως. Οι δόσεις καρβοπλατίνης και βινκριστίνης καθορίστηκαν με βάση την ηλικία και την επιφάνεια σώματος σε δόσεις 175 mg/m² και 1,5 mg/m², αντίστοιχα, ως εβδομαδιαίες εγχύσεις. Η καρβοπλατίνη και η βινκριστίνη χορηγήθηκαν σε σχήμα μιας επαγωγής 10 εβδομάδων και στη συνέχεια σε οκτώ κύκλους 6 εβδομάδων θεραπείας συντήρησης.

Το κύριο καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας και στις δύο κοόρτες ήταν το ποσοστό συνολικής ανταπόκρισης (ORR, σύνολο επιβεβαιωμένων πλήρων/CR και μερικών ανταποκρίσεων/PR) μέσω ανεξάρτητης αναθεώρησης με βάση τα κριτήρια RANO (2017) για την κοόρτη LGG και τα κριτήρια RANO (2010) για την κοόρτη HGG. Η κύρια ανάλυση διενεργήθηκε όταν όλοι οι ασθενείς και στις δύο κοόρτες είχαν ολοκληρώσει τουλάχιστον 32 εβδομάδες θεραπείας. Η τελική ανάλυση διενεργήθηκε 2 χρόνια μετά την ολοκλήρωση της ένταξης και στις δύο κοορτές.

Παιδιατρικό γλοίωμα χαμηλής κακοήθειας θετικό σε μετάλλαξη BRAF (WHO Βαθμοί 1 και 2)
Στην κοόρτη με γλοίωμα χαμηλής κακοήθειας 110 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε δαμπραφενίμπη συν τραμετινίμπη (n=73) ή καρβοπλατίνη συν βινκριστίνη (n=37). Η διάμεση ηλικία ήταν τα 9,5 έτη με 34 ασθενείς (30,9%) ηλικίας 12 μηνών ως <6 ετών, 36 ασθενείς (32,7%) ηλικίας 6 ως <12 ετών και 40 ασθενείς (36,4%) ηλικίας 12 ως <18 ετών, 60% ήταν γυναίκες. Η πλειονότητα των ασθενών (80%) είχαν γλοίωμα Βαθμού 1 στην αρχική διάγνωση. Οι πιο συχνές παθολογίες ήταν αστροκύτωμα από τριχοειδή κύτταρα (30,9%), γαγγλιογλοίωμα (27,3%) και μη άλλως καθοριζόμενο (NOS) γλοίωμα χαμηλού βαθμού (LGG) (18,2%). Θέσεις μετάστασης ήταν παρούσες σε 9 ασθενείς (8,2%). Προηγούμενη εγχείρηση αναφέρθηκε σε 91 ασθενείς (82,7%), μεταξύ αυτών των ασθενών η διαδικασία κατά την προηγούμενη εγχείρηση ήταν εκτομή σε 28 ασθενείς (25,5%). Συστηματική χρήση κορτικοστεροειδών αναφέρθηκε σε 44 ασθενείς (41,5%).

Κατά τη χρονική στιγμή της κύριας ανάλυσης, το ORR στο σκέλος δαμπραφενίμπη συν τραμετινίμπη έδειξε στατιστικά σημαντική βελτίωση έναντι της καρβοπλατίνης συν βινκριστίνης. Η επακόλουθη ιεραρχική εξέταση επίσης έδειξε στατιστικά σημαντική βελτίωση στην επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) έναντι της χημειοθεραπείας, (Πίνακας 6).

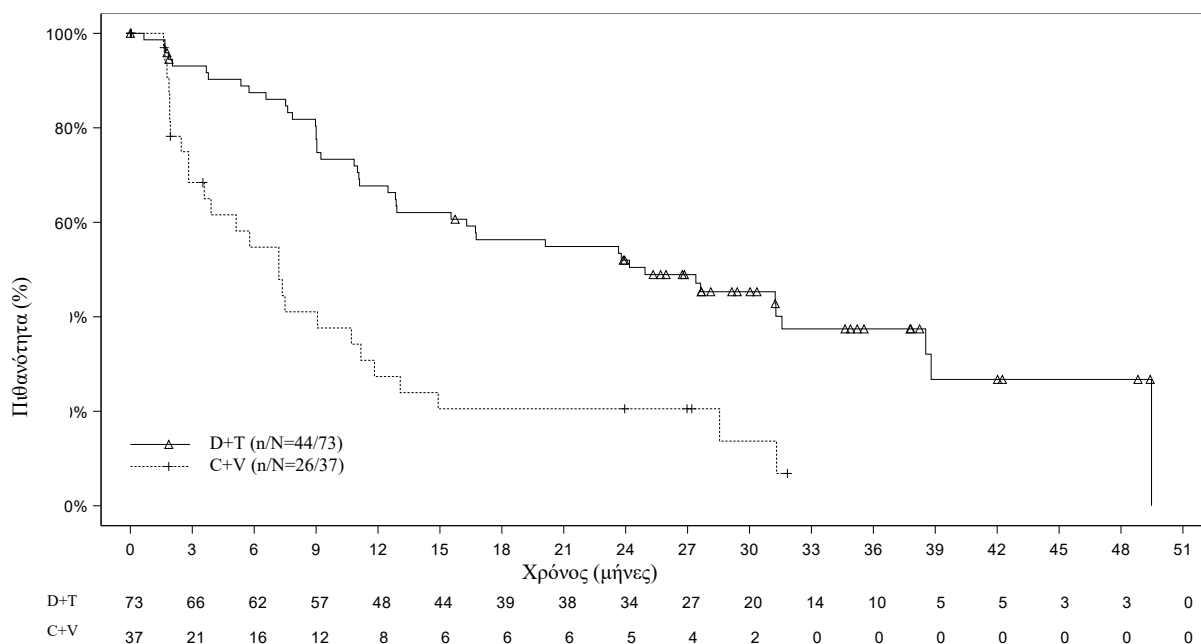
Κατά τη χρονική στιγμή της κύριας ανάλυσης, που διενεργήθηκε αφού όλοι οι ασθενείς είχαν ολοκληρώσει τουλάχιστον 32 εβδομάδες θεραπείας ή είχαν αποσυρθεί νωρίτερα, τα δεδομένα συνολικής επιβίωσης (OS) δεν ήταν ακόμα ώριμα (ένας θάνατος είχε αναφερθεί στο σκέλος καρβοπλατίνης συν βινκριστίνης (C+V)).

Πίνακας 6 Ανταπόκριση και επιβίωση χωρίς εξέλιξη με βάση ανεξάρτητη ανασκόπηση στην βασική μελέτη G2201 (κοόρτη LGG, κύρια ανάλυση)

	Δαμπραφενίμπη + Τραμετινίμπη (D+T) N=73	Καρβοπλατίνη + Βινκριστίνη (C+V) N=37
Βέλτιστη συνολική ανταπόκριση		
Πλήρης ανταπόκριση (CR), n (%)	2 (2,7)	1 (2,7)
Μερική ανταπόκριση (PR), n (%)	32 (43,8)	3 (8,1)
Σταθερή νόσος (SD), n (%)	30 (41,1)	15 (40,5)
Προϊούσα νόσος (PD), n (%)	8 (11,0)	12 (32,4)
Μη γνωστή, n (%)	1 (1,4)	6 (16,2) ¹
Συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης		
ORR (CR+PR), (95% CI)	46,6% (34,8 – 58,6%)	10,8% (3,0 – 25,4%)
Λόγος πιθανοτήτων ² , τιμή p	7,19 (2,3 – 22,4), p<0.001	
Διαφορά κινδύνου	35,8% (20,6 – 51,0)	
Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS)		
Διάμεση (μήνες), (95% CI)	20,1 (12,8 – NE)	7,4 (3,6 – 11,8)
Αναλογία κινδύνου (95% CI), τιμή p	0,31 (0,17 – 0,55), p<0.001	
NE=μη εκτιμήσιμο		
¹ 4 ασθενείς τυχαιοποιημένοι σε C+V σταμάτησαν πριν από τη λήψη της θεραπείας.		
² Λόγος πιθανοτήτων (D+T vs C+V) και 95% CI είναι από λογιστική παλινδρόμηση με τη θεραπεία ως τη μόνη συμμεταβλητή, δηλαδή είναι οι πιθανότητες παρατήρησης μιας ανταπόκρισης στο σκέλος D+T σε σύγκριση με τις πιθανότητες παρατήρησης μιας ανταπόκρισης στο σκέλος C+V. Ο λόγος πιθανοτήτων ευνοεί >1 το D+T.		

Κατά τη χρονική στιγμή της τελικής ανάλυσης (διάμεση διάρκεια παρακολούθησης: 39,0 μήνες), το ORR με βάση την ανεξάρτητη ανασκόπηση ήταν 54,8% στο σκέλος D+T και 16,2% στο σκέλος C+V με αναλογία πιθανοτήτων 6,26. Η ανάλυση επιβεβαίωσε επίσης βελτιωμένο PFS σε σχέση με τη χημειοθεραπεία με βάση ανεξάρτητη ανασκόπηση με εκτιμώμενη μείωση κινδύνου 64% στην εξέλιξη/θάνατο (αναλογία κινδύνου 0,36). Η διάμεση PFS ήταν 24,9 μήνες στο σκέλος D+T και 7,2 μήνες στο σκέλος C+V. Δεν αναφέρθηκαν επιπλέον θάνατοι σε κανένα από τα δύο σκέλη κατά τη στιγμή της τελικής ανάλυσης.

Εικόνα 1 Καμπύλες Kaplan-Meier για επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου με βάση ανεξάρτητη ανασκόπηση στην βασική μελέτη G2201 (κοόρτη LGG, τελική ανάλυση)



Παιδιατρικό γλοϊώμα υψηλής κακοήθειας θετικό σε μετάλλαξη BRAF (WHO Βαθμοί 3 και 4)

Στην μονού σκέλους κοόρτη με γλοϊώμα υψηλής κακοήθειας, 41 ασθενείς με υποτροπιάζον ή ανθεκτικό HGG εντάχθηκαν και έλαβαν θεραπεία με δαμπραφενίμπη συν τραμετινίμπη. Η διάμεση ηλικία ήταν 13,0 έτη, με 5 ασθενείς (12,2%) ηλικίας 12 μηνών ως <6 ετών, 10 ασθενείς (24,4%) ηλικίας 6 ως <12 ετών και 26 ασθενείς (63,4%) ηλικίας 12 ως <18 ετών, 56% ήταν θήλεις. Ο ιστολογικός βαθμός στην αρχική διάγνωση ήταν Βαθμού 4 σε 20 ασθενείς (48,8%), Βαθμού 3 σε 13 ασθενείς (31,7%), Βαθμού 2 σε 4 ασθενείς (9,8%), Βαθμού 1 σε 3 ασθενείς (7,3%) και ελλείπουσα τιμή σε 1 ασθενή (2,4%). Οι πιο συχνές παθολογίες ήταν πολύμορφο γλοιοβλάστωμα (31,7%), αναπλαστικό πλειόμορφο ξανθοαστροκύτωμα (14,6%), μη άλλως καθοριζόμενο γλοϊώμα υψηλού βαθμού (HGG) (9,8%) και πλειόμορφο ξανθοαστροκύτωμα (9,8%). Προηγούμενη εγχείρηση αναφέρθηκε σε 40 ασθενείς (97,6%), μεταξύ αυτών των ασθενών η διαδικασία στο προηγούμενο χειρουργείο ήταν εκτομή σε 24 ασθενείς (58,5%). Προηγούμενη αντινεοπλασματική χημειοθεραπεία αναφέρθηκε για 33 ασθενείς (80,5%). Προηγούμενη ακτινοθεραπεία αναφέρθηκε για 37 ασθενείς (90,2%). Η χρήση συστηματικών κορτικοστεροειδών κατά τη διάρκεια της υπό μελέτη θεραπείας αναφέρθηκε σε 24 ασθενείς (58,5%).

Κατά τη χρονική στιγμή της τελικής ανάλυσης (διάμεση διάρκεια παρακολούθησης: 45,2 μήνες), το ORR με βάση την ανεξάρτητη ανασκόπηση ήταν 56,1% (23/41), (95% CI: 39,7, 71,5): CR σε 14 ασθενείς (34,1%) και PR σε 9 ασθενείς (22,0%). Η διάμεση διάρκεια ανταπόκρισης (DoR) ήταν 27,4 μήνες (95% CI: 9,2, NE).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της δαμπραφενίμπης έχουν καθοριστεί κυρίως σε ενήλικους ασθενείς με τη χρήση του στερεού (κανάκιο) σκευάσματος. Η φαρμακοκινητική της δαμπραφενίμπης μετά από εφάπαξ ή επαναλαμβανόμενη προσαρμοσμένη με βάση το βάρος δοσολογία αξιολογήθηκε σε 243 παιδιατρικούς ασθενείς. Η φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού περιέλαβε 61 ασθενείς ηλικίας 1 ως <6 ετών, 77 ασθενείς ηλικίας 6 ως 12 ετών και 105 ασθενείς ηλικίας 12 ως <18 ετών. Η κάθαρση ήταν συγκρίσιμη με την κάθαρση σε ενήλικους ασθενείς. Το βάρος αναγνωρίστηκε ως σημαντική συμμεταβλητή της κάθαρσης της δαμπραφενίμπης. Η ηλικία δεν ήταν σημαντική επιπρόσθετη συμμεταβλητή. Η φαρμακοκινητική έκθεση της δαμπραφενίμπης στη συνιστώμενη δόση προσαρμοσμένη με βάση το βάρος σε παιδιατρικούς ασθενείς ήταν εντός εύρους σε σχέση με τις παρατηρήσεις σε ενήλικες.

Απορρόφηση

Το εναιώρημα διασπειρόμενων δισκίων δαμπραφενίμπης απορροφήθηκε ταχέως με διάμεσο χρόνο για την επίτευξη μέγιστης συγκέντρωσης στο πλάσμα 1,5 ώρες μετά τη δόση. Η μέση απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα από του στόματος των καψακίων δαμπραφενίμπης ήταν 94,5%. Το εναιώρημα αναμένεται να έχει 20% χαμηλότερη βιοδιαθεσιμότητα. Με βάση δεδομένα από ενήλικους ασθενείς με το σκεύασμα των καψακίων μια ελάττωση στην έκθεση παρατηρήθηκε με επαναλαμβανόμενη χορήγηση, πιθανώς λόγω της επαγωγής του ιδίου μεταβολισμού. Ο λόγος μέσης συσσώρευσης AUC Ημέρα 18/Ημέρα 1 ήταν 0,73.

Η έκθεση στη δαμπραφενίμπη ($C_{\max}$ και AUC) αυξήθηκε με αναλογικό προς τη δόση τρόπο μεταξύ 12 mg και 300 mg μετά από χορήγηση μίας μεμονωμένης δόσης αλλά η αύξηση ήταν λιγότερη από αναλογική προς τη δόση μετά από επαναλαμβανόμενη χορήγηση δύο φορές την ημέρα.

Στη βασική παιδιατρική μελέτη, ο γεωμετρικός μέσος σταθερής κατάστασης (%CV) $C_{\max}$ και AUC_{tau} ήταν 1330 ng/ml (93,5%) και 4910 ng*hr/ml (54,0%) στην κοόρτη LGG και 1520 ng/ml (65,9%) και 4300 ng*hr/ml (44,7%) στην κοόρτη HGG.

Επίδραση τροφής

Η χορήγηση εφάπαξ δόσης 150 mg εναιωρήματος διασπειρόμενων δισκίων με γεύμα με χαμηλά λιπαρά, με λίγες θερμίδες μείωσε τη βιοδιαθεσιμότητα (η $C_{\max}$ και η AUC μειώθηκαν κατά 35% και 29%, αντίστοιχα) και καθυστέρησε την απορρόφηση της δαμπραφενίμπης σε σύγκριση με την κατάσταση νηστείας σε μια μελέτη με υγιείς ενήλικες εθελοντές.

Κατανομή

Η δαμπραφενίμπη συνδέεται με τις πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος και είναι κατά 99,7% συνδεδεμένο. Ο όγκος κατανομής σε σταθερή κατάσταση μετά από ενδοφλέβια μικροδοσολογική χορήγηση σε ενήλικες είναι 46 L.

Βιομετασχηματισμός

Ο μεταβολισμός της δαμπραφενίμπης διαμεσολαβείται κυρίως από το CYP2C8 και το CYP3A4 προς σχηματισμό υδροξυ-δαμπραφενίμπης, η οποία οξειδώνεται περαιτέρω μέσω του CYP3A4 προς σχηματισμό καρβοξυ-δαμπραφενίμπης. Η καρβοξυ-δαμπραφενίμπη μπορεί να αποκαρβοξυλιωθεί μέσω μία μη ενζυμικής διαδικασίας προς σχηματισμό απομεθυλο-δαμπραφενίμπης. Η καρβοξυ-δαμπραφενίμπη απεκκρίνεται στη χολή και στα ούρα. Η απομεθυλο-δαμπραφενίμπη μπορεί, επίσης, να σχηματιστεί στο έντερο και να επαναπορροφηθεί. Η απομεθυλο-δαμπραφενίμπη μεταβολίζεται από το CYP3A4 σε οξειδωτικούς μεταβολίτες. Η τελική ημίσεια ζωή της υδροξυ-δαμπραφενίμπης είναι παράλληλη με εκείνη της μητρικής ουσίας με ημίσεια ζωή 10 ωρών ενώ ο καρβοξυ- και ο απομεθυλο-μεταβολίτης παρουσίασαν μεγαλύτερες ημίσεις ζωές (21 έως 22 ώρες). Σε παιδιατρικούς ασθενείς, οι μέσες αναλογίες AUC (%CV) μεταβολίτη προς μητρική ουσία μετά από χορήγηση επαναληπτικής δόσης των καψακίων ή του εναιωρήματος των διασπειρόμενων δισκίων ήταν 0,64 (28%), 15,6 (49%) και 0,69 (62%) για το υδροξυ-, το καρβοξυ-, και την απομεθυλο-δαμπραφενίμπη, αντίστοιχα. Με βάση την έκθεση, τη σχετική δραστηριότητα και τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες, τόσο το υδροξυ- όσο και η απομεθυλο-δαμπραφενίμπη είναι πιθανό να συμβάλλουν στην κλινική δραστηριότητα της δαμπραφενίμπης, ενώ η δραστηριότητα της καρβοξυ-δαμπραφενίμπης δεν είναι πιθανό να είναι σημαντική.

Αποβολή

Η τελική ημίσεια ζωή της δαμπραφενίμπης μετά από ενδοφλέβια απλή μικροδοσολογική χορήγηση σε ενήλικες ασθενείς ήταν 2,6 ώρες. Η τελική ημίσεια ζωή της δαμπραφενίμπης μετά από μία απλή από στόματος δόση της φαρμακοτεχνικής μορφής των διασπειρόμενων δισκίων ήταν 11,5 ώρες (CV του 67,7%) σε μελέτη με ενήλικες υγιείς εθελοντές. Η εμφανής κάθαρση της δαμπραφενίμπης σε παιδιατρικούς ασθενείς (διάμεσο σωματικό βάρος: 38,7 kg) ήταν 11,8 L/h (CV του 49%).

Μετά από χορήγηση μίας δόσης από στόματος, η κύρια οδός απέκκρισης της δαμπραφενίμπης είναι ο μεταβολισμός, που διαμεσολαβείται από τα CYP3A4 και CYP2C8. Το υλικό που σχετίζεται με τη δαμπραφενίμπη αποβαλλόταν κυρίως στα κόπρανα, με το 71% της από στόματος δόσης να ανακτάται στα κόπρανα και το 23% της δόσης στα ούρα μόνο με τη μορφή μεταβολιτών.

Αλληλεπιδράσεις φαρμακευτικού προϊόντος

Επιδράσεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στη δαμπραφενίμπη

Η δαμπραφενίμπη είναι υπόστρωμα της ανθρώπινης P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp) και του ανθρώπινου BCRP *in vitro*. Ωστόσο, οι μεταφορείς αυτοί έχουν ελάχιστη επίδραση στην από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα και απέκκριση της δαμπραφενίμπης και ο κίνδυνος για κλινικά σχετικές φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις με αναστολείς της Pgp ή του BCRP είναι χαμηλός. Ούτε την δαμπραφενίμπη ούτε οι 3 κύριοι μεταβολίτες βρέθηκε να είναι αναστολείς της P-gp *in vitro*.

Επιδράσεις της δαμπραφενίμπης σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Παρόλο που η δαμπραφενίμπη και οι μεταβολίτες της, hydroxy-δαμπραφενίμπη, carboxy-δαμπραφενίμπη και desmethyl-δαμπραφενίμπη, είναι αναστολείς των ανθρώπινων μεταφορέων οργανικών ανιόντων (OAT) 1 και OAT3 *in vitro*, και η δαμπραφενίμπη και ο απομεθυλιωμένος μεταβολίτης της βρέθηκαν να είναι *in vitro* αναστολείς του μεταφορέα οργανικών κατιόντων 2 (OCT2) ο κίνδυνος φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης με αυτούς τους μεταφορείς είναι ελάχιστος με βάση την κλινική έκθεση στη δαμπραφενίμπη και τους μεταβολίτες της.

Ειδικοί πληθυσμοί ασθενών

Ηπατική δυσλειτουργία

Μία φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού σε ενήλικους ασθενείς υποδηλώνει ότι η ελαφρά αυξημένη χολερυθρίνη και/ή τα ελαφρά αυξημένα επίπεδα της AST (με βάση την ταξινόμηση του Εθνικού Αντικαρκινικού Κέντρου [NCI]) δεν επηρεάζουν σημαντικά την από στόματος κάθαρση της δαμπραφενίμπης. Επιπλέον, η ήπια ηπατική δυσλειτουργία όπως προσδιορίζεται από τη χολερυθρίνη και την AST δεν είχε σημαντική επίδραση στις συγκεντρώσεις των μεταβολιτών της δαμπραφενίμπης στο πλάσμα. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. Καθώς ο ηπατικός μεταβολισμός και η χολική απέκκριση αποτελούν τις κύριες οδούς αποβολής της δαμπραφενίμπης και των μεταβολιτών της, η χορήγηση της δαμπραφενίμπης θα πρέπει να γίνεται με προσοχή σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Μία φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού σε ενήλικους ασθενείς προτείνει ότι η ήπια νεφρική δυσλειτουργία δεν επηρεάζει την από στόματος κάθαρση της δαμπραφενίμπης. Παρότι τα δεδομένα για τη μέτρια νεφρική δυσλειτουργία είναι περιορισμένα, τα δεδομένα αυτά δεν υποδηλώνουν καμία κλινικά σημαντική επίδραση. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2).

Φυλή

Η φαρμακοκινητική ανάλυση του πληθυσμού σε ενήλικους ασθενείς δεν έδειξε σημαντικές διαφορές στη φαρμακοκινητική της δαμπραφενίμπης μεταξύ των Ασιατών και Καυκάσιων ασθενών. Υπάρχουν ανεπαρκή δεδομένα για να αξιολογηθεί η πιθανή επίδραση άλλων φυλών στην φαρμακοκινητική της δαμπραφενίμπης.

Φύλο

Με βάση τις αναλύσεις φαρμακοκινητικής πληθυσμού σε ενήλικους και παιδιατρικούς ασθενείς η εκτιμώμενη κάθαρση της δαμπραφενίμπης ήταν ελαφρώς χαμηλότερη σε γυναίκες ασθενείς, αλλά η διαφορά δεν θεωρήθηκε κλινικά σχετική.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Δεν έχουν διενεργηθεί μελέτες καρκινογένεσης με τη δαμπραφενίμπη. Η δαμπραφενίμπη δεν ήταν μεταλλαξιογόνο ή κλαστογόνο με τη χρήση *in vitro* δοκιμασιών σε βακτήρια και καλλιιεργημένα κύτταρα θηλαστικών και μίας *in vivo* μικροπυρηνικής δοκιμασίας σε τρωκτικά.

Σε συνδυασμένες μελέτες γονιμότητας θηλέων, πρώιμης εμβρυϊκής και εμβρυϊκής ανάπτυξης σε αρουραίους, οι αριθμοί των ωοθηκικών ωχρών σωματίων μειώθηκαν σε κυοφορούντα θήλεα στα 300 mg/kg/ημέρα (περίπου 3-πλάσια της ανθρώπινης κλινικής έκθεσης με βάση την AUC) αλλά δεν υπήρξαν επιδράσεις στον κύκλο εμμήνου ρύσεως, στο ζευγάριωμα ή στους δείκτες γονιμότητας. Αναπτυξιακή τοξικότητα, συμπεριλαμβανομένης της εμβρυϊκής θνητότητας και των ελαττωμάτων του μεσοκοιλιακού διαφράγματος, και διαφορές στο σχήμα του θύμου παρατηρήθηκε στα 300 mg/kg/ημέρα και καθυστερημένη σκελετική ανάπτυξη και μειωμένο εμβρυϊκό σωματικό βάρος σε δόση ≥ 20 mg/kg/ημέρα ($\geq 0,5$ φορές την ανθρώπινη κλινική έκθεση με βάση την AUC).

Δεν έχουν διενεργηθεί μελέτες γονιμότητας σε άνδρες με τη δαμπραφενίμπη. Ωστόσο, σε μελέτες επαναλαμβανόμενων δόσεων, εκφύλιση/μείωση των όρχεων παρατηρήθηκε σε αρουραίους και σκυλιά ($\geq 0,2$ φορές την ανθρώπινη κλινική έκθεση με βάση την AUC). Οι μεταβολές των όρχεων σε αρουραίους και σκυλιά παρέμειναν μετά από μία περίοδο ανάρρωσης 4 εβδομάδων (βλ. παράγραφο 4.6).

Καρδιαγγειακές επιδράσεις, που περιλαμβάνουν εκφύλιση/νέκρωση και/ή αιμορραγία των στεφανιαίων αρτηριών, υπερτροφία/αιμορραγία καρδιακής κολποκοιλιακής βαλβίδας και κολλικό ινοαγγειακό πολλαπλασιασμό, παρατηρήθηκαν σε σκυλιά (≥ 2 φορές την ανθρώπινη κλινική έκθεση με βάση την AUC). Φλεγμονή εστιακή αρτηριακή/περιαγγειακή σε διάφορους ιστούς παρατηρήθηκε σε ποντίκια και αυξημένη επίπτωση ηπατικής αρτηριακής εκφύλισης και αυτόματη καρδιομυοκυτταρική εκφύλιση με φλεγμονή (αυτόματη καρδιομυοπάθεια) παρατηρήθηκε σε αρουραίους ($\geq 0,5$ και 0.6 φορές την ανθρώπινη κλινική έκθεση παρατηρήθηκε σε αρουραίους και ποντίκια, αντιστοίχως). Ηπατικές επιδράσεις, περιλαμβανομένης της ηπατοκυτταρικής νέκρωσης και της φλεγμονής, παρατηρήθηκαν σε ποντίκια ($\geq 0,6$ φορές την ανθρώπινη κλινική έκθεση). Βρογχοκυψελιδική φλεγμονή των πνευμόνων παρατηρήθηκε σε μερικά σκυλιά στα ≥ 20 mg/kg/ημέρα (≥ 9 φορές την ανθρώπινη κλινική έκθεση με βάση την AUC) και συσχετίστηκε με ρηχή και/ή εργώδη αναπνοή.

Αναστρέψιμες αιματολογικές επιδράσεις παρατηρήθηκαν σε σκυλιά και αρουραίους που έλαβαν δαμπραφενίμπη. Σε μελέτες διάρκειας έως 13 εβδομάδων, παρατηρήθηκαν μειώσεις του αριθμού των δικτυοκυττάρων και/ή της μάζας των ερυθροκυττάρων σε σκυλιά και αρουραίους (≥ 10 και 1,4 φορές την ανθρώπινη κλινική έκθεση, αντίστοιχα).

Σε μελέτες τοξικότητας σε αρουραίους νεαρής ηλικίας, παρατηρήθηκαν επιδράσεις στην ανάπτυξη (μικρότερο μήκος οστών), νεφροτοξικότητα (σωληναριακές εναποθέσεις, αυξημένη επίπτωση φλοιωδών κύστεων και σωληναριακή βασηοφιλία και αναστρέψιμες αυξήσεις στις συγκεντρώσεις ουρίας και/ή κρεατινίνης) και τοξικότητα των όρχεων (εκφύλιση και σωληναριακή διάταση) ($\geq 0,2$ φορές την κλινική έκθεση ανθρώπων με βάση την AUC).

Η δαμπραφενίμπη ήταν φωτοτοξική σε μία *in vitro* δοκιμασία Πρόσληψης Ουδέτερου Ερυθρού (NRU) σε 3T3 ινοβλάστες ποντικού και *in vivo* σε δόσεις ≥ 100 mg/kg (>44 φορές την ανθρώπινη κλινική έκθεση με βάση τη C_{max}) σε μία μελέτη από στόματος φωτοτοξικότητας σε άτριχους ποντικούς.

Συνδυασμός με τραμετινίμπη

Σε μία μελέτη σε σκύλους, στην οποία η δαμπραφενίμπη και η τραμετινίμπη χορηγήθηκαν σε συνδυασμό για 4 εβδομάδες, παρατηρήθηκαν σημεία γαστρεντερικής τοξικότητας και μειωμένος αριθμός λεμφικών κυττάρων του θύμου σε μικρότερες συγκεντρώσεις σε σχέση με τους σκύλους, στους οποίους δόθηκε μονοθεραπεία με τραμετινίμπη. Κατά τα άλλα, παρατηρήθηκαν παρόμοιες τοξικότητες με τις συγκρίσιμες μελέτες μονοθεραπείας.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Μαννιτόλη (E 421)

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (E 460)

Κροσποβιδόνη (E 1202)

Υπρομελλόζη (E 464)

Ακεσουλφαμικό κάλιο (E 950)

Στεατικό μαγνήσιο (E 470b)

Τεχνητή γεύση μούρου (μαλτοδεξτρίνη, προπυλενική γλυκόλη [E 1520], τεχνητές γεύσεις, κιτρικός τριαιθυλεστέρας [E 1505], βενζυλική αλκοόλη [E 1519])

Πυρίτιο, κολλοειδές άνυδρο (E 551)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

Διασπειρόμενο δισκίο

2 χρόνια.

Εναιώρημα διασπειρόμενων δισκίων

Να χρησιμοποιείται εντός 30 λεπτών από την ετοιμασία.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για την φύλαξή του. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Αδιαφανής λευκή φιάλη πολυαιθυλενίου υψηλής πυκνότητας (HDPE) με προστατευτικό για παιδιά βιδωτό πώμα από πολυπροπυλένιο και αφυγραντικό σίλικα τζελ.

Κάθε φιάλη περιέχει 210 διασπειρόμενα δισκία και δύο πλαστικά δοχεία 2 g με αφυγραντικό. Οι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν οδηγίες να διατηρούν τα πλαστικά δοχεία με το αφυγραντικό στη φιάλη και να μην το καταπίνουν.

Οι συσκευασίες περιέχουν:

- 1 φιάλη (210 διασπειρόμενα δισκία) και 2 δοσιμετρικά κύπελα.
- 2 φιάλες (420 διασπειρόμενα δισκία) and 2 δοσιμετρικά κύπελα.

Κάθε δοσιμετρικό κύπελλο είναι 30 ml σε όγκο με διαβαθμίσεις 5 ml.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Προετοιμασία για το εναιώρημα με διασπειρόμενα δισκία

- Η συνταγογραφημένη δόση των διασπειρόμενων δισκίων Finlee πρέπει να τοποθετείται στο δοσιμετρικό κύπελλο (30 ml) που περιέχει περίπου 5 ml ή 10 ml μη ανθρακούχο πόσιμο νερό.
- Η ποσότητα μη ανθρακούχου πόσιμου νερού εξαρτάται από τον αριθμό διασπειρόμενων δισκίων που έχει συνταγογραφηθεί. Για μια δόση 1 έως 4 διασπειρόμενων δισκίων, χρησιμοποιείτε περίπου 5 ml νερό, για μια δόση 5 έως 15 διασπειρόμενων δισκίων, χρησιμοποιείτε περίπου 10 ml νερό.
- Μπορεί να χρειαστούν 3 λεπτά (ή περισσότερο) για να διαλυθούν πλήρως τα δισκία.
- Τα περιεχόμενα πρέπει να ανακατευνθούν απαλά με τη λαβή ενός κουταλιού του τσαγιού από ανοξείδωτο ατσάλι και έπειτα να χορηγηθούν αμέσως.
- Χορηγήστε το εναιώρημα όχι αργότερα από 30 λεπτά μετά την προετοιμασία (αφού έχουν διαλυθεί πλήρως τα δισκία). Αν έχουν περάσει περισσότερα από 30 λεπτά, μην χρησιμοποιήσετε το εναιώρημα.
- Μετά τη χορήγηση του έτοιμου εναιωρήματος, θα υπάρχουν υπολείμματα των δισκίων μέσα στο δοσιμετρικό κύπελλο. Τα υπολείμματα μπορεί να μην φαίνονται εύκολα. Προσθέστε περίπου 5 ml μη ανθρακούχο πόσιμο νερό στο άδειο δοσιμετρικό κύπελλο και ανακατέψτε με τη λαβή ενός κουταλιού του τσαγιού από ανοξείδωτο ατσάλι για να απαιωρηθούν εκ νέου τυχόν υπολειπόμενα σωματίδια. Πρέπει να χορηγηθεί ολόκληρο το περιεχόμενο του δοσιμετρικού κύπελλου.

Χορήγηση με τη χρήση καθετήρα σίτισης ή σύριγγας σίτισης

- Μόλις το εναιώρημα είναι έτοιμο, αναρροφήστε όλο το εναιώρημα από το δοσιμετρικό κύπελλο σε σύριγγα συμβατή με καθετήρα σίτισης ή μέσω χορήγησης από το στόμα.
- Αν χορηγείτε μέσω καθετήρα σίτισης, ξεπλύνετε τον καθετήρα σίτισης με μη ανθρακούχο πόσιμο νερό πριν τη χορήγηση και τοποθετήστε το εναιώρημα στον καθετήρα σίτισης σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή και ξεπλύνετε τον καθετήρα σίτισης με μη ανθρακούχο πόσιμο νερό μετά τη χορήγηση.
- Αν χορηγείτε μέσω σύριγγας σίτισης, τοποθετήστε το άκρο της σύριγγας σίτισης μέσα στο στόμα με τη μύτη να αγγίζει το εσωτερικό του ενός μάγουλου. Πιέστε αργά το έμβολο μέχρι το τέρμα για να χορηγήσετε την πλήρη δόση.

Ένα πλήρες και εικονογραφημένο σύνολο οδηγιών χρήσης παρέχεται στο τέλος του φύλλου οδηγιών χρήσης «Οδηγίες χρήσης».

Απόρριψη

Το δοσιμετρικό κύπελλο μπορεί να χρησιμοποιηθεί για έως και 4 μήνες μετά την πρώτη χρήση. Μετά από 4 μήνες, το δοσιμετρικό κύπελλο μπορεί να απορριφθεί στα οικιακά απορρίμματα.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/23/1767/001-002

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

15 Νοεμβρίου 2023

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση των παρασκευαστών που είναι υπεύθυνοι για την αποδέσμευση των παρτίδων

Lek Pharmaceuticals d.d.
Veronškova ulica 57
1526, Ljubljana
Σλοβενία

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Veronškova ulica 57
1000, Ljubljana
Σλοβενία

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

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Νυρεμβέργη
Γερμανία

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Finlee 10 mg διασπειρόμενα δισκία
δαμπραφενίμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε διασπειρόμενο δισκίο περιέχει δαμπραφενίμπη μεσλική που ισοδυναμεί με 10 mg δαμπραφενίμπη.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει βενζυλική αλκοόλη. Βλέπε φύλλο οδηγιών χρήσης για περαιτέρω πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Διασπειρόμενο δισκίο

1 φιάλη των 210 διασπειρόμενων δισκίων + 2 κύπελλα
420 (2 φιάλες των 210) διασπειρόμενων δισκίων + 2 κύπελλα

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση
Διαλύστε τα δισκία σε νερό πριν από την κατάποση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Περιέχει αφυγραντικό, μην το αφαιρέσετε και μην το καταναλώσετε.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP
Χρησιμοποιήστε εντός 30 λεπτών από την προετοιμασία.

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/23/1767/001

EU/1/23/1767/002

1 φιάλη των 210 διασπειρόμενων δισκίων + 2 κύπελλα

420 (2 φιάλες των 210) διασπειρόμενων δισκίων + 2 κύπελλα

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Finlee 10 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΗΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Finlee 10 mg διασπειρόμενα δισκία
δαμπραφενίμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε διασπειρόμενο δισκίο περιέχει δαμπραφενίμπη μεσίλική που ισοδυναμεί με 10 mg δαμπραφενίμπη.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει βενζυλική αλκοόλη. Βλέπε φύλλο οδηγιών χρήσης για περαιτέρω πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Διασπειρόμενα δισκία

210 διασπειρόμενα δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση
Διαλύστε τα δισκία σε νερό πριν από την κατάποση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP
Χρησιμοποιείστε εντός 30 λεπτών από την προετοιμασία.

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Novartis Europharm Limited

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/23/1767/001

1 φιάλη των 210 διασπειρόμενων δισκίων + 2 κύπελλα

EU/1/23/1767/002

420 (2 φιάλες των 210) διασπειρόμενων δισκίων + 2 κύπελλα

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE****17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)****18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Finlee 10 mg διασπειρόμενα δισκία δαμπραφενίμπη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν το παιδί σας αρχίσει να παίρνει αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για το παιδί σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειας τους είναι ίδια με του παιδιού σας.
- Εάν παρατηρήσετε στο παιδί σας κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.
- Οι πληροφορίες σε αυτό το φύλλο οδηγιών προορίζονται για εσάς ή το παιδί σας – αλλά στο φύλλο οδηγιών θα λέει απλώς «το παιδί σας».

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Finlee και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χορηγήσετε το Finlee
3. Πώς να χορηγήσετε το Finlee
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Finlee
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Finlee και ποια είναι η χρήση του

Το Finlee είναι ένα φάρμακο που περιέχει τη δραστική ουσία δαμπραφενίμπη.

Χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με ένα άλλο φάρμακο (τραμετινίμπη πόσιμο διάλυμα) σε παιδιά ηλικίας 1 έτους και άνω για την αντιμετώπιση μιας μορφής όγκου στον εγκέφαλο που ονομάζεται γλοίωμα.

Το Finlee μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς με:

- γλοίωμα χαμηλής κακοήθειας
- γλοίωμα υψηλής κακοήθειας όταν ο ασθενής έχει λάβει τουλάχιστον μία θεραπεία με ακτινοθεραπεία ή/και χημειοθεραπεία.

Το Finlee χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ασθενών των οποίων ο όγκος εγκεφάλου παρουσιάζει μια συγκεκριμένη μετάλλαξη (αλλαγή) σε ένα γονίδιο που ονομάζεται BRAF. Η μετάλλαξη αυτή προκαλεί την παραγωγή ελλαττωματικών πρωτεϊνών από το σώμα οι οποίες με τη σειρά τους μπορεί να προκαλέσουν την ανάπτυξη του όγκου. Ο γιατρός θα ελέγξει για την παρουσία αυτής της μετάλλαξης πριν από την έναρξη της θεραπείας.

Σε συνδυασμό με την τραμετινίμπη, το Finlee στοχεύει αυτές τις ελλαττωματικές πρωτεΐνες και επιβραδύνει ή σταματά την ανάπτυξη του όγκου. **Διαβάστε επίσης το φύλλο οδηγιών για την τραμετινίμπη πόσιμο διάλυμα.**

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χορηγήσετε το Finlee

Μην χορηγήσετε το Finlee

- σε περίπτωση **αλλεργίας** του παιδιού σας στη δαμπραφενίμπη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό πριν χορηγήσετε το Finlee. Ο γιατρός πρέπει να γνωρίζει αν το παιδί σας:

- έχει **οφθαλμικά προβλήματα**, συμπεριλαμβανομένης της απόφραξης της φλέβας που παροχετεύει τον οφθαλμό (απόφραξη αμφιβληστροειδικής φλέβας) ή οίδημα στον οφθαλμό, το οποίο ενδέχεται να προκαλείται από διαρροή υγρού (χοριοαμφιβληστροειδοπάθεια).
- έχει **καρδιακά προβλήματα**, όπως καρδιακή ανεπάρκεια, ή προβλήματα με τον τρόπο με τον οποίο χτυπά η καρδιά του.
- έχει ή είχε **προβλήματα με τα νεφρά**
- έχει ή είχε οποιαδήποτε **ηπατικά προβλήματα**.
- Έχει ή είχε οποιαδήποτε προβλήματα με τους πνεύμονες ή την αναπνοή, περιλαμβανομένης της δυσκολίας στην αναπνοή που συχνά συνοδεύεται από ξηρό βήχα, δύσπνοια και κόπωση.
- Έχει ή είχε οποιαδήποτε **γαστρεντερικά προβλήματα** όπως η εκκολπωματίτιδα (μικροί σάκκοι με φλεγμονή στο παχύ έντερο) ή μεταστάσεις στον γαστρεντερικό σωλήνα.

Προτού το παιδί σας αρχίσει να παίρνει Finlee κατά τη διάρκεια και μετά τη θεραπεία, ο γιατρός θα κάνει ελέγχους για να αποφευχθούν επιπλοκές.

Εξέταση δέρματος

Το Finlee μπορεί να προκαλέσει δερματικό καρκίνο. Συνήθως αυτές οι δερματικές αλλαγές παραμένουν τοπικές και μπορούν να αφαιρεθούν χειρουργικά και η θεραπεία με Finlee μπορεί να συνεχίζεται χωρίς διακοπή. Ο γιατρός μπορεί να ελέγξει το δέρμα του παιδιού σας πριν αρχίσει η θεραπεία και τακτικά για όσο διαρκεί.

Ελέγχετε το δέρμα του παιδιού σας κάθε μήνα κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 6 μήνες αφού σταματήσει τη λήψη αυτού του φαρμάκου. **Ενημερώστε τον γιατρό** το συντομότερο δυνατό εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε αλλαγή στο δέρμα του παιδιού σας όπως νέα κρεατοελιά, πληγή στο δέρμα, ή κοκκινωπό εξόγκωμα που αιμορραγεί και δεν επουλώνεται ή αλλαγή στο μέγεθος ή το χρώμα μιας ελιάς.

Σύνδρομο λύσης όγκου

Ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας εάν το παιδί σας εμφανίσει τα ακόλουθα συμπτώματα, καθώς αυτό μπορεί να είναι μια κατάσταση απειλητική για τη ζωή: ναυτία, δύσπνοια, ακανόνιστο καρδιακό παλμό, μυϊκές κράμπες, σπασμούς, θόλωση ούρων, μείωση της παραγωγής ούρων και κόπωση. Αυτά μπορεί να οφείλονται σε μια ομάδα μεταβολικών επιπλοκών που μπορεί να εμφανιστούν κατά τη διάρκεια της θεραπείας του καρκίνου οι οποίες προκαλούνται από τα προϊόντα διάσπασης των καρκινικών κυττάρων που πεθαίνουν (σύνδρομο λύσης όγκου ή TLS), και μπορεί να οδηγήσουν σε αλλαγές της λειτουργίας των νεφρών (βλ. επίσης παράγραφο 4).

Παιδιά ηλικίας μικρότερης του 1 έτους

Οι επιδράσεις του Finlee σε παιδιά ηλικίας μικρότερης του 1 έτους δεν είναι γνωστές. Επομένως, το Finlee δεν συνιστάται σε αυτή την ηλικιακή ομάδα.

Ασθενείς ηλικίας μεγαλύτερης των 18 ετών

Οι πληροφορίες για την θεραπευτική αντιμετώπιση ασθενών ηλικίας μεγαλύτερης των 18 ετών με γλοιώμα είναι περιορισμένες, επομένως η συνεχιζόμενη θεραπεία μέχρι την ενήλικη ζωή πρέπει να αξιολογηθεί από τον γιατρό.

Άλλα φάρμακα και Finlee

Πριν αρχίσετε τη θεραπεία, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο εάν το παιδί σας παίρνει, έχει πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρει άλλα φάρμακα. Αυτό περιλαμβάνει και τα φάρμακα που αγοράζονται χωρίς ιατρική συνταγή.

Ορισμένα φάρμακα μπορεί να επηρεάσουν τον τρόπο που δρα το Finlee ή ενδέχεται να αυξήσουν την πιθανότητα το παιδί σας να παρουσιάσει ανεπιθύμητες ενέργειες. Το Finlee μπορεί, επίσης, να επηρεάσει τον τρόπο με τον οποίο δρουν κάποια άλλα φάρμακα. Σε αυτά περιλαμβάνονται τα εξής:

- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τον έλεγχο των γεννήσεων (αντισυλληπτικά) που περιέχουν ορμόνες, όπως χάπια, ενέσεις ή αυτοκόλλητα
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την αραιώση του αίματος όπως η βαρφαρίνη και ασενοκουμαρόλη
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση καρδιακών προβλημάτων όπως η διγοξίνη
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση μυκητιασικών λοιμώξεων, όπως η ιτρακοναζόλη, η βορικοναζόλη και η ποσακοναζόλη
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της νόσου Cushing, όπως η κετοκοναζόλη
- ορισμένα φάρμακα γνωστά ως αποκλειστές των διαύλων ασβεστίου, που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της υψηλής αρτηριακής πίεσης, όπως η διλτιαζέμη, η φελοδιπίνη, η νικαρδιπίνη, η νιφεδιπίνη ή η βεραπαμίλη
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση του καρκίνου, όπως η καμπαζιταξέλη
- ορισμένα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη μείωση του λίπους (λιπίδια) στην κυκλοφορία του αίματος, όπως η γεμφιβροζίλη
- μερικά φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση ορισμένων ψυχιατρικών προβλημάτων, όπως η αλοπεριδόλη
- μερικά φάρμακα που είναι γνωστά ως αντιβιοτικά, όπως η κλαριθρομυκίνη, η δοξυκυκλίνη και η τελιθρομυκίνη
- μερικά φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της φυματίωσης (TB), όπως η ριφαμπικίνη
- μερικά φάρμακα που χρησιμοποιούνται για να μειώνουν τα επίπεδα της χοληστερόλης, όπως η ατορβαστατίνη και η σιμβαστατίνη
- μερικά φάρμακα που είναι γνωστά ως ανοσοκατασταλτικά, όπως η κυκλοσπορίνη, το tacrolimus και το sirolimus
- μερικά φάρμακα που είναι γνωστά ως αντιφλεγμονώδη φάρμακα, όπως η δεξαμεθαζόνη και η μεθυλπρεδνιζολόνη
- μερικά φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση του **HIV**, όπως η ριτοναβίρη, η αμπρεναβίρη, η ινδιναβίρη, η δαρουναβίρη, η δελαβιρόνη, η εφাবιρένζη, η φοσαμπρεναβίρη, η λοπιναβίρη, η νελφιναβίρη, η τιπραναβίρη, η σακίναβίρη και η αταζαναβίρη
- ορισμένα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για να βοηθήσουν με τον ύπνο, όπως διαζεπάμη, μιδαζολάμη, ζολπιδέμη
- μερικά φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την ανακούφιση του πόνου, όπως η φαιντανύλη και η μεθαδόνη
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση των σπασμών (επιληψία), όπως η φαινυτοΐνη, η φαινοβαρβιτάλη, η πριμιδόνη, το βαλπροϊκό οξύ ή η καρβαμαζεπίνη
- φάρμακα που είναι γνωστά ως αντικαταθλιπτικά, όπως η νεφαζοδόνη και το φυτικό φάρμακο βαλσαμόχορτο (*Hypericum perforatum*)

Ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο αν το παιδί σας παίρνει οποιοδήποτε από αυτά (ή αν δεν είστε σίγουροι). Ο γιατρός ενδέχεται να αποφασίσει να προσαρμόσει τη δόση.

Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα

Κύηση

- Εάν το παιδί σας είναι έγκυος, ή νομίζετε ότι το παιδί σας μπορεί να είναι έγκυος, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού πριν πάρετε αυτό το φάρμακο. Το Finlee είναι πιθανό να βλάψει το αγέννητο μωρό.
- Αν το παιδί σας μείνει έγκυος ενόσω παίρνει αυτό το φάρμακο, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το Finlee μπορεί να περάσει στο μητρικό γάλα. Εάν το παιδί σας θηλάζει ή σκοπεύει να θηλάσει, πρέπει να ενημερώσετε τον γιατρό. εσείς, το παιδί σας και ο γιατρός θα αποφασίσετε αν θα πάρει το Finlee ή αν θα θηλάσει.

Γονιμότητα

Το Finlee ενδέχεται να μειώσει τον αριθμό των σπερματοζωαρίων και αυτό μπορεί να μην επιστρέψει στα φυσιολογικά επίπεδα μετά τη διακοπή της θεραπείας με το Finlee.

Λήψη Finlee με τραμετινίμη πόσιμο διάλυμα: η τραμετινίμη μπορεί να βλάψει τη γονιμότητα τόσο των αρρένων όσο και των θηλέων.

Πριν από την έναρξη της θεραπείας με το Finlee, συζητήστε με τον γιατρό σχετικά με τις επιλογές βελτίωσης των πιθανοτήτων τεκνοποίησης του παιδιού σας στο μέλλον.

Αντισύλληψη

- Αν το παιδί σας θα μπορούσε να μείνει έγκυος, πρέπει να χρησιμοποιήσει μια αξιόπιστη μέθοδο ελέγχου γεννήσεων (αντισύλληψης) για όσο λαμβάνει το Finlee σε συνδυασμό με τραμετινίμη πόσιμο διάλυμα και για τουλάχιστον 16 εβδομάδες μετά την τελευταία δόση του Finlee σε συνδυασμό με τραμετινίμη.
- Μέθοδοι ελέγχου γεννήσεων που περιέχουν ορμόνες (όπως χάπια, ενέσιμα ή έμπλαστρα) μπορεί να μην δουλεύουν τόσο καλά για όσο λαμβάνεται το Finlee σε συνδυασμό με τραμετινίμη πόσιμο διάλυμα. Θα πρέπει να χρησιμοποιείται μια ενναλακτική αποτελεσματική μέθοδος αντισύλληψης για όσο λαμβάνεται αυτός ο συνδυασμός φαρμάκων. Ζητήστε συμβουλές από τον γιατρό ή τον νοσοκόμο.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Finlee μπορεί να έχει ανεπιθύμητες ενέργειες που είναι πιθανό να επηρεάσουν την ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανημάτων του παιδιού σας. Αν το παιδί σας έχει προβλήματα με την όραση ή αισθάνεται κουρασμένο ή αδύναμο ή τα επίπεδα της ενέργειάς του είναι χαμηλά, πρέπει να αποφεύγουν τέτοιες δραστηριότητες.

Περιγραφές αυτών των επιδράσεων παρέχονται στην παράγραφο 4. Διαβάστε όλες τις πληροφορίες στο παρόν φυλλάδιο για καθοδήγηση.

Συζητήστε οποιαδήποτε απορία σας με τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο. Η νόσος του παιδιού σας, τα συμπτώματα και η κατάσταση της θεραπείας του ενδέχεται επίσης να επηρεάσουν την ικανότητά του να συμμετέχει σε τέτοιες δραστηριότητες.

Το Finlee περιέχει κάλιο

Το φάρμακο αυτό περιέχει κάλιο, λιγότερο από 1 mmol (39 mg) ανά μέγιστη ημερήσια δόση, δηλ. ουσιαστικά «ελεύθερο κάλιο».

Το Finlee περιέχει βενζυλική αλκοόλη

Αυτό το φάρμακο περιέχει <0,00078 mg βενζυλικής αλκοόλης σε κάθε διασπειρόμενο δισκίο.

Η βενζυλική αλκοόλη μπορεί να προκαλέσει αλλεργικές αντιδράσεις.

Συμβουλευτείτε τον γιατρό ή το φαρμακοποιό εάν το παιδί σας είναι έγκυος ή θηλάζει. Αυτό επιβάλλεται διότι μεγάλες ποσότητες βενζυλικής αλκοόλης μπορούν να συσσωρευτούν στο σώμα του παιδιού σας και μπορεί να προκαλέσουν ανεπιθύμητες ενέργειες (γνωστές ως «μεταβολική οξέωση»).

Συμβουλευτείτε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό εάν το παιδί σας έχει ηπατική ή νεφρική νόσο. Αυτό διότι μεγάλες ποσότητες βενζυλικής αλκοόλης μπορούν να συσσωρευτούν στο σώμα του παιδιού σας και μπορεί να προκαλέσουν ανεπιθύμητες ενέργειες (γνωστές ως «μεταβολική οξέωση»).

3. Πώς να χορηγήσετε το Finlee

Πάντοτε να χορηγείτε το φάρμακο αυτό στο παιδί σας αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού, του φαρμακοποιού ή του νοσοκόμου. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο.

Πόσο να χορηγήσετε

Ο γιατρός θα αποφασίσει για τη σωστή δόση του Finlee με βάση το σωματικό βάρος του παιδιού σας.

Ο γιατρός ενδέχεται να αποφασίσει ότι το παιδί σας θα πρέπει να λάβει χαμηλότερη δόση αν εμφανίσει ανεπιθύμητες ενέργειες.

Πώς να το χορηγήσετε

Παρακαλείσθε να διαβάσετε τις Οδηγίες Χρήσης στο τέλος του παρόντος φύλλου οδηγιών για λεπτομέρειες σχετικά με τον τρόπο προετοιμασίας και χορήγησης του διαλύματος του διασπειρόμενου δισκίου.

- Χορηγήστε το **Finlee δύο φορές τη μέρα**. Η χορήγηση του Finlee την ίδια ώρα κάθε μέρα θα σας βοηθήσει να θυμάστε πότε να χορηγείτε το φάρμακο. Χορηγήστε κάθε δόση Finlee με διαφορά περίπου 12 ωρών μεταξύ τους. Το πόσιμο διάλυμα τραμετινίμπης λαμβάνεται μόνο μια φορά την ημέρα. Χορηγήστε το πόσιμο διάλυμα τραμετινίμπης με **είτε** την πρωινή δόση του Finlee **ή** την βραδινή δόση του Finlee.
- Χορηγήστε το Finlee με άδειο στομάχι, τουλάχιστον μια ώρα πριν ή δύο ώρες μετά από γεύμα, αυτό σημαίνει ότι:
 - ο μετά τη λήψη του Finlee, το παιδί σας πρέπει να περιμένει **τουλάχιστον 1 ώρα** πριν φάει.
 - ο αφού φάει, πρέπει να περιμένει **τουλάχιστον 2 ώρες** πριν πάρει το Finlee.
 - ο εάν είναι απαραίτητο, ο θηλασμός ή/και το βρεφικό γάλα μπορούν να δοθούν ανάλογα με τη ζήτηση.

Εάν χορηγήσετε μεγαλύτερη δόση Finlee από την κανονική

Εάν χορηγήσετε μεγαλύτερη δόση Finlee, **επικοινωνήστε με τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο για να ζητήσετε συμβουλές**. Εάν είναι δυνατό, δείξτε τους τη συσκευασία του Finlee και αυτές τις οδηγίες χρήσης.

Εάν ξεχάσετε να χορηγήσετε το Finlee

Εάν έχουν περάσει λιγότερες από 6 ώρες, από τη δόση που ξεχάσατε, χορηγήστε τη μόλις το θυμηθείτε.

Εάν έχουν περάσει 6 ώρες ή περισσότερες από 6 ώρες, από τη δόση που ξεχάσατε, παραλείψτε τη δόση. Χορηγήστε την επόμενη δόση τη συνηθισμένη ώρα και συνεχίστε να χορηγείτε το Finlee στις τακτικές ώρες όπως συνήθως.

Μην χορηγήσετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν το παιδί σας κάνει εμετό μετά τη λήψη του Finlee

Αν το παιδί σας κάνει εμετό μετά τη λήψη του Finlee μην χορηγήσετε άλλη δόση μέχρι την επόμενη προγραμματισμένη δόση.

Εάν σταματήσετε να χορηγείτε το Finlee

Συνεχίστε τη χορήγηση του Finlee για όσο χρόνο συνιστά ο γιατρός. Μην το διακόψετε, εκτός και αν το συστήσει ο γιατρός.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Σταματήστε την χορήγηση αυτού του φαρμάκου και αναζητήστε επείγουσα ιατρική βοήθεια εάν το παιδί σας έχει οποιοδήποτε από τα ακόλουθα συμπτώματα:

- βήχας με αίμα, αίμα κατά την ούρηση, εμετός που περιέχει αίμα ή που μοιάζει να έχει κόκκους καφέ, ερυθρά ή μαύρα κόπρανα που ομοιάζουν με πίσσα. Αυτά μπορεί να είναι σημεία αιμορραγίας.
- πυρετός (θερμοκρασία 38°C ή περισσότερο).
- πόνος στο στήθος ή δύσπνοια, μερικές φορές με πυρετό ή βήχα. Αυτά μπορεί να είναι συμπτώματα πνευμονίτιδας ή φλεγμονής στους πνεύμονες (διάμεση πνευμονική νόσος).
- θολή όραση, απώλεια όρασης ή άλλες αλλαγές στην όραση. Αυτά μπορεί να είναι σημεία αποκόλλησης του αμφιβληστροειδούς.
- ερυθρότητα των ματιών, πόνος των ματιών, αυξημένη ευαισθησία στο φως. Αυτά μπορεί να είναι σημεία ραγοειδίτιδας.
- ανεξήγητος μυϊκός πόνος, μυϊκές κράμπες ή μυϊκή αδυναμία, σκουρόχρωμα ούρα. Αυτά μπορεί να είναι σημεία ραβδομύολυσης.
- δυνατός πόνος στην κοιλιά. Αυτό μπορεί να είναι σημείο παγκρεατίτιδας.
- πυρετός, πρησμένοι λεμφαδένες, μώλωπες ή δερματικό εξάνθημα ταυτόχρονα. Αυτά μπορεί να είναι σημεία μιας πάθησης κατά την οποία το ανοσοποιητικό σύστημα παράγει υπερβολικά πολλά κύτταρα καταπολέμησης των λοιμώξεων τα οποία ενδέχεται να προκαλέσουν ποικίλα συμπτώματα (ονομάζεται αιμοφαγοκυτταρική λεμφοϊστοκυττάρωση).
- ναυτία, δύσπνοια, ακανόνιστο καρδιακό παλμό, μυϊκές κράμπες, σπασμούς, θόλωση ούρων, μείωση της παραγωγής ούρων και κόπωση. Αυτά μπορεί να είναι σημεία μιας κατάστασης που προκύπτει από την ταχεία διάσπαση καρκινικών κυττάρων, η οποία σε ορισμένα άτομα μπορεί να είναι θανατηφόρα (σύνδρομο λύσης όγκου ή TLS).
- κοκκινωπά μπαλώματα στον κορμό τα οποία είναι κυκλικά ή μοιάζουν με στόχο, με ή χωρίς κεντρικές φουσκάλες, ξεφλούδισμα του δέρματος, πληγές στο στόμα, το λαιμό, τη μύτη, τα γεννητικά όργανα και τα μάτια. Αυτά μπορεί να είναι σημεία σοβαρών δερματικών εκζεμάτων, τα οποία μπορεί να είναι απειλητικά για τη ζωή και μπορεί να προηγηθούν πυρετός και συμπτώματα που μοιάζουν με γρίπη (σύνδρομο Stevens-Johnson), εκτεταμένο εξάνθημα, πυρετός και μεγέθυνση λεμφαδένων (DRESS).

Άλλες πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- Κεφαλαλγία
- Ζάλη
- Βήχας
- Διάρροια, τάση για εμετό (ναυτία), εμετός, δυσκοιλιότητα, πόνος στο στομάχι
- Δερματικά προβλήματα όπως εξάνθημα, εξάνθημα ομοιάζον με ακμή, ξηρό δέρμα ή φαγούρα στο δέρμα, ερυθρότητα του δέρματος
- Εξογκώματα που μοιάζουν με κονδυλώματα (θήλωμα δέρματος)
- Λοίμωξη του υποστρώματος των νυχιών
- Πόνος στους βραχίονες ή τα πόδια ή τις αρθρώσεις
- Έλλειψη ενέργειας ή αίσθημα αδυναμίας ή κόπωσης
- Αύξηση σωματικού βάρους
- Λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος με συμπτώματα όπως πονόλαιμος και βουλωμένη μύτη (ρινοφαρυγγίτιδα)
- Αύξηση των ηπατικών ενζύμων που φαίνεται στις εξετάσεις αίματος
- Μειωμένο επίπεδο λευκών αιμοσφαιρίων (ουδετεροπενία, λευκοπενία)
- Μειωμένο επίπεδο ερυθρών αιμοσφαιρίων (αναιμία)

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 10 άτομα)

- Συχνή ούρηση με πόνο ή αίσθημα καύσου (ουρολοίμωξη)
- Δερματικές επιδράσεις, στις οποίες συμπεριλαμβάνονται λοίμωξη του δέρματος (κυτταρίτιδα), φλεγμονή των θυλάκων της τρίχας, δέρμα με φολίδες και φλεγμονή (αποφολιδωτική δερματίτιδα γενικευμένη), πάχυνση του εξωτερικού στρώματος του δέρματος (υπερκεράτωση)
- Μειωμένη όρεξη
- Χαμηλή αρτηριακή πίεση (υπόταση)
- Υψηλή αρτηριακή πίεση (υπέρταση)
- Δύσπνοια
- Πόνος στο στόμα ή στοματικά έλκη, φλεγμονή του βλεννογόνου
- Φλεγμονή του λιπώδους στρώματος κάτω από το δέρμα (υποδερματίδα)
- Ασυνήθιστη απώλεια ή αραίωμα μαλλιών
- Κόκκινα, επώδυνα χέρια και πόδια (σύνδρομο χεριού-ποδιού)
- Μυϊκοί σπασμοί
- Ρίγη
- Αλλεργική αντίδραση (υπερευαισθησία)
- Αφυδάτωση
- Προβλήματα όρασης συμπεριλαμβανομένης της θαμπής όρασης
- Ελαττωμένος καρδιακός ρυθμός (βραδυκαρδία)
- Κόπωση, δυσφορία στο στήθος, ελαφριά ζάλη, αίσθημα παλμών (μειωμένο κλάσμα εξώθησης)
- Οίδημα ιστού (οίδημα)
- Μυϊκός πόνος (μυαλγία)
- Κόπωση, ρίγη, πονόλαιμος, πόνος στις αρθρώσεις ή τους μυς (συμπτώματα που προσομοιάζουν με γρίπη)
- Μη φυσιολογικά αποτελέσματα εξετάσεων σχετικά με την φωσφοκινάση κρεατίνης, ένα ένζυμο που εντοπίζεται κυρίως στην καρδιά, στον εγκέφαλο και στους σκελετικούς μύες
- Αύξηση στα επίπεδα σακχάρου στο αίμα
- Χαμηλά επίπεδα νατρίου ή φωσφορικών στο αίμα
- Μειωμένο επίπεδο αιμοπεταλίων στο αίμα (κύτταρα που βοηθούν το αίμα να πήξει)
- Αυξημένη ευαισθησία του δέρματος στον ήλιο

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 100 άτομα)

- Ακανόνιστος καρδιακός ρυθμός (κολποκοιλιακός αποκλεισμός)
- Φλεγμονή των εντέρων (κολίτιδα)
- Σχηματισμός ρωγμών στο δέρμα
- Νυχτερινές εφιδρώσεις
- Υπερβολική εφίδρωση
- Εξογκωμένες, επώδυνες, ερυθρές έως σκούρες κοκκινωπές κηλίδες ή πληγές στο δέρμα που εμφανίζονται κυρίως στα χέρια, τα πόδια, το πρόσωπο και τον αυχένα, με πυρετό (σημεία οξείας εμπύρετης ουδετεροφιλικής δερμάτωσης)

Εκτός από τις παρενέργειες που περιγράφονται παραπάνω, οι ακόλουθες παρενέργειες έχουν αναφερθεί μέχρι τώρα σε ενήλικους ασθενείς, αλλά μπορούν επίσης να παρατηρηθούν σε παιδιά:

- διαταραχές του νευρικού συστήματος που μπορεί να προκαλέσουν πόνο, απώλεια αίσθησης ή μυρμηκίαση στα χέρια και τα πόδια ή/και μυϊκή αδυναμία (περιφερική νευροπάθεια)
- ξηροστομία
- νεφρική ανεπάρκεια
- καλοήθεις όγκοι του δέρματος (ακροχορδόνες)
- φλεγμονώδης νόσος που επηρεάζει κυρίως το δέρμα, τον πνεύμονα, τα μάτια και τους λεμφαδένες (σαρκοείδωση)
- φλεγμονή των νεφρών
- μια τρύπα (διάτρηση) στο στομάχι ή στα έντερα
- φλεγμονή στον καρδιακό μυ (μυοκαρδίτιδα) που μπορεί να οδηγήσει σε δύσπνοια, πυρετό, αίσθημα παλμών και πόνο στο στήθος
- δερματικές αντιδράσεις εντοπισμένες σε δερματοστιξίες

- επιδείνωση των ανεπιθύμητων ενεργειών της ακτινοθεραπείας

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν το παιδί σας παρουσιάσει οποιαδήποτε ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Finlee

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην ετικέτα της φιάλης και στο κουτί μετά την EXP. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Χορηγήστε το διάλυμα το αργότερο 30 λεπτά μετά τη διάλυση των δισκίων.

Το φάρμακο αυτό δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για την φύλαξή του. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Finlee

- Η δραστική ουσία είναι δαμπραφενίμπη. Κάθε διασπειρόμενο δισκίο περιέχει δαμπραφενίμπη μεσιλική που ισοδυναμεί με 10 mg δαμπραφενίμπη.
- Τα άλλα συστατικά είναι: μαννιτόλη (E 421), μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (E 460), κροσποβιδόνη (E 1202), υπρομελλόζη (E 464), ακεσουλφαμικό κάλιο (E 950) (βλέπε παράγραφο 2), στεατικό μαγνήσιο (E 470b), τεχνητή γεύση μούρου (μαλτοδεξτρίνη, προπυλενική γλυκόλη [E 1520], τεχνητές γεύσεις, κιτρικός τριαιθυλεστεράς [E 1505], βενζυλική αλκοόλη [E 1519]) [βλέπε παράγραφο 2]), και κολλοειδές άνυδρο πυρίτιο (E 551).

Εμφάνιση του Finlee και περιεχόμενα της συσκευασίας

Τα διασπειρόμενα δισκία Finlee 10 mg είναι λευκά προς ελαφρώς κίτρινα, στρογγυλά δισκία 6 mm με το σημάδι «D» στην μία πλευρά και «NVR» στην άλλη.

Οι φιάλες είναι λευκές πλαστικές με πλαστικά πώματα με σπείρωμα.

Οι φιάλες επίσης περιέχουν αφυγραντικό σίλικα τζελ σε μικρά κυλινδρικά δοχεία. Τα αφυγραντικά πρέπει να διατηρούνται μέσα στην φιάλη και δεν πρέπει να καταναλώνονται.

Τα διασπειρόμενα δισκία Finlee 10 mg είναι διαθέσιμα σε συσκευασίες που περιέχουν 1 ή 2 φιάλες (210 ή 420 διασπειρόμενα δισκία) και 2 δοσιμετρικά κύπελλα.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής

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

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC

Verovškova ulica 57
1000, Ljubljana
Σλοβενία

Novartis Farmacéutica S.A.

Gran Via de les Corts Catalanes 764
08013 Barcelona
Ισπανία

Novartis Pharma GmbH

Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Νυρεμβέργη
Γερμανία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

España

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

Polska

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

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

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

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

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

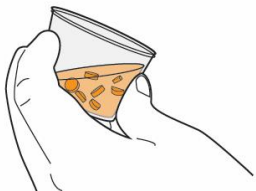
Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

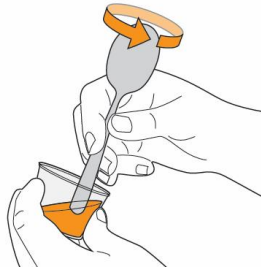
Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>.

ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

ΠΑΡΑΓΡΑΦΟΣ Α ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΜΕΣΩ ΤΟΥ ΔΟΣΙΜΕΤΡΙΚΟΥ ΚΥΠΕΛΟΥ	
Πρέπει να διαλύσετε τα δισκία σε νερό πριν χορηγήσετε το Finlee. Ακολουθήστε τις οδηγίες παρακάτω για να διαλύσετε τα δισκία σε νερό. Αν το διάλυμα Finlee έρθει σε επαφή με το δέρμα σας, πλύντε καλά την περιοχή με σαπούνι και νερό. Αν το διάλυμα Finlee έρθει σε επαφή με τα μάτια σας, ξεπλύνετε καλά τα μάτια σας με κρύο νερό. Σε περίπτωση διαρροής, ακολουθήστε τις πληροφορίες στην παράγραφο «ΚΑΘΑΡΙΣΜΟΣ ΔΙΑΡΡΟΗΣ»	
1	
Πλύντε και στεγνώστε τα χέρια σας πριν χορηγήσετε το Finlee.	
2	
Προσθέστε μη ανθρακούχο πόσιμο νερό στο δοσιμετρικό κύπελλο: ○ Περίπου 5 ml για 1 έως 4 δισκία ○ Περίπου 10 ml για 5 έως 15 δισκία	
3	
Αφαιρέστε το καπάκι ασφαλείας για παιδιά πιέζοντας το καπάκι προς τα κάτω και περιστρέφοντάς το αριστερόστροφα.	
4	
Μετρήστε τον αριθμό των δισκίων που έχουν συνταγογραφηθεί στο χέρι σας και τοποθετήστε τα μέσα στο δοσιμετρικό κύπελλο. Η φιάλη περιέχει 2 πλαστικά δοχεία με silica gel ως ξηραντικό για να διατηρήσει στεγνά τα διασπειρόμενα δισκία. Αν τα πλαστικά δοχεία πέσουν έξω, τοποθετήστε τα πίσω στη φιάλη. Μην πετάξετε τα δοχεία. Κλείστε τη φιάλη με το καπάκι. Φυλάξτε την κλειστή φιάλη στο κουτί σε μέρος που δεν το βλέπουν και δεν το φτάνουν τα παιδιά.	

5 Γείρετε ελαφρά το δοσομετρικό κύπελλο και ανακατέψτε απαλά με τη λαβή ενός κουταλιού του τσαγιού από ανοξείδωτο ατσάλι μέχρι να διαλυθούν πλήρως τα δισκία (μπορεί να χρειαστούν 3 λεπτά ή περισσότερο). Το διάλυμα θα είναι θολό λευκό όταν είναι έτοιμο. Χορηγήστε το διάλυμα το αργότερο εντός 30 λεπτών από τη διάλυση των δισκίων.	
6 Βεβαιωθείτε ότι το παιδί σας θα πιεί όλο το διάλυμα από το δοσιμετρικό κύπελλο.	
7 Προσθέστε περίπου 5 ml μη ανθρακούχου πόσιμου νερού στο άδειο δοσομετρικό κύπελλο και ανακατέψτε με τη λαβή του κουταλιού του τσαγιού από ανοξείδωτο ατσάλι (θα υπάρχουν υπολείμματα δισκίου μέσα στο δοσομετρικό κύπελλο που μπορεί να είναι δύσκολο να φανούν).	
8 Βεβαιωθείτε ότι το παιδί σας θα πιεί επίσης όλο το διάλυμα από το δοσιμετρικό κύπελλο.	
9 Αν έχουν συνταγογραφηθεί 5 έως 15 δισκία: επαναλάβετε τα βήματα 7 έως 8.	
10 Για οδηγίες καθαρισμού, δείτε «ΠΑΡΑΓΡΑΦΟΣ Γ».	

ΠΑΡΑΓΡΑΦΟΣ Β ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΜΕΣΩ ΣΥΡΙΓΓΑΣ ΣΙΤΙΣΗΣ Ή ΚΑΘΕΤΗΡΑ ΣΙΤΗΣΗΣ

Ελάχιστο μέγεθος καθετήρα σίτισης:

Η δόση σας	Ελάχιστο μέγεθος
1 έως 3 δισκία	10 French gauge
4 έως 15 δισκία	12 French gauge

1	
Ακολουθήστε τα Βήματα 1-5 στην «ΠΑΡΑΓΡΑΦΟ Α» για να διαλύσετε τα δισκία, έπειτα προχωρήστε στο Βήμα 2 σε αυτή την ενότητα.	
2	
Αποσύρετε όλο το διάλυμα από το δοσιμετρικό κύπελλο σε μια σύριγγα συμβατή με έναν καθετήρα σίτισης ή μέσω χορήγησης από στόματος.	
3α	
Χορήγηση μέσω σύριγγας σίτισης: Τοποθετήστε το άκρο της σύριγγας σίτισης μέσα στο στόμα με τη μύτη να αγγίζει το εσωτερικό ενός από τα μάγουλα. Πιέστε αργά το έμβολο μέχρι το τέρμα για να χορηγήσετε την πλήρη δόση. ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ: Η χορήγηση του Finlee στο λαιμό ή το πολύ γρήγορο σπρώξιμο του εμβόλου μπορεί να προκαλέσει πνιγμό.	
3β	
Χορήγηση μέσω καθετήρα σίτισης: Αδειάστε το διάλυμα μέσα στον καθετήρα σίτισης σύμφωνα με τις οδηγίες του παρασκευαστή του καθετήρα σίτισης.	
4	
Προσθέστε περίπου 5 ml μη ανθρακούχου πόσιμου νερού στο άδειο δοσιμετρικό κύπελλο και ανακατέψτε με την λαβή ενός κουταλιού του τσαγιού από ανοξείδωτο ατσάλι για να απαιωρηθούν τα κατάλοιπα (θα υπάρχουν κατάλοιπα μέσα στο κύπελλο τα οποία μπορεί να είναι δύσκολο να δείτε).	
5	
Αποσύρετε όλο το διάλυμα από το δοσιμετρικό κύπελλο σε σύριγγα συμβατή με ένα καθετήρα σίτισης ή μέσω χορήγησης από στόματος.	
6	
Χορηγήστε το διάλυμα μέσα στον καθετήρα σίτισης ή στο εσωτερικό του μάγουλου.	
7	
Επαναλάβετε τα Βήματα 4 έως 6 συνολικά 3 φορές για να χορηγήσετε μια πλήρη δόση.	

Για οδηγίες καθαρισμού, δείτε
«ΠΑΡΑΓΡΑΦΟΣ Γ».

ΠΑΡΑΓΡΑΦΟΣ Γ ΚΑΘΑΡΙΣΜΟΣ

Δοσιμετρικό κύπελλο

- Ξεπλύνετε το δοσιμετρικό κύπελλο με νερό αμέσως μετά τη χορήγηση. Μην χρησιμοποιήσετε καυτό νερό καθώς το κύπελλο μπορεί να παραμορφωθεί.
- Κουνήστε ώστε να απομακρυνθεί η περίσσεια νερού και σκουπίστε το μέχρι να στεγνώσει χρησιμοποιώντας καθαρές χαρτοπετσέτες.
- Πάντα να κρατάτε το δοσιμετρικό κύπελλο μακριά από τα αντικείμενα της κουζίνας για να αποφευχθεί η επιμόλυνση.
- Αν και τα δύο δοσιμετρικά κύπελλα λερωθούν και δεν μπορούν να καθαριστούν μόνο με νερό, επικοινωνήστε με τον φαρμακοποιό σας για να προμηθευτείτε ένα νέο δοσιμετρικό κύπελλο.

Κουτάλι του τσαγιού

- Πλύντε στο χέρι το κουτάλι του τσαγιού με χλιαρό νερό και σαπούνι, ή πλύντε το σε πλυντήριο πιάτων.

Σύριγγα σίτισης

Αν χρησιμοποιηθεί, καθαρίστε τη σύριγγα σίτισης όπως παρακάτω.

1. Γεμίστε ένα ποτήρι με ζεστό, νερό με σαπούνι.
2. Τοποθετήστε τη σύριγγα σίτισης μέσα στο ποτήρι με ζεστό νερό με σαπούνι.
3. Τραβήξτε νερό μέσα στη σύριγγα και αδειάστε ξανά 4 με 5 φορές.
4. Διαχωρίστε το έμβολο από το σωλήνα.
5. Ξεπλύνετε το ποτήρι, το έμβολο και το σωλήνα με χλιαρό νερό της βρύσης.
6. Αφήστε το έμβολο και το σωλήνα πάνω σε στεγνή επιφάνεια για να στεγνώσουν πριν από την επόμενη χρήση.

Μπορείτε να χρησιμοποιείτε το καπάκι για έως και 4 μήνες μετά την πρώτη χρήση. Μετά τους 4 μήνες, πετάξτε το καπάκι στα οικιακά απορρίμματα σας.

ΚΑΘΑΡΙΣΜΟΣ ΔΙΑΡΡΟΗΣ

Ακολουθήστε αυτά τα βήματα αν χυθεί ένα μέρος από το διάλυμα Finlee:

1. Φορέστε πλαστικά γάντια.
2. Απορροφήστε πλήρως το διάλυμα χρησιμοποιώντας απορροφητικό υλικό, όπως χαρτοπετσέτες που έχετε μουλιάσει σε μείγμα νερού με οικιακό απολυμαντικό.
3. Επαναλάβετε το καθάρισμα με νέο μουλιασμένο απορροφητικό υλικό τουλάχιστον 3 φορές μέχρι να καθαριστεί η περιοχή.
4. Στεγνώστε την περιοχή με χαρτοπετσέτες.
5. Πετάξτε όλα τα υλικά μιας χρήσης που χρησιμοποιήθηκαν για το καθάρισμα του υγρού που χύθηκε μέσα σε σφραγισμένη πλαστική σακούλα.
6. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας πώς να πετάξετε την πλαστική σακούλα.
7. Πλύνετε τα χέρια σας καλά με σαπούνι και νερό.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ IV

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΛΟΓΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ ΟΡΩΝ ΑΔΕΙΑΣ(-ΩΝ) ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Επιστημονικά πορίσματα

Λαμβάνοντας υπόψη την Έκθεση Αξιολόγησης της PRAC σχετικά με την (τις) PSUR(s) για την δαμπραφενίμπη, τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC είναι τα εξής:

Λαμβάνοντας υπόψη τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με συμβάντα φαινομένου αναμνηστικής ακτινοβολίας και ευαισθητοποίησης από κλινικές μελέτες, τη βιβλιογραφία, αυθόρμητες αναφορές, συμπεριλαμβανομένων σε ορισμένες περιπτώσεις στενής χρονικής συσχέτισης, τον εντοπισμό του συμβάντος εντός του ακτινοβοληθέντος πεδίου, καθώς και έναν εύλογο μηχανισμό δράσης, η PRAC θεωρεί ότι μια αιτιώδης σχέση μεταξύ της δαμπραφενίμπης και της ενίσχυση της τοξικότητας από ακτινοβολία αποτελεί τουλάχιστον εύλογη πιθανότητα. Η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι πληροφορίες προϊόντος των προϊόντων που περιέχουν δαμπραφενίμπη θα πρέπει να τροποποιηθούν αναλόγως.

Η CHMP, αφού εξέτασε τη σύσταση της PRAC, συμφώνησε με τα γενικά πορίσματα της PRAC και τους λόγους διατύπωσης της σύστασης.

Λόγοι για την τροποποίηση των όρων Άδειας(-ών) Κυκλοφορίας

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για την δαμπραφενίμπη, η CHMP έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του (των) φαρμακευτικού(-ών) προϊόντος(-ων) που περιέχει(-ουν) δαμπραφενίμπη παραμένει αμετάβλητη, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες του προϊόντος.

Η CHMP εισηγείται την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας.