

**I LISA**  
**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Finlee 10 mg dispergeeruvad tabletid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks dispergeeruv tablett sisaldab dabrafeniibmesilaati, mis vastab 10 mg dabrafeniibile (*dabrafenibum*).

### Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks dispergeeruv tablett sisaldab < 0,00078 mg bensüülalkoholi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Dispergeeruv tablett.

Valge kuni kergelt kollakas ümmargune kaksikkumer 6 mm tablett, mille ühel küljel on pimetrükk „D“ ja teisel „NVR“.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

#### Madalmaliigne glioom

Finlee kombinatsioonis trametiniibiga on näidustatud BRAF V600E mutatsiooniga madalmaliigse glioomi (*low-grade glioma*, LGG) raviks süsteemset ravi vajavatel lastel alates 1 aasta vanusest.

#### Kõrgmaliigne glioom

Finlee kombinatsioonis trametiniibiga on näidustatud BRAF V600E mutatsiooniga kõrgmaliigse glioomi (*high-grade glioma*, HGG) raviks vähemalt ühte eelnevat kiiritus- ja/või keemiaravi saanud lastel alates 1 aasta vanusest.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi Finleega tuleb alustada ja läbi viia vähivastaste ravimite kasutamiskogemusega arsti järelevalve all.

Enne Finlee manustamist peab olema CE-markeeringuga sihtotstarbelise *in vitro* diagnostilise (IVD) meditsiiniseadme abil kindlaks tehtud, et patsiendil on BRAF V600E mutatsioon. Kui CE-markeeringuga IVD ei ole kättesaadav, tuleb BRAF V600E hinnata alternatiivse valideeritud testi abil.

Finleed kasutatakse kombinatsioonis trametiniibi suukaudse lahuse pulbriga. Trametiniibi suukaudse lahuse pulbri annustamise kohta vaadata ravimi omaduste kokkuvõttest.

Finleed ei tohi asendada teiste dabrafeniibi ravimvormidega, kuna bioekvivalentsus ei ole tõestatud (vt lõik 5.2).

## Annustamine

Finlee soovitatav kaks korda ööpäevas manustatav annus määratakse kehakaalu alusel (tabel 1).

**Tabel 1 Kehakaalul põhinev annustamisskeem**

<b>Kehakaal*</b>	<b>Soovitatav annus (mg dabrafeniibi) kaks korda ööpäevas</b>	<b>Soovitatav annus (10 mg tablettide arv) kaks korda ööpäevas</b>
8...9 kg	20 mg	2
10...13 kg	30 mg	3
14...17 kg	40 mg	4
18...21 kg	50 mg	5
22...25 kg	60 mg	6
26...29 kg	70 mg	7
30...33 kg	80 mg	8
34...37 kg	90 mg	9
38...41 kg	100 mg	10
42...45 kg	110 mg	11
46...50 kg	130 mg	13
≥51 kg	150 mg	15

\*Vajadusel ümardada kehakaal lähima kg-ni.  
Soovitatavat annust patsientidele kehakaaluga alla 8 kg ei ole kindlaks määratud.  
Trametiniibi annustamisjuhised kasutamisel koos Finleega: vt „Annustamine“ ja „Manustamisviis“  
trametiniibi suukaudse lahuse pulbri ravimi omaduste kokkuvõttes.

### Ravi kestus

Ravi Finleega peab jätkuma kuni haiguse progresseerumise või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni. Üle 18-aastaste gliomiga patsientide kohta on andmeid piiratud hulgal, seetõttu peab ravi jätkamine täiskasvanueas põhinema individuaalse patsiendi kasu ja riski suhtel, mida hindab arst.

### Vahelejäänud või hilinenud annused

Kui Finlee annus jääb vahele, tohib selle sisse võtta ainult juhul, kui järgmise ettenähtud annuseni on aega üle 6 tunni. Kui patsient oksendab pärast Finlee võtmist, ei tohi lisaannust manustada ja järgmine annus tuleb võtta järgmisel ettenähtud ajal.

### Annuse muutmine

Kõrvaltoimete tekkimisel võib olla vaja annust vähendada, ravi katkestada või lõpetada (vt tabelid 2 ja 3).

Kui tekivad raviga seotud kõrvaltoimed, tuleb samaaegselt vähendada nii dabrafeniibi kui ka trametiniibi annust, mõlema ravimi kasutamine katkestada või lõpetada. Erandid, mille puhul on vajalik ainult ühe ravimi annuse muutmine, on toodud allpool uveiidi, RAS mutatsioon-positiivsete mitte-naha pahaloomuliste kasvajat (põhiliselt dabrafeniibiga seotud), vasaku vatsakese väljutusfraktsiooni (*left ventricular ejection fraction*, LVEF) vähenemise, võrkkesta veeni oklusiooni (*retinal vein occlusion*, RVO), võrkkesta pigmentepiteeli irdumise (*retinal pigment epithelial detachment*, RPED) ja interstitsiaalse kopsuhaiguse (*interstitial lung disease*, ILD)/pneumoniidi (põhiliselt trametiniibiga seotud) juures.

Naha pahaloomuliste kasvajat tekkimisel ei ole annuse muutmine või ravi katkestamine soovitatav (vt lõik 4.4).

**Tabel 2 Annuse muutmise skeem vastavalt kõrvaltoimete raskusastmele (välja arvatud püreeksia)**

Raskusaste (CTCAE)*	Dabrafeniibi annuse muutmise soovitus
1. või 2. raskusaste (talutav)	Jätkata ravi ja jälgida nagu kliiniliselt näidustatud.
2. raskusaste (talumatu) või 3. raskusaste	Katkestada ravi, kuni kõrvaltoime raskusaste on 0...1 ja ravi taasalustamisel vähendada annust ühe annusetaseme võrra. Annuse vähendamise tasemed vt tabel 3.
4. raskusaste	Lõpetada ravi püsivalt või katkestada ravi, kuni raskusaste on 0...1 ja ravi taasalustamisel vähendada annust ühe annusetaseme võrra. Annuse vähendamise tasemed vt tabel 3.

\* Kliiniliste kõrvaltoimete raskusastme määramise aluseks on kõrvaltoimete üldised terminoloogilised kriteeriumid (CTCAE, *Common Terminology Criteria for Adverse Events*)

**Tabel 3 Soovitatavad annuse vähendamise tasemed kõrvaltoimete korral**

Kehakaal	Soovitatav annus (mg dabrafeniibi) kaks korda ööpäevas	Vähendatud annus (10 mg tablettide arv) kaks korda ööpäevas		
		Esimene vähendamine	Teine vähendamine	Kolmas vähendamine
8...9 kg	20 mg	1	N/A	N/A
10...13 kg	30 mg	2	1	N/A
14...17 kg	40 mg	3	2	1
18...21 kg	50 mg	3	2	1
22...25 kg	60 mg	4	3	2
26...29 kg	70 mg	5	4	2
30...33 kg	80 mg	5	4	3
34...37 kg	90 mg	6	5	3
38...41 kg	100 mg	7	5	3
42...45 kg	110 mg	7	6	4
46...50 kg	130 mg	9	7	4
≥51 kg	150 mg	10	8	5

N/A = ei ole kohaldatav  
 Kui patsient ei ole võimeline taluma annust 10 mg kaks korda ööpäevas või maksimaalselt 3 annuse vähendamise järgselt tuleb ravi Finleega püsivalt lõpetada.

Kui kõrvaltoimed on tõhusalt kontrolli all, võib kaaluda annuse suurendamist sama sammuga nagu annust vähendati. Dabrafeniibi annus ei tohi ületada tabelis 1 toodud soovitatavat annust.

Annuse muutmine valitud kõrvaltoimete puhul

Püreeksia

Kui patsiendi kehatemperatuur on  $\geq 38$  °C, tuleb ravi dabrafeniibi ja trametiniibiga katkestada. Retsidiivi korral võib ravi katkestada ka esimese püreeksia sümptomi tekkimisel. Alustada tuleb palavikuvastase raviga, nagu ibuprofeen või atsetaminofeen/paratsetamool. Suukaudsete kortikosteroidide kasutamist tuleb kaaluda juhtudel, kui palavikku alandavad ravimid ei avalda piisavat toimet. Patsiente tuleb uurida infektsiooni nähtude ja sümptomite osas ning vajadusel rakendada kohalikku ravipraktikat (vt lõik 4.4). Ravi tuleb uuesti alustada juhul, kui patsiendil puuduvad sümptomid vähemalt 24 tundi kas (1) samal annusetasemel või (2) ühe annusetaseme võrra madalamal astmel, kui palavik tuli tagasi ja/või sellega kaasnesid teised tõsised sümptomid, sealhulgas dehüdratsioon, hüpotensioon või neerupuudulikkus.

Annuse muutmise erandid (kus vähendada tuleb ainult ühe ravimi annust) valitud kõrvaltoimete puhul  
Uveiid

Uveiidi korral ei ole vaja annust muuta juhul, kui efektiivne paikne ravi hoiab silmapõletiku kontrolli all. Kui uveiid ei allu paiksele silmaravile, tuleb dabrafeniibi kasutamine katkestada kuni silmapõletiku taandumiseni ning seejärel alustada uuesti dabrafeniibi kasutamist ühe annusetaseme võrra vähendatud annusega. Trametiniibi annust ei ole vaja muuta, kui seda kasutatakse kombinatsioonis dabrafeniibiga (vt lõik 4.4).

RAS mutatsioon-positiivsed mitte-naha pahaloolumulised kasvaja

RAS mutatsiooniga mitte-naha pahaloolumulise kasvajaga patsientidel peab enne dabrafeniibiga ravi jätkamist kaaluma sellega kaasnevaid riske ja kasu. Trametiniibi annust ei ole vaja muuta, kui seda kasutatakse kombinatsioonis dabrafeniibiga (vt lõik 4.4).

Vasaku vatsakese väljutusfraktsiooni (LVEF) vähenemine/vasaku vatsakese düsfunktsioon

Kui tekib LVEF absoluutne vähenemine > 10% võrreldes ravieelsega ja väljutusfraktsioon on madalam normi alumisest piirist (*lower limit of normal*, LLN), vaadata trametiniibi annuse muutmise kohta trametiniibi suukaudse lahuse pulbri ravimi omaduste kokkuvõttest (vt lõik 4.2). Dabrafeniibi annust ei ole vaja muuta, kui seda kasutatakse kombinatsioonis trametiniibiga (vt lõik 4.4).

Võrkkesta veeni oklusioon (RVO) ja võrkkesta pigmentepiteeli irdumine (RPED)

Kui patsient kirjeldab trametiniibi ja dabrafeniibi kombinatsioonravi mis tahes ajal uusi nägemishäireid, nagu vähenenud tsentraalne nägemine, ähmane nägemine või nägemise kaotus, vaadata trametiniibi annuse muutmise kohta trametiniibi suukaudse lahuse pulbri ravimi omaduste kokkuvõttest (vt lõik 4.2). Koos trametiniibiga manustatava dabrafeniibi annust ei ole vaja RVO ega RPED diagnoosimise korral muuta.

Interstitsiaalne kopsuhaigus (ILD)/pneumoniit

Trametiniibi annuse muutmise kohta dabrafeniibi ja trametiniibi kombinatsioonravi ajalILD või pneumoniidi kahtluse korral, kaasa arvatud patsientidel, kellel esinevad uued või progresseeruvad pulmonaalsed sümptomid ja leiud, sh köha, hingeldus, hüpoksia, pleuraefusioon või infiltraadid, ja kellel on kliinilised uuringud pooleli; lugege trametiniibi annuse muutmise kohta trametiniibi suukaudse lahuse pulbri ravimi omaduste kokkuvõttest (vt lõik 4.2).ILD või pneumoniidi korral ei ole vaja muuta koos trametiniibiga manustatava dabrafeniibi annust.

Patsientide erirühmad

Maksakahjustus

Kerge maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja annust muuta. Mõõduka kuni raske maksakahjustusega patsientide kohta kliinilised andmed puuduvad, mistõttu võimalikku annuse kohandamise vajadust ei ole võimalik kindlaks teha (vt lõik 5.2). Dabrafeniibi ja selle metaboliitide põhilised eliminatsiooni teed on metaboliseerumine maksas ja eritumine sapiga ning mõõduka kuni raske maksakahjustusega patsientidel võib suureneada ravimi ekspositsioon. Mõõduka kuni raske maksakahjustusega patsientidel peab dabrafeniibi kasutama ettevaatusega.

Neerukahjustus

Kerge või mõõduka neerukahjustuse korral ei ole vaja annust muuta. Raske neerukahjustusega patsientide kohta kliinilised andmed puuduvad, mistõttu võimalikku annuse kohandamise vajadust ei ole võimalik kindlaks teha (vt lõik 5.2). Raske neerukahjustusega patsientidel peab dabrafeniibi kasutama ettevaatusega.

Lapsed

Dabrafeniibi ja trametiniibi kombinatsioonravi ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 1 aasta ei ole tõestatud. Andmed puuduvad. Uuringutes noorloomadega on ilmnunud dabrafeniibi toimed, mida ei täheldatud täiskasvanud loomadel (vt lõik 5.3). Lastelt saadud pikemaajalisi ohutusandmeid on praegu piiratud hulgal.

## Manustamisviis

Finlee on suukaudseks manustamiseks.

Finleed tuleb võtta ilma toiduta, vähemalt üks tund enne või kaks tundi pärast sööki (vt lõik 5.2). Kui patsient ei ole võimeline taluma söömata olekut, võib talle vajaduse korral anda rinnapiima ja/või piimasegu.

Soovitav on Finleed võtta iga päev samal kellaajal, jättes annuste manustamise vahele ligikaudu 12-tunnise intervalli. Trametiniibi annus tuleb võtta üks kord ööpäevas iga päev samal ajal koos hommikuse või õhtuse Finlee annusega.

Kui patsient ei ole võimeline neelama ja talle on paigaldatud nasogastraalsond, võib Finlee tablettidest valmistatud suspensiooni manustada sondi kaudu.

Valmistamise ja manustamise juhised on toodud lõigus 6.6.

### **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

Finlee dispergeeruvad tabletid on mõeldud kasutamiseks koos trametiniibi suukaudse lahuse pulbriga, kuna dabrafeniibi monoterapia ja trametiniibi monoterapia toime kohta BRAF V600 mutatsioon-positiivse glioomiga patsientidel on andmeid piiratud hulgal. Enne ravi alustamist tuleb tutvuda trametiniibi suukaudse lahuse pulbri ravimi omaduste kokkuvõttega. Lisateabe saamiseks trametiniibraviga seotud hoiatuste ja ettevaatusabinõude kohta tutvuge palun trametiniibi suukaudse lahuse pulbri ravimi omaduste kokkuvõttega.

#### BRAF V600E testimine

Dabrafeniibi efektiivsus ja ohutus ei ole tõestatud metsikut tüüpi BRAF glioomiga patsientidel. Metsikut tüüpi BRAF glioomiga patsientidel ei tohi dabrafeniibi kasutada (vt lõik 5.1).

#### Uued pahaloomulised kasvaja

Dabrafeniibi ja trametiniibi kombineeritud kasutamisel võivad tekkida uued (naha ja mitte-naha) pahaloomulised kasvaja.

#### Naha pahaloomulised kasvaja

Dabrafeniibi ja trametiniibi kombinatsiooniga ravitud täiskasvanutel on täheldatud naha pahaloomuliste kasvaja, näiteks naha lamerakk-kartsinoomi (sh keratoakantoomi) ja uue esmase melanoomi teket (vt lõik 4.8). Enne dabrafeniibiga ravi alustamist, ravi ajal igakuiselt ja kuni kuus kuud pärast ravi on soovitatav teha naha uuring. Jälgimine peab jätkuma 6 kuud pärast dabrafeniibi ärajätmist või kuni mõne muu antineoplastilise ravi alustamiseni.

Kahtlased nahakolded tuleb naha ekstsisiooni teel eemaldada ja ravi ei ole vaja muuta. Patsiente tuleb juhendada, et nad teavitaksid uute nahakollete tekkest otsekohe oma arsti.

### Mitte-naha pahaloomulised kasvajakad

*In vitro* uuringud on näidanud BRAF inhibiitoritega kokkupuutel RAS mutatsioonidega BRAF metsikut tüüpi rakkudes mitogeen-aktiveeritud proteiini kinaasi (MAP-kinaasi) signaali ülekande paradoksaalset aktivatsiooni. RAS mutatsioonide olemasolu korral võib see viia mitte-naha pahaloomuliste kasvajakate suurema tekkeriskini dabrafeniibiga kokkupuutel (vt lõik 4.8). RAS-iga seotud pahaloomuliste kasvajakate teket on täiskasvanute kliinilistes uuringutes kirjeldatud nii ühe teise BRAF inhibiitori (krooniline müelomonotsütaarne leukeemia ning pea- ja kaelapiirkonna mitte-naha lamerakk-kartsinoom) kui ka dabrafeniibi monoterapia puhul (pankrease adenokartsinoom, sapijuha adenokartsinoom) ja dabrafeniibi kasutamisel kombinatsioonis trametiniibiga (kolorektaalvähk, pankrease vähk).

Enne dabrafeniibi manustamist patsientidele, kellel on olnud või esineb praegu RAS mutatsioonidega seotud vähk, tuleb kaaluda kasu ja riski vahekorda. Patsiente tuleb skriinida varjatud olemasolevate pahaloomuliste kasvajakate suhtes.

Pärast dabrafeniibi ärajätmist peab kontroll mitte-naha sekundaarsete/retsidiveerunud pahaloomuliste kasvajakate suhtes jätkuma kuni 6 kuud või kuni mõne muu antineoplastilise ravi alustamiseni. Ebanormaalseid leide tuleb ravida vastavalt kliinilistele juhistele.

### Verejooks

Dabrafeniibi kombinatsioonis trametiniibiga saavatel täiskasvanud patsientidel ja lastel on teatatud verejooksu juhtudest (vt lõik 4.8). Suuri verejookse ja surmaga lõppenud verejookse on esinenud dabrafeniibi ja trametiniibi kombinatsiooni saavatel täiskasvanud patsientidel. Verejooksu tekkevõimalus madala trombotsüütide arvuga ( $< 75\ 000/\text{mm}^3$ ) patsientidel ei ole kindlaks tehtud, sest neid patsiente ei kaasatud kliinilistesse uuringutesse. Verejooksuohu võib suureneda antitrombootilise või antikoagulantravi samaaegsel kasutamisel. Verejooksu tekkimisel tuleb patsiente ravida vastavalt kliinilisele näidustusele.

### Nägemishäired

Dabrafeniibi kombinatsioonis trametiniibiga saavatel lastel on kirjeldatud silma kahjustusi, sh uveiiti ja iridotsükliiti (vt lõik 4.8), mis võivad avalduda alles mõne kuu möödudes. Dabrafeniibiga ravitud täiskasvanud patsientide kliinilistes uuringutes on kirjeldatud silma kahjustusi, sh uveiiti, iridotsükliiti ja iriiti. Patsiente tuleb ravi ajal rutiinselt jälgida nägemisega seotud nähtude ja sümptomite suhtes (nagu nägemise muutused, fotofoobia ja silmavalu).

Annuse muutmine ei ole vajalik, kui efektiivse paikse raviga suudetakse silmapõletik kontrolli all hoida. Kui uveiiti ei saada paikse silmaraviga kontrolli alla, tuleb ravi dabrafeniibiga katkestada kuni silmapõletiku taandumiseni ning seejärel taas alustada ravi dabrafeniibiga ühe astme võrra madalamalt annusetasemelt. Uveidi diagnoosimisel ei ole vaja koos dabrafeniibiga kasutatava trametiniibi annust muuta.

Dabrafeniibi ja trametiniibi kombinatsioonravi kasutamisel võivad tekkida RPED ja RVO. Lugege trametiniibi suukaudse lahuse pulbri ravimi omaduste kokkuvõtet (vt lõik 4.4).

RVO või RPED diagnoosimisel ei ole vaja koos trametiniibiga kasutatava dabrafeniibi annust muuta.

## Pürekсія

Täiskasvanute ja laste kliinilistes uuringutes on dabrafeniibi kasutamisel kirjeldatud palavikku (vt lõik 4.8). Tõsiseid mitteinfektsioosseid palaviku juhte defineeriti kui palavikku, millega kaasnesid tugevad külmavärinad, dehüdratsioon, hüpotensioon ja/või prerenaalse etioloogiaga äge neerupuudulikkus ravieelselt normaalse neerufunktsiooniga patsientidel. Dabrafeniibi kombinatsioonis trametiniibiga saanud lastel oli pürekсія esmakordse esinemiseni kulunud aja mediaan 1,3 kuud. Mitteresetseeritava või metastaatilise melanoomiga täiskasvanud patsientidel, kes said dabrafeniibi kombinatsioonis trametiniibiga ja kellel tekkis pürekсія, ilmnisid ligi pooled pürekсія esmakordse esinemise juhud esimese ravikuu jooksul ning ligikaudu kolmandikul patsientidest esines 3 või enam episoodi. Tõsiste mitteinfektsioossete palavikuga kulgevate seisunditega patsiendid reageerisid hästi ravi katkestamisele ja/või annuse vähendamisele ja toetavale ravile.

Ravi dabrafeniibi ja trametiniibiga tuleb katkestada, kui patsiendi kehatemperatuur on  $\geq 38$  °C (vt lõik 5.1). Retsidiivi korral võib ravi katkestada ka esimese pürekсія sümptomi tekkimisel. Alustada tuleb palavikuvastase raviga, nagu ibuprofeen või atsetaminofeen/paratsetamool. Suukaudsete kortikosteroidide kasutamist tuleb kaaluda juhtudel, kui palavikku alandavad ravimid ei avalda piisavat toimet. Patsiente tuleb uurida infektsiooni nähtude ja sümptomite osas. Ravi võib taasalustada palaviku möödumisel. Kui palavikuga kaasnevad tõsised nähud ja sümptomid, tuleb pärast palaviku möödumist ravi taasalustada vähendatud annusega ja vastavalt kliinilisele näidustusele (vt lõik 4.2).

## Vasaku vatsakese väljutusfraktsiooni (LVEF) vähenemine/vasaku vatsakese düsfunktsioon

Dabrafeniibi ja trametiniibi kombinatsioonravi kasutamisel on nii täiskasvanutel kui lastel teatatud LVEF vähenemisest (vt lõik 4.8). Laste kliinilistes uuringutes oli LVEF vähenemise esmakordse esinemiseni kulunud aja mediaan ligi üks kuu. Täiskasvanute kliinilistes uuringutes oli vasaku vatsakese düsfunktsiooni, südamepuudulikkuse ja LVEF vähenemise esmakordse esinemiseni kulunud aja mediaan vahemikus 2 kuni 5 kuud.

Trametiniibi koos dabrafeniibiga saavatel patsientidel on aeg-ajalt teatatud müokardiidiga kaasnevast ägedast ja tõsisest vasaku vatsakese düsfunktsioonist. Ravi lõpetamisel toimus täielik taastumine. Arstid peavad olema tähelepanelikud müokardiidi tekkimise suhtes, kui patsiendil ilmnevad uued või süvenevad varasemad kardiaalsed nähud või sümptomid. Täiendavat teavet vaadata trametiniibi suukaudse lahuse pulbri ravimi omaduste kokkuvõttest (vt lõik 4.4). Koos trametiniibiga manustatava dabrafeniibi annust ei ole vaja muuta.

## Neerupuudulikkus

Neerupuudulikkus on tuvastatud  $\leq 1\%$ -l dabrafeniibi ja trametiniibi kombinatsiooniga ravitud täiskasvanud patsientidest. Täiskasvanud patsientidel täheldatud juhtudega kaasnesid üldjuhul palavik ja dehüdratsioon ning need allusid hästi ravi katkestamisele ja üldtoetavatele meetmetele. Täiskasvanud patsientidel on kirjeldatud ka granulomatoosset nefriiti. Patsientidel tuleb ravi ajal rutiinselt jälgida seerumi kreatiniinisaldust. Kui kreatiniinisaldus suureneb, võib olla kliiniliselt näidustatud ravi katkestamine. Dabrafeniibi kasutamist ei ole uuritud neerupuudulikkusega (määratletud kui seerumi kreatiniinisaldus  $> 1,5$  x kõrgem normi ülemisest piirist) patsientidel, mistõttu nende patsientide ravimisel peab olema ettevaatlik (vt lõik 5.2).

## Maksa kõrvaltoimed

Dabrafeniibi ja trametiniibi kombinatsioonravi kliinilistes uuringutes on nii täiskasvanutel kui lastel teatatud maksa kõrvaltoimetest (vt lõik 4.8). Patsientidel on soovitatav kontrollida maksafunktsiooni iga nelja nädala järel 6 kuu jooksul pärast ravi alustamist. Seejärel võib maksafunktsiooni kontrolli jätkata vastavalt kliinilisele vajadusele.



### Vererõhu muutused

Dabrafeniibi ja trametiniibi kombinatsioonravi kliinilistes uuringutes osalenud patsientidel on teatatud nii hüpertensioonist kui ka hüpoteensioonist (vt lõik 4.8). Vererõhku tuleb mõõta ravisel ja jälgida ravi jooksul ning vajadusel kasutada hüpertensiooni kontrolli all hoidmiseks standardravi.

### Interstitsiaalne kopsuhaigus (ILD)/pneumoniit

Dabrafeniibi ja trametiniibi kombinatsioonravi kliinilistes uuringutes on täiskasvanud patsientidel kirjeldatud pneumoniidi või ILD juhte. Täiendavat teavet vaadata trametiniibi suukaudse lahuse pulbri ravimi omaduste kokkuvõttest.

### Lööve

Löövet on täheldatud ligikaudu 47%-l lastest, kes osalesid dabrafeniibi ja trametiniibi kombinatsioonravi kliinilistes uuringutes (vt lõik 4.8). Enamik neist olid 1. või 2. raskusastme juhud ning nende tõttu ei olnud vaja ravi katkestada ega annust vähendada.

### Masked naha kõrvaltoimed

Dabrafeniibi/trametiniibi kombinatsioonravi saavatel täiskasvanud patsientidel on teatatud rasketest naha kõrvaltoime juhtudest (*severe cutaneous adverse reaction, SCAR*), sealhulgas Stevensi-Johnsoni sündroomist ning eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimireaktsioonist (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS*), mis võivad olla eluohtlikud või surmlõppega. Enne ravi alustamist tuleb patsiente nähtude ja sümptomite osas nõustada ja nahareaktsioone hoolikalt jälgida. SCARile viitavate nähtude ja sümptomite ilmnedes tuleb ravi katkestada.

### Rabdomüolüüs

Dabrafeniibi ja trametiniibi kombinatsioonravi saavatel täiskasvanud patsientidel on kirjeldatud rabdomüolüüsi teket. Rabdomüolüüsi nähtude või sümptomite tekkimisel on vajalik asjakohane kliiniline hindamine ja ravi vastavalt vajadusele. Täiendavat teavet vaadata trametiniibi suukaudse lahuse pulbri ravimi omaduste kokkuvõttest.

### Pankreatiit

Kliinilistes uuringutes dabrafeniibi ja trametiniibi kombinatsiooniga ravitud täiskasvanutel ja lastel on teatatud pankreatiidi tekkest (vt lõik 4.8). Ebaselge põhjusega kõhuvalu tuleb koheselt uurida ning määrata seerumi amülaasi- ja lipaasisaldust. Kui ravi alustatakse uuesti pärast pankreatiidi episoodi, tuleb patsiente hoolikalt jälgida.

### Süvaveenide tromboos (SVT)/kopsuarteri trombemboolia (KATE)

Tekkida võib kopsuarteri trombemboolia või süvaveenide tromboos. Patsiendid, kellel tekivad kopsuarteri trombemboolia või süvaveenide tromboosi sümptomid, nagu hingeldus, rindkerevalu või käe või jala turse, vajavad kohest arstiabi. Eluohtliku kopsuarteri trombemboolia tekkimisel tuleb ravi püsivalt lõpetada.

### Seedetrakti häired

Dabrafeniibi ja trametiniibi kombinatsiooniga ravitud lastel on teatatud koliidi ja enterokoliidi tekkest (vt lõik 4.8). Dabrafeniibi ja trametiniibi kombinatsioonravi saavatel täiskasvanud patsientidel on teatatud koliidist ja seedetrakti perforatsioonidest, sealhulgas surmlõppega juhtudest. Täiendavat teavet vaadata trametiniibi suukaudse lahuse pulbri ravimi omaduste kokkuvõttest.

## Sarkoidoos

Dabrafeniibi ja trametiniibi kombinatsiooniga ravitud täiskasvanud patsientidel on teatatud sarkoidoosi juhtudest, mis enamasti hõlmab nahka, kopse, silmi ja lümfisõlmi. Enamikul juhtudest jätkati ravi dabrafeniibi ja trametiniibiga. Sarkoidoosi diagnoosi korral tuleb kaalutleda asjakohast ravi.

## Rasestumisvõimelised naised/fertiilsus meestel

Enne ravi alustamist rasestumisvõimelistel naistel tuleb neid nõustada efektiivsete rasestumisvastaste meetodite kasutamise osas. Rasestumisvõimelised naised peavad kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid meetodeid ravi ajal ja 2 nädala jooksul pärast ravi lõppu dabrafeniibiga ning 16 nädala jooksul pärast ravi lõppu trametiniibiga. Dabrafeniibi koos trametiniibiga kasutavaid meessoost patsiente tuleb teavitada spermatogeneesi häirete võimalikust tekkeriskist, mis võivad olla pöördumatud (vt lõik 4.6).

## Hemofagotsüütiline lümfohistiotsütoos

Turuletulekujärgselt on dabrafeniibi ja trametiniibi kombinatsiooniga ravitud täiskasvanud patsientidel täheldatud hemofagotsüütilist lümfohistiotsütoosi (HLH). Dabrafeniibi manustamisel koos trametiniibiga tuleb olla ettevaatlik. Kui HLH leiab kinnitust, tuleb dabrafeniibi ja trametiniibi manustamine lõpetada ja alustada HLH ravi.

## Teiste ravimite toime dabrafeniibile

Dabrafeniib on CYP2C8 ja CYP3A4 substraat. Nende ensüümide tugevaid indutseerijaid tuleb võimalusel vältida, sest need võivad vähendada dabrafeniibi efektiivsust (vt lõik 4.5).

## Dabrafeniibi toime teistele ravimitele

Dabrafeniib on metaboliseerivate ensüümide indutseerija, mis võib põhjustada paljude sageli kasutatavate ravimite efektiivsuse kadumist (vt näited lõigus 4.5). Seetõttu on enne ravi alustamist dabrafeniibiga tähtis teada patsiendi poolt kasutatavaid ravimeid. Dabrafeniibi samaaegset kasutamist koos ravimitega, mis on teatud metaboliseerivate ensüümide või transporterite substraadid (vt lõik 4.5), tuleb üldjuhul vältida, kui efektiivsuse jälgimine ja annuse kohandamine ei ole võimalik.

Dabrafeniibi ja varfariini samaaegsel manustamisel väheneb varfariini ekspositsioon. Dabrafeniibi kasutamisel koos varfariiniga ja dabrafeniibravi lõpetamise järgselt peab olema ettevaatlik ning soovitatav on rahvusvahelise normitud suhte (*international normalised ratio*, INR) täiendav monitooring (vt lõik 4.5).

Dabrafeniibi ja digoksiini samaaegsel manustamisel võib väheneda digoksiini ekspositsioon. Digoksiini (transporteri substraat) kasutamisel koos dabrafeniibiga ja dabrafeniibravi lõpetamise järgselt peab olema ettevaatlik ning soovitatav on digoksiinisalduse täiendav monitooring (vt lõik 4.5).

## Abiained

### Kaalium

Ravim sisaldab kaaliumi vähem kui 1 mmol (39 mg) maksimaalses ööpäevases annuses, see tähendab põhiliselt „kaaliumivaba“.

### Bensüülalkohol

Ravim sisaldab < 0,00078 mg bensüülalkoholi ühes disperseerivas tabletis.

Bensüülalkohol võib põhjustada allergilisi reaktsioone.

Alla 3-aastaseid patsiente tuleb jälgida respiratoorsete sümptomite suhtes.

Patsiente, kes on rasedad või võivad rasestuda, tuleb teavitada abiaine bensüülalkoholiga seotud võimalikust riskist lootele, sest bensüülalkohol võib aja jooksul kuhjuda ja põhjustada metaboolset atsidoosi.

Dabrafeniibi disperseeruvaid tablette tuleb kasutada ettevaatusega maksa- või neerukahjustusega patsientidel, sest bensüülalkohol võib aja jooksul kuhjuda ja põhjustada metaboolset atsidoosi.

## **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

### Teiste ravimite toime dabrafeniibile

Dabrafeniib on metaboliseerivate ensüümide CYP2C8 ja CYP3A4 substraat, samal ajal kui aktiivsed metaboliidid hüdroksüdabrafeniib ja desmetüüldabrafeniib on CYP3A4 substraadid. Ravimid, mis on CYP2C8 või CYP3A4 tugevad inhibiitorid või indutseerijad, põhjustavad seetõttu suure tõenäosusega vastavalt dabrafeniibi kontsentratsiooni suurenemist või vähenemist. Võimalusel tuleb dabrafeniibi manustamise ajal kaaluda alternatiivsete ravimite kasutamist. Dabrafeniibi peab kasutama ettevaatusega, kui sellega samaaegselt kasutatakse tugevaid inhibiitoreid (nt ketokonasool, gemfibrosiil, nefasodoon, klaritromütsiin, ritonaviir, sakvinaaviir, telitromütsiin, itrakonasool, vorikonasool, posakonasool, atasanaviir). Vältida tuleb dabrafeniibi samaaegset manustamist koos CYP2C8 või CYP3A4 tugevate indutseerijatega (nt rifampitsiin, fenütoiin, karbamasepiin, fenobarbitaal või naistepuna (*Hypericum perforatum*)).

Ketokonasooli (CYP3A4 inhibiitor) 400 mg üks kord ööpäevas manustamisel koos dabrafeniibiga annuses 75 mg kaks korda ööpäevas suurenes dabrafeniibi AUC 71% ja  $C_{max}$  33% võrreldes ainult dabrafeniibi manustamisega. Koosmanustamine viis hüdroksü- ja desmetüüldabrafeniibi AUC suurenemiseni (vastavalt 82% ja 68%). Karboksüdabrafeniibi puhul täheldati AUC 16% vähenemist.

Gemfibrosiili (CYP2C8 inhibiitor) 600 mg kaks korda ööpäevas manustamisel koos dabrafeniibiga annuses 75 mg kaks korda ööpäevas suurenes dabrafeniibi AUC 47%, kuid  $C_{max}$  ei muutunud võrreldes ainult dabrafeniibi manustamisega. Gemfibrosiilil ei olnud kliiniliselt olulist toimet dabrafeniibi metaboliitide süsteemsele ekspositsioonile ( $\leq 13\%$ ).

Rifampiini (CYP3A4/CYP2C8 indutseerija) 600 mg üks kord ööpäevas manustamisel koos 150 mg dabrafeniibiga kaks korda ööpäevas vähenesid dabrafeniibi korduva manustamise  $C_{max}$  (27%) ja AUC (34%). Hüdroksüdabrafeniibi AUC märkimisväärset muutust ei täheldatud. Karboksüdabrafeniibi AUC suurenes 73% ning desmetüüldabrafeniibi AUC vähenes 30%.

Dabrafeniibi 150 mg kaks korda ööpäevas korduval manustamisel koos pH-d suurendava ravimi rabeprasooliga annuses 40 mg üks kord ööpäevas suurenes dabrafeniibi AUC 3% ja  $C_{max}$  vähenes 12%. Dabrafeniibi AUC ja  $C_{max}$  muutumine sellisel määral ei ole kliiniliselt oluline. Ravimid, mis muudavad pH taset seedetrakti ülemises osas (nt prootonpumba inhibiitorid,  $H_2$ -retseptori antagonistid, antatsiidid), ei mõjuta tõenäoliselt dabrafeniibi biosaadavust.

## Dabrafeniibi toime teistele ravimitele

Dabrafeniib on ensüümide indutseerija, mille tulemusena suureneb ravimeid metaboliseerivate ensüümide (sh CYP3A4, CYP2Cs ja CYP2B6) süntees ning võib suurenda teatud transporterite süntees. Selle tagajärjel väheneb nimetatud ensüümide poolt metaboliseeritavate ravimite plasmataase ning võib mõjutada mõningaid transporditavaid ravimeid. Plasmakontsentratsiooni vähenemine võib viia nende ravimite kliinilise toime kadumise või vähenemiseni. Samuti esineb oht, et suureneb nende ravimite aktiivsete metaboliitide moodustumine. Ensüümid, mida võidakse indutseerida, on CYP3A maksas ja sooles, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ja glükuroniidi konjugeerivad ensüümid (UGT). Indutseerida võidakse ka transportvalku P-gp ja teisi transportereid, nt MRP-2. OATP1B1/1B3 ja BCRP indutseerimine ei ole rosuvastatiiniga läbi viidud kliinilisest uuringust saadud tähelepanekute põhjal tõenäoline .

*In vitro* viis dabrafeniib CYP2B6 ja CYP3A4 sisalduse annusest sõltuva suureneniseni. Kliinilises ravimite koostoimeuuringus vähenesid suukaudse midasolaami (CYP3A4 substraat)  $C_{max}$  ja AUC vastavalt 47% ja 65% dabrafeniibi korduvannuste samaaegsel manustamisel.

Dabrafeniibi manustamine koos varfariiniga viis S- ja R-varfariini AUC vähenemiseni vastavalt 37% ja 33% võrreldes ainult varfariini manustamisega. S- ja R-varfariini  $C_{max}$  väärtused suurenesid 18% ja 19% võrra.

Tekkida võivad koostoimed paljude ravimitega, mille eliminatsioon toimub metabolismi või aktiivse transpordi teel. Kui nende ravitoime on patsiendile väga tähtis ja annuse kohandamine ei ole hõlpsasti teostatav efektiivsuse või plasmakontsentratsiooni jälgimise alusel, tuleb nende ravimite kasutamisest hoiduda või kasutada neid ettevaatlikult. Arvatakse, et maksakahjustuse risk pärast parasetamooli manustamist on suurem patsientidel, kes saavad samaaegselt ensüüme indutseerivaid ravimeid.

Arvatakse, et koostoimeid omavate ravimite arv on suur, kuigi koostoime ulatus varieerub. Ravimite rühmad, millega võib esineda koostoimed, on järgmised, kuid ei piirdu nendega:

- analgeetikumid (nt fentanüül, metadoon);
- antibiootikumid (nt klaritromütsiin, doksütsükliin);
- vähivastased ravimid (nt kabasitakseel);
- antikoagulantid (nt atsenokumarool, varfariin, vt lõik 4.4);
- epilepsiavastased ravimid (nt karbamasepiin, fenütoiin, primidoon, valproehape);
- antipsühhootikumid (nt haloperidool);
- kaltsiumikanali blokaatorid (nt diltiaseem, felodipiin, nikardipiin, nifedipiin, verapamiil);
- südameglükosiidid (nt digoksiin, vt lõik 4.4);
- kortikosteroidid (nt deksametasoon, metüülprednisoloon);
- HIV-vastased ravimid (nt amprenaviir, atasanaviir, darunaviir, delavirdiin, efavirens, fosamprenaviir, indinaviir, lopinaviir, nelfinaviir, sakvinaaviir, tipranaviir);
- hormonaalsed kontratseptiivid (vt lõik 4.6);
- uinutid (nt diasepaam, midasolaam, zolpideem);
- immunosuppressandid (nt tsüklosporiin, takroliimus, siroliimus);
- CYP3A4 poolt metaboliseeritavad statiinid (nt atorvastatiin, simvastatiin).

Induktsioon tekib tõenäoliselt pärast kolmepäevast dabrafeniibi korduvat annustamist. Pärast dabrafeniibi ärajätmist on induktsiooni kadumine järkjärguline, suurenda võib tundlike CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, UDP glükuronosüültransferaasi (UGT) ja teatud transporterite substraatide (nt P-gp või MRP-2) kontsentratsioon ning patsiente tuleb jälgida toksilisuse suhtes, samuti võib olla vaja korrigeerida nende ravimite annust.

*In vitro* on dabrafeniib mehhanismipõhine CYP3A4 inhibiitor. Seetõttu võib esimestel ravipäevadel täheldada CYP3A4 mööduvat inhibeerimist enne induktsiooni tekkimist.

## Dabrafeniibi toime transportsüsteemidele

Dabrafeniib on *in vitro* inimese orgaanilisi anioone transportiva polüpeptiidi (OATP) 1B1 (OATP1B1), OATP1B3 ja BCRP inhibiitor. Rosuvastatiini (OATP1B1, OATP1B3 ja BCRP substraat) üksikannuse koosmanustamisel dabrafeniibi korduvannustega suurenes täiskasvanud patsientidel rosuvastatiini  $C_{\max}$  2,6-kordselt, samal ajal kui AUC muutus vaid minimaalselt (7% suurenemine). Rosuvastatiini suurenenud  $C_{\max}$  ei oma tõenäoliselt kliinilist tähtsust.

Trametiniibi koostoimete kohta vaadata teavet ka trametiniibi suukaudse lahuse pulbri ravimi omaduste kokkuvõtte lõikudest 4.4 ja 4.5.

## **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

### Rasestumisvõimelised naised/kontratseptsioon naistel

Rasestumisvõimelised naised peavad kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid meetodeid ravi ajal ja 2 nädala jooksul pärast ravi lõppu dabrafeniibiga ning 16 nädala jooksul pärast ravi lõppu trametiniibiga.

Dabrafeniibi toimel võib väheneda suukaudsete või ükskõik milliste süsteemsete hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite efektiivsus ning seetõttu tuleb kasutada tõhusat alternatiivset rasestumisvastast meetodit, näiteks barjäärimeetodit (vt lõik 4.5).

### Rasedus

Dabrafeniibi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Loomkatsetes on ilmnunud reproduktsioonitoksilisus ja embrüo/loote arenguhäired, kaasa arvatud teratogeensed toimed (vt lõik 5.3). Dabrafeniibi tohib rasedale manustada vaid juhul, kui potentsiaalne kasu emale ületab võimalikud riskid lootele. Kui patsient rasestub dabrafeniibi kasutamise ajal, tuleb teda teavitada võimalikust ohust lootele. Täiendavat teavet trametiniibi kohta vaadata ka trametiniibi suukaudse lahuse pulbri ravimi omaduste kokkuvõttest (lõik 4.6).

### Imetamine

Ei ole teada, kas dabrafeniib eritub rinnapiima. Ei saa välistada riski rinnapiimatoidul lapsele. Tuleb otsustada, kas lõpetada rinnaga toitmine või ravi dabrafeniibiga, võttes arvesse rinnaga toitmistest saadavat kasu lapsele ja ravist saadavat kasu naisele.

### Fertiilsus

Dabrafeniibi ja trametiniibi kombinatsioonravi kohta inimestelt saadud andmed puuduvad. Dabrafeniib võib mõjutada meeste ja naiste fertiilsust, kuna loomadel on täheldatud toimeid mees- ja naisreproduktiivorganitele (vt lõik 5.3). Meespatsiente, kes kasutavad dabrafeniibi kombinatsioonis trametiniibiga, tuleb teavitada võimalikest spermatogeneesi häiretest, mis võivad olla pöördumatud. Täiendavat teavet vaadata ka trametiniibi suukaudse lahuse pulbri ravimi omaduste kokkuvõttest.

## **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Dabrafeniib mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Kui hinnatakse patsiendi võimet sooritada otsustusvõimet, motoorseid või kognitiivseid oskusi nõudvaid tegevusi, tuleb arvesse võtta patsiendi kliinilist seisundit ja dabrafeniibi kõrvaltoimete profiili. Patsiendid peavad olema teadlikud, et väsimus, pearinglus ja silmaprobleemid võivad neid tegevusi mõjutada.

## 4.8 Kõrvaltoimed

### Ohutusandmete kokkuvõte

Dabrafeniibi ja trametiniibi kombinatsiooniga ravitud laste kliinilistes uuringutes olid kõige sagedasemad kõrvaltoimed (teatamissagedus  $\geq 20\%$ ) järgmised: pürektsia (65%), lööve (47%), peavalu (40%), oksendamine (38%), väsimus (35%), naha kuivus (34%), kõhulahtisus (31%), verejooks (30%), iiveldus (26%), aknetaoline dermatiit (26%), neutropeenia (25%), kõhuvalu (23%) ja köha (22%). Kõige sagedamini teatatud rasked (3./4. raskusaste) kõrvaltoimed olid: neutropeenia (15%), pürektsia (9%), transaminaaside aktiivsuse suurenemine (6%) ja kehakaalu tõus (5%). Pikaajalisi andmeid kasvu ja luustiku arengu kohta lastel on praegu piiratud hulgal (vt lõik 5.3).

Ohutusprofiil lastel oli suurel määral kooskõlas täiskasvanud patsientidel eelnevalt tuvastatud ohutusprofiiliga. Järgmistest täiendavatest kõrvaltoimetest on seni teatatud ainult dabrafeniibi kapslite ja trametiniibi tablettidega ravitud täiskasvanud patsientidel: naha lamerakk-kartsinoom, seborröakeratoos, lümfödeem, suukuivus, aktiinkeratoos, valgustundlikkus, neerupuudulikkus (sage), melanoom, nahanäsad, sarkoidoos, korioretinopaatia, pneumoniit, äge neerupuudulikkus, nefriit, südamepuudulikkus, vasaku vatsakese düsfunktsioon, interstitsiaalne kopsuhaigus, rabdomüolüüs (aeg-ajalt), seedetrakti perforatsioon, hemofagotsüütiline lümfohistiotsütoos (harv), müokardiit, Stevensi-Johnsoni sündroom, eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimireaktsioon (esinemissagedus teadmata).

### Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Dabrafeniibi ja trametiniibi kombinatsiooni ohutust on hinnatud 171 last hõlmavas ühendatud ohutuspopulatsioonis kahe uuringu lõikes, kus osalesid BRAF V600 mutatsiooniga kaugelearenenud soliidtuumoritega patsiendid. Neli (2,3%) patsienti olid uuringuga liitudes vanuses 1 kuni < 2 aastat, 39 (22,8%) patsienti vanuses 2 kuni < 6 aastat, 54 (31,6%) patsienti vanuses 6 kuni < 12 aastat ja 74 (43,3%) patsienti vanuses 12 kuni < 18 aastat. Keskmise ravi kestus oli 80 nädalat.

Järgnevalt on loetletud laste ühendatud ohutuspopulatsioonis täheldatud kõrvaltoimed (tabel 4) MedDRA organsüsteemi klasside ja esinemissageduse järgi, kasutades järgmist konventsiooni: väga sage ( $\geq 1/10$ ), sage ( $\geq 1/100$  kuni <  $1/10$ ), aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni <  $1/100$ ), harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni <  $1/1000$ ), väga harv (<  $1/10\ 000$ ) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

**Tabel 4 Dabrafeniibi ja trametiniibi kombinatsiooni saanud laste ühendatud ohutuspopulatsioonis teatatud kõrvaltoimed (n = 171)**

<b>Infektsioonid ja infestatsioonid</b>	
Väga sage	Paronühhia
Sage	Kuseteede infektsioon, tselluliit, nasofarüngiit* <sup>1</sup>
<b>Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)</b>	
Sage	Naha papilloom
<b>Vere ja lümfisüsteemi häired</b>	
Väga sage	Neutropeenia* <sup>2</sup> , aneemia, leukopeenia*
Sage	Trombotsütopeenia*
<b>Immuunsüsteemi häired</b>	
Sage	Ülitundlikkus
<b>Ainevahetus- ja toitumishäired</b>	
Sage	Dehüdratsioon, söögiisu vähenemine
<b>Närvisüsteemi häired</b>	
Väga sage	Peavalu, pearinglus* <sup>3</sup>
<b>Silma kahjustused</b>	
Sage	Ähmane nägemine, nägemishäired, uveit* <sup>4</sup>
Aeg-ajalt	Võrkkesta irdumine, periorbitaalne turse

<b>Südame häired</b>	
Sage	Vähenenud väljutusfraktsioon, bradükardia*
<b>Vaskulaarsed häired</b>	
Väga sage	Verejooks* <sup>5</sup>
Sage	Hüpertensioon, hüpotensioon
<b>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</b>	
Väga sage	Kõha*
Sage	Hingeldus
<b>Seedetrakti häired</b>	
Väga sage	Kõhuvalu*, kõhukinnisus, kõhulahtisus, iiveldus, oksendamine
Sage	Pankreatiit, stomatiit
Aeg-ajalt	Koliit*
<b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b>	
Väga sage	Aknetaoline dermatiit* <sup>6</sup> , naha kuivus* <sup>7</sup> , sügelus, lööve* <sup>8</sup> , erüteem
Sage	Generaliseerunud eksfoliatiivne dermatiit* <sup>9</sup> , alopeetsia, palmoplantaarne erütrodüsesteesia sündroom, follikuliit, nahakahjustus, pannikuliit, hüperkeratoos
Aeg-ajalt	Nahafissuurid, öine higistamine, hüperhidroos
<b>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</b>	
Väga sage	Liigesevalu, jäsemevalu
Sage	Lihasevalu*, lihasspasmid* <sup>10</sup>
<b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b>	
Väga sage	Püreeksia*, väsimus* <sup>11</sup> , kehakaalu tõus
Sage	Limaskestapõletik, näo turse*, külmavärinad, perifeersed tursed, gripitaoline haigus
<b>Uuringud</b>	
Väga sage	Transaminaaside aktiivsuse suurenemine* <sup>12</sup>
Sage	Hüponatreemia, hüpofosfateemia, hüperglükeemia, vere aluselise fosfataasi aktiivsuse suurenemine, gammaglutamüüli transferaasi aktiivsuse suurenemine, vere kreatiinfosfokinaasi aktiivsuse suurenemine
*Tähistab kliiniliselt sarnaseks loetud kahe või enama MedDRA eelistermini ühendterminit.	
1	nasofaringiit sisaldab faringiiti
2	neutropeenia sisaldab neutrofiilide arvu vähenemist ja febrilset neutropeeniat
3	pearinglus sisaldab vertiigot
4	uveiit sisaldab iridotsükliti
5	verejooks sisaldab ninaverejooksu, hematuuriat, kontusiooni, hematoomi, rahvusvahelise normitud suhte suurenemist, pära- ja verejooksu, kateetrikohta verejooksu, ajuverejooksu, ekhümoosi, ekstraduraalset hematoomi, seedetrakti verejooksu, veriroed, petehhiaid, protseduurijärgset verejooksu, pärasooleverejooksu, erütrotsüütide arvu vähenemist, seedetrakti ülaosa verejooksu ja emakaverejooksu
6	aknetaoline dermatiit sisaldab aknet ja pustuloosset aknet
7	naha kuivus sisaldab kseroosi ja kserodermat
8	lööve sisaldab makulopapuloosset löövet, pustuloosset löövet, erütematoosset löövet, papuloosset löövet, makuloosset löövet
9	generaliseerunud eksfoliatiivne dermatiit sisaldab naha eksfoliatsiooni ja eksfoliatiivset dermatiiti
10	lihasspasmid sisaldavad lihaste ja luustiku jäikust
11	väsimus sisaldab üldist halba enesetunnet ja asteeniat
12	transaminaaside aktiivsuse suurenemine sisaldab aspartaadi aminotransferaasi (ASAT) aktiivsuse suurenemist jaalaniini aminotransferaasi (ALAT) aktiivsuse suurenemist

### Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

#### Kehakaalu tõus

Kehakaalu tõusust on teatatud ainult lastel. Sellest teatati kõrvaltoimena 16%-l lastest, sealhulgas 3. raskusastme juhtudest 4,7%-l patsientidest ja ravi katkestamise määrast 0,6% patsientidest. Dabrafeniibi ja trametiniibi kombinatsiooni saanud lastel teatatud kehakaalu tõusu esmakordse tekkeni kulunud aja mediaan oli 3,1 kuud. Kehakaalu tõusu algtasemelt  $\geq 2$  KMI (kehamassiindeksi) jaotuse võrra protsentides vanuse järgi täheldati 29,8%-l patsientidest.

### Verejooks

Verejookse täheldati 30%-l lastest, sealhulgas 3. raskusastme juhte 1,2%-l patsientidest. Kõige sagedasemast verejooksust (ninaverejooks) teatati 18%-l lastest. Verejooksude esmakordse tekkeni kulunud aja mediaan lastel oli 2,4 kuud. Dabrafeniibi ja trametiniibi kombinatsioonravi saavatel täiskasvanud patsientidel on esinenud verejookse, sealhulgas suuri verejookse ja surmaga lõppenud verejookse.

Verejooksuohu võib suureneda antitrombootilise või antikoagulantravi samaaegsel kasutamisel. Verejooksu tekkimisel tuleb patsiente ravida vastavalt kliinilisele näidustusele (vt lõik 4.4).

### Vasaku vatsakese väljutusfraktsiooni (LVEF) vähenemine/vasaku vatsakese düsfunktsioon

LVEF vähenemisest on teatatud 5,3%-l lastest, nende seas 3. raskusastme juhtudest < 1%-l patsientidest. LVEF vähenemise esmakordse tekkeni kulunud aja mediaan oli ligi üks kuu.

Dabrafeniibi kliinilistesse uuringutesse ei kaasatud patsiente, kellel oli LVEF madalam raviasutuses kehtivast normi alumisest piirist. Vasaku vatsakese funktsiooni langust põhjustavate seisunditega patsientidel tuleb dabrafeniibi ja trametiniibi kombinatsioonravi kasutada ettevaatlikult (vt lõigud 4.2 ja 4.4). Palun tutvuge trametiniibi suukaudse lahuse pulbri ravimi omaduste kokkuvõttega (lõik 4.4).

### Pürektsia

Dabrafeniibi ja trametiniibi kombinatsioonravi kliinilistes uuringutes on teatatud palavikust (vt lõik 4.4). Pürektsiast teatati 65%-l lastest, sealhulgas 3. raskusastme juhtudest 8,8%-l patsientidest. Täiskasvanud patsientidel tekkis pürektsia ligikaudu pooltel juhtudel esimesel ravikuul ning ligikaudu ühel kolmandikul oli 3 või enam episoodi. 1%-l dabrafeniibi monoterapiat täiskasvanute ühendatud ohutuspopulatsiooni kuulunud patsientidest tuvastati tõsised mitteinfektsioossed palavikuga kulgevad seisundid, millega kaasnesid tugevad külmavärinad, dehüdratsioon, hüpotensioon ja/või prerenaalse etioloogiaga äge neerupuudulikkus raviselgelt normaalse neerufunktsiooniga patsientidel. Tõsine mitteinfektsioosne palavik tekkis tavaliselt esimesel ravikuul. Tõsiste mitteinfektsioossete palavikuga kulgevate seisunditega patsiendid reageerisid hästi ravi katkestamisele ja/või annuse vähendamisele ja toetavale ravile (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

### Maksa kõrvaltoimed

Dabrafeniibi ja trametiniibi kombinatsioonravi täiskasvanute ja laste kliinilistes uuringutes on teatatud maksa kõrvaltoimetest. Laste ohutuspopulatsioonis oli ALAT ja ASAT aktiivsuse suurenemine väga sage, vastavalt teatati 12,3%-l ja 15,2%-l patsientidest (vt lõik 4.4). Täiendavat teavet vaadata trametiniibi suukaudse lahuse pulbri ravimi omaduste kokkuvõttest.

### Vererõhu muutused

Hüpertensioonist teatati 2,3%-l lastest, nende seas 3. raskusastme juhtudest 1,2%-l patsientidest. Hüpertensiooni esmakordse tekkeni kulunud aja mediaan lastel oli 5,4 kuud.

Hüpotensioonist teatati 3,5%-l lastest, nende seas  $\geq 3$ . raskusastme juhtudest 2,3%-l patsientidest. Hüpotensiooni esmakordse tekkeni kulunud aja mediaan lastel oli 1,5 kuud.

Vererõhku tuleb mõõta raviselgelt ja jälgida ravi ajal ning vajadusel rakendada hüpertensiooni ohjamiseks standardravi (vt lõik 4.4).

### Liigesevalu

Dabrafeniibi ja trametiniibi kombinatsioonravi täiskasvanute ja laste ühendatud ohutuspopulatsioonides teatati liigesevalust väga sageli. Laste ohutuspopulatsioonis teatati liigesevalust 12,3%-l patsientidest, nende seas 3. raskusastme juhtudest < 1%-l. Liigesevalust teatati 25%-l täiskasvanud patsientidest, kuigi põhiliselt oli tegemist 1. ja 2. raskusastmega ning 3. raskusastme liigesevalu esines aeg-ajalt (< 1%).

### Hüpfosfateemia

Dabrafeniibi ja trametiniibi kombinatsioonravi täiskasvanute ja laste ühendatud ohutuspopulatsioonides on hüpfosfateemiast teatatud sageli, vastavalt 4%-l ja 5,8%-l patsientidest.



Tuleb märkida, et täiskasvanute seas esines 3. raskusastme juhte 1%-l patsientidest. Lastel esines ainult 1. ja 2. raskusastme hüpofosfateemiat.

#### Pankreatiit

Pankreatiidist teatati 1,2%-l lastest, nende seas 3. raskusastme juhtudest < 1%-l. Täiskasvanud patsientide kliinilistes uuringutes tekkis üks pankreatiidi juhtum metastaatilise melanoomiga patsiendil dabrafeniibi manustamise esimesel päeval ja see kordus, kui ravi taas alustati vähendatud annusega. Ebaselge põhjusega kõhuvalu tuleb koheselt uurida ning määrata seerumi amülaasi- ja lipaasisaldust. Kui ravi alustatakse uuesti pärast pankreatiidi episoodi, tuleb patsiente hoolikalt jälgida (vt lõik 4.4).

#### Naha pahaloomulised kasvaja

Dabrafeniibi ja trametiniibi kombinatsioonravi täiskasvanute ühendatud ohutuspopulatsioonis tekkis naha lamerakk-kartsinoom 2%-l patsientidest tekkeaja mediaaniga 18...31 nädalat. Naha lamerakk-kartsinoomi esmakordse diagnoosimiseni kulunud aja mediaan oli 223 päeva (vahemik 56...510 päeva). Kõik täiskasvanud patsiendid, kellel tekkis naha lamerakk-kartsinoom või uus esmane melanoom, jätkasid ravi ilma annust muutmata (vt lõik 4.4).

#### Mitte-naha pahaloomulised kasvaja

BRAF inhibiitoritega kokkupuutel BRAF metsikut tüüpi rakkudes tekkiv MAP-kinaasi signaali ülekande aktivatsioon võib viia suurema riskini mitte-naha pahaloomuliste kasvaja tekkeks, eriti RAS mutatsioonide olemasolu korral (vt lõik 4.4). Mitte-naha pahaloomuliste kasvaja tekkest teatati < 1%-l patsientidest dabrafeniibi ja trametiniibi kombinatsioonravi täiskasvanute ühendatud ohutuspopulatsioonis. Dabrafeniibi ja trametiniibi kombinatsioonravi puhul on täheldatud RAS-iga seotud pahaloomuliste kasvaja teket. Patsiente tuleb jälgida vastavalt kliinilisele vajadusele.

#### Neerupuudulikkus

Pürekstiaga seotud prerenaalsest asoteemiast või granulomatoosest nefriidist tingitud neerupuudulikkust esines täiskasvanud patsientidel aeg-ajalt; samas ei ole dabrafeniibi kasutamist uuritud neerupuudulikkusega (määratletud kui kreatiniinisaldus > 1,5 x kõrgem normi ülemisest piirist) patsientidel. Nende patsientide ravimisel peab olema ettevaatlik (vt lõik 4.4).

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

### **4.9 Üleannustamine**

Kliinilistes uuringutes ei ole täheldatud ägedaid üleannustamise sümptomeid lastel, kes said dabrafeniibi ravi kombinatsioonis trametiniibiga. Üleannustamise korral spetsiifiline ravi puudub. Üleannustamise korral tuleb kasutada toetavat ravi, millega vajadusel kaasneb vastav jälgimine.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajavastased ained, proteiini kinaasi inhibiitorid, B-Raf seriin-treoniinkinaasi (BRAF) inhibiitorid, ATC-kood: L01EC02

#### Toimemehhanism

Dabrafeniib on RAF kinaaside inhibiitor. Onkogeensed BRAF mutatsioonid põhjustavad RAS/RAF/MEK/ERK raja aktivatsiooni. Kõige sagedamini täheldatud BRAF mutatsioon on V600E, mis on tuvastatud 19%-l LGG-ga lastest ja ligikaudu 5%-l HGG-ga lastest.

### Kombinatsioon trametiniibiga

Trametiniib on mitogeen-aktiveeritud ekstratsellulaarse signaali reguleeritud kinaas 1 (MEK1) ja MEK2 aktivatsiooni ja kinaasi aktiivsuse pöörduva toimega väga selektiivne allosteeriline inhibiitor. MEK valgud on ekstratsellulaarse signaaliga aktiveeritava kinaasi (ERK) raja komponendid. Inimese vähkkasvajate korral aktiveerivad seda rada sageli BRAFi muteerunud vormid, mis aktiveerivad MEKi. Trametiniib inhibeerib MEKi aktiveerimist BRAFi poolt ja pärsib MEK kinaasi aktiivsust.

Seega inhibeerib trametiniibi ja dabrafeniibi kombinatsioon kahte kinaasi selles rajas, MEKi ja RAFi, ning nende kombinatsioon võimaldab samaaegselt rada inhibeerida. Trametiniibi ja dabrafeniibi kombinatsioonil on kasvavastane toime BRAF V600 mutatsiooniga kasvaja rakuliinidele *in vitro* ning *in vivo* lükkab edasi resistentsuse teket BRAF V600 mutatsiooniga ksenograftides.

### Farmakodünaamiline toime

Biokeemiliste analüüside põhjal saadud prekliinilised andmed näitasid, et dabrafeniib inhibeerib aktiveerivate koodon 600 mutatsioonidega BRAF kinaase (tabel 5).

**Tabel 5 Dabrafeniibi RAF kinaase inhibeeriv toime**

Kinaas	Inhibeeriv kontsentratsioon 50 (nM)
BRAF V600E	0,65
BRAF WT	3,2
CRAF WT	5,0

### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

#### Lapsed

Dabrafeniibi pluss trametiniibi kombinatsioonravi kliinilist efektiivsust ja ohutust BRAF V600 mutatsioon-positiivse glioomiga lastel vanuses 1 kuni < 18 aastat hinnati mitmekeskuselises avatud II faasi kliinilises uuringus (EudraCT 2015-004015-20). Madalmaliigse glioomiga (WHO 2016 astmed 1 ja 2) patsiendid, kes vajasisid esimest süsteemset ravi, randomiseeriti vahekorras 2:1 saama dabrafeniibi pluss trametiniibi või karboplatiini pluss vinkristiini, ning retsidiveerunud või refraktaarse kõrgmaliigse glioomiga (WHO 2016 astmed 3 ja 4) patsiendid kaasati üheharulisse dabrafeniibi pluss trametiniibi kohorti.

BRAF mutatsiooni staatus tehti kindlaks prospektiivselt kohaliku analüüsi või kesklaboris reaallaja polümeraasi ahelreaktsiooni (*polymerase chain reaction*, PCR) analüüsi abil, kui kohalik analüüs ei olnud kättesaadav. Lisaks viidi BRAF V600E mutatsiooni kinnitamiseks kesklaboris läbi olemasolevate kasvaproovide retrospektiivne testimine.

Kliinilises uuringus põhines dabrafeniibi ja trametiniibi annustamine vanusel ja kehakaalul, kus dabrafeniibi manustati suukaudselt annuses 2,625 mg/kg kaks korda ööpäevas < 12-aastastele ning annuses 2,25 mg/kg kaks korda ööpäevas 12-aastastele ja vanematele; trametiniibi manustati suukaudselt annuses 0,032 mg/kg üks kord ööpäevas < 6-aastastele ning annuses 0,025 mg/kg üks kord ööpäevas 6-aastastele ja vanematele. Dabrafeniibi annuste ülempiir oli 150 mg kaks korda ööpäevas ja trametiniibi annustel 2 mg üks kord ööpäevas. Karboplatiini ja vinkristiini annustati vanuse ja kehapiinna suuruse alusel vastavalt annustes 175 mg/m<sup>2</sup> ja 1,5 mg/m<sup>2</sup> iganädalaste infusioonidena. Karboplatiini ja vinkristiini manustati ühe 10-nädalase induktsiooniravi kuurina, millele järgnes kaheksa 6-nädalast säilitusravi tsükli.

Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja mõlemas kohordis oli üldine ravivastuse määr (*overall response rate* [ORR]), kinnitatud täielike [*complete response*, CR] ja osaliste [*partial response*, PR] ravivastuste summa) RANO (2017) kriteeriumidel põhineva sõltumatu hinnangu alusel LGG kohordis ja RANO (2010) kriteeriumidel põhineva sõltumatu hinnangu alusel HGG kohordis. Esmane analüüs viidi läbi siis, kui kõik patsiendid mõlemas kohordis olid läbinud vähemalt 32 ravinädalat.

*BRAF* mutatsiooniga laste madalmaliigne glioom (WHO astmed 1 ja 2)

Madalmaliigse glioomi kohordis randomiseeriti 110 patsienti saama dabrafeniibi pluss trametiniibi (n = 73) või karboplatiini pluss vinkristiini (n = 37). Vanuse mediaan oli 9,5 aastat; 34 patsienti (30,9%) olid vanuses 12 kuud kuni < 6 aastat, 36 patsienti (32,7%) vanuses 6 kuni < 12 aastat ja 40 patsienti (36,4%) vanuses 12 kuni < 18 aastat; 60% olid naissoost. Enamikel patsientidel (80%) olid esmaseks diagnoosiks 1. astme glioom. Kõige sagedasemad histoloogilised vormid olid pilotsütaarne astrotsütoom (30,9%), ganglioglioom (27,3%) ja mujal täpsustamata (*not otherwise specified*, NOS) LGG (18,2%). Metastaasid esinesid 9 patsiendil (8,2%). Eelnev operatsioon oli tehtud 91 patsiendile (82,7%), nende seas oli viimase operatsiooni protseduur reseksioon 28 patsiendil (25,5%). Süsteemseid kortikosteroide kasutas 36 patsienti (32,7%).

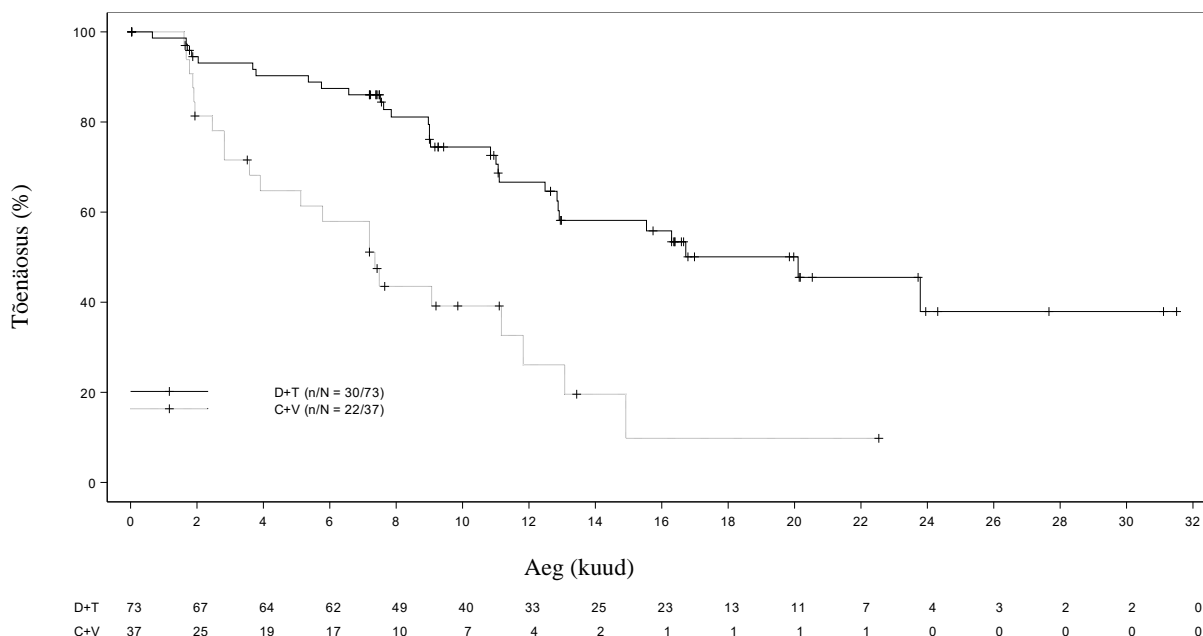
ORR dabrafeniibi pluss trametiniibi rühmas näitas statistiliselt olulist paranemist võrreldes karboplatiini pluss vinkristiiniga. Järgnev hierarhiline testimine näitas samuti statistiliselt olulist paranemist progressioonivaba elulemuse (*progression-free survival*, PFS) osas võrreldes keemiaraviga (tabel 6).

Esmase analüüsi ajal, mis viidi läbi pärast seda, kui kõik patsiendid olid läbinud vähemalt 32 ravinädalat või lõpetanud uuringus osalemise ennetähtaegselt, ei olnud üldise elulemuse (*overall survival*, OS) andmed veel valmis (karboplatiini pluss vinkristiini (C + V) rühmas täheldati ühte surmajuhtu).

**Tabel 6 Ravivastus ja progressioonivaba elulemus keskses uuringus G2201 (LGG kohort, esmane analüüs)**

	<b>Dabrafeniib + trametiniib (D + T) N = 73</b>	<b>Karboplatiin + vinkristiin (C + V) N = 37</b>
<b>Parim üldine ravivastus</b>		
Täielik ravivastus (CR), n (%)	2 (2,7)	1 (2,7)
Osaline ravivastus (PR), n (%)	32 (43,8)	3 (8,1)
Stabiilne haigus ( <i>stable disease</i> , SD), n (%)	30 (41,1)	15 (40,5)
Progresseeruv haigus ( <i>progressive disease</i> , PD), n (%)	8 (11,0)	12 (32,4)
Teadmata, n (%)	1 (1,4)	6 (16,2) <sup>1</sup>
<b>Üldine ravivastuse määr</b>		
ORR (CR + PR), 95% CI	46,6% (34,8...58,6%)	10,8% (3,0...25,4%)
Šansside suhe <sup>2</sup>	7,19 (2,3...22,4), p < 0,001	
Riski erinevus	35,8% (20,6...51,0)	
<b>Progressioonivaba elulemus (PFS)</b>		
PFS (kuud), (95% CI)	20,1 (12,8...NE)	7,4 (3,6...11,8)
Riskitiheduste suhe (95% CI), p-väärtus	0,31 (0,17...0,55), p < 0,001	
NE = mittehinnatav		
<sup>1</sup> 4 patsienti, kes randomiseeriti C + V rühma, katkestasid uuringu enne ravi saamist.		
<sup>2</sup> Šansside suhe (D + T vs. C + V) ja 95% CI on saadud logistilise regressiooni meetodil, kus ravi on ainus kaasmuutuja, st see on šanss täheldada ravivastust D + T rühmas võrreldes šansiga täheldada ravivastust C + V rühmas. Šansside suhe > 1 näitab D + T paremust.		

**Joonis 1 Progressioonivaba elulemuse Kaplani-Meieri kõverad keskses uuringus G2201 (LGG kohort, esmane analüüs)**



**BRAF mutatsiooniga laste kõrgmaliigne glioom (WHO astmed 3 ja 4)**

Sellesse üheharulisse kõrgmaliigse glioomi kohorti kaasati 41 retsidiveerunud või refraktaarse HGG-ga patsienti, keda raviti dabrafeniibi pluss trametiniibiga ravi mediaanse kestusega 72,7 nädalat. Vanuse mediaan oli 13,0 aastat; 5 patsienti (12,2%) olid vanuses 12 kuud kuni < 6 aastat, 10 patsienti (24,4%) vanuses 6 kuni < 12 aastat ja 26 patsienti (63,4%) vanuses 12 kuud kuni < 18 aastat; 56% olid naissoost. Esmase diagnoosi saamise ajal oli 20 patsiendil (48,8%) histoloogiline raskusaste 4, 13 patsiendil (31,7%) 3, 4 patsiendil (9,8%) 2, 3 patsiendil (7,3%) 1 ja 1 patsiendil (2,4%) raskusaste puudus. Kõige sagedamad histoloogilised vormid olid multiformne glioblastoom (31,7%), anaplastiline pleomorfne ksantoastrotsütoom (14,6%), HGG NOS (9,8%) ja pleomorfne ksantoastrotsütoom (9,8%). Eelnev operatsioon oli tehtud 40 patsiendile (97,6%), nende seas oli 24 patsiendil (58,5%) viimane protseduur resektsioon. Eelnevat kasvujavastast keemiaravi oli saanud 33 patsienti (80,5%). Eelnevat kiiritusravi oli saanud 37 patsienti (90,2%). Süsteemseid kortikosteroide kasutas uuringuravi ajal 21 patsienti (51,2%).

Selles kohordis oli ORR 56,1% (23/41), 95% CI (39,7%; 71,5%): CR 12 patsiendil (29,3%) ja PR 11 patsiendil (26,8%). Ravivastuse kestuse (*duration of response*, DOR) mediaan oli 22,2 kuud (95% CI: 7,6...NE), kus 15 patsienti (65,2%) tsenseeriti esmase analüüsi ajal.

**5.2 Farmakokineetilised omadused**

Dabrafeniibi farmakokineetilised omadused on enamjaolt kindlaks määratud tahket ravimvormi (kapsel) kasutanud täiskasvanud patsientidel. Dabrafeniibi farmakokineetikat pärast ühekordset või korduvat kehakaalu järgi kohandatud annustamist hinnati ka 243 lapsel. Populatsiooni farmakokineetiline analüüs hõlmas 61 patsienti vanuses 1 kuni < 6 aastat, 77 patsienti vanuses 6 kuni < 12 aastat ja 105 patsienti vanuses 12 kuud kuni < 18 aastat. Kliirens oli võrreldav täiskasvanud patsientidel täheldatud kliirensiga. Leiti, et kehakaal on oluline dabrafeniibi kliirensit mõjutav kaasmuutuja. Vanus ei olnud oluline täiendav kaasmuutuja. Dabrafeniibi farmakokineetilise ekspositsiooni väärtused lastel jäid soovitatava kehakaalu järgi kohandatud annuse kasutamisel samasse vahemikku täiskasvanutel täheldatud väärtustega.

## Imendumine

Dabrafeniibi disperseeruvatest tablettidest valmistatud suspensioon imendus kiiresti, maksimaalse plasmakontsentratsiooni saabumisaeg mediaan oli 1,5 tundi pärast annust. Dabrafeniibi kapslite suukaudne keskmine absoluutne biosaadavus oli 94,5%. Suspensiooni eeldatav biosaadavus on 20% väiksem. Kapslite ravimvormiga ravitud täiskasvanud patsientidelt saadud andmete põhjal täheldati korduval manustamisel ekspositsiooni vähenemist, tõenäoliselt oma enda metabolismi indutseerimise tõttu. Keskmine akumulatsioon AUC 18. päeva/1. päeva suhe oli 0,73.

Dabrafeniibi ekspositsioon ( $C_{max}$  ja AUC) suurenes proportsionaalselt annusega vahemikus 12 mg kuni 300 mg pärast üksikannuse manustamist, kuid pärast ravimi korduvat kaks korda ööpäevas manustamist oli suurenemine väiksem kui proportsionaalne annusega.

Olulises laste uuringus olid tasakaaluseisundi geomeetrised keskmised (%CV)  $C_{max}$  ja  $AUC_{tau}$  väärtused LGG kohordis 1330 ng/ml (93,5%) ja 4910 ng\*h/ml (54,0%) ning HGG kohordis 1520 ng/ml (65,9%) ja 4300 ng\*h/ml (44,7%).

## Toidu mõju

Toidu mõju disperseeruvate tablettide suspensiooni farmakokineetikale ei ole uuritud. Tervete täiskasvanud vabatahtlike uuringutes vähenes dabrafeniibi (kapslite ravimvorm) manustamisel koos toiduga dabrafeniibi biosaadavus ( $C_{max}$  ja ekspositsioon (AUC) vähenesid vastavalt 51% ja 31%) ja aeglustus imendumine võrreldes ravimi manustamisega tühja kõhuga.

## Jaotumine

Dabrafeniibi seonduvus inimese plasmavalkudega on 99,7%. Täiskasvanutel oli pärast intravenoosse mikroannuse manustamist tasakaaluseisundi jaotusruumala 46 l.

## Biotransformatsioon

Dabrafeniibi metabolismi vahendavad peamiselt CYP2C8 ja CYP3A4 ning moodustub hüdroksüdabrafeniib, mis CYP3A4 kaudu oksüdeerub edasi karboksüdabrafeniibiks. Karboksüdabrafeniib võib dekarboksüleeruda mitteensümaatilise protsessi kaudu desmetüüldabrafeniibiks. Karboksüdabrafeniib eritub sapi ja uriiniga. Desmetüüldabrafeniib võib moodustuda ka sooles ja tagasi imenduda. Desmetüüldabrafeniib metaboliseerub CYP3A4 vahendusel oksüdatiivseteks metaboliitideks. Hüdroksüdabrafeniibi terminaalne poolväärtusaeg on sama mis dabrafeniibil (10 tundi), samal ajal kui karboksü- ja desmetüüldabrafeniibil on pikem poolväärtusaeg (21...22 tundi). Lastel oli keskmine metaboliidi/lähteravimi AUC suhe (% CV) pärast kapslite või disperseeruva tableti suspensiooni korduvannuste manustamist hüdroksü-, karboksü- ja desmetüüldabrafeniibi puhul vastavalt 0,64 (28%), 15,6 (49%) ja 0,69 (62%). Ekspositsiooni, suhtelise toimetugevuse ja farmakokineetiliste omaduste alusel aitavad nii hüdroksü- kui desmetüüldabrafeniib tõenäoliselt kaasa dabrafeniibi kliinilisele toimele, samal ajal kui karboksüdabrafeniibi aktiivsus ei ole tõenäoliselt märkimisväärne.

## Eritumine

Täiskasvanud patsientidel oli dabrafeniibi terminaalne poolväärtusaeg pärast intravenoosse ühekordse mikroannuse manustamist 2,6 tundi. Tervete täiskasvanud vabatahtlike uuringus oli dabrafeniibi terminaalne poolväärtusaeg pärast disperseeruvate tablettide ravimvormi suukaudse üksikannuse manustamist 11,5 tundi (CV 67,7%). Lastel (kehakaalu mediaan 38,7 kg) oli dabrafeniibi kliirens 11,8 l/h (CV 49%).

Pärast suukaudse annuse manustamist on dabrafeniibi põhiline eritumistee metabolism, mida vahendavad CYP3A4 ja CYP2C8. Dabrafeniibiga seotud materjal eritus peamiselt väljaheitega, 71% suukaudsest annusest eritus roojaga; 23% annusest eritus uriiniga ainult metaboliitide kujul.

## Ravimite koostoimed

### Teiste ravimite mõju dabrafeniibile

Dabrafeniib on inimese P-glükoproteiini (P-gp) ja inimese BCRP substraat *in vitro*. Kuid nendel transporteritel on minimaalne toime dabrafeniibi suukaudsele biosaadavusele ja eritumisele ning risk kliiniliselt oluliste koostoimete tekkeks P-gp või BCRP inhibiitoritega on väike. Demonstreeriti, et *in vitro* ei ole dabrafeniib ega selle 3 põhilist metaboliiti P-gp inhibiitorid.

### Dabrafeniibi mõju teistele ravimitele

Kuigi dabrafeniib ja selle metaboliidid (hüdrosüdabrafeniib, karboksüdabrafeniib ja desmetüüldabrafeniib) olid inimese orgaaniliste anioonide transporter 1 (OAT1) ja OAT3 inhibiitorid *in vitro*, ning dabrafeniib ja selle desmetüülmetaboliit olid orgaaniliste kationide transporter 2 (OCT2) inhibiitorid *in vitro*, on dabrafeniibi ja selle metaboliitide kliiniliselt saavutatavate ekspositsiooni väärtuste puhul risk ravimite koostoimete tekkeks nende transporteritega minimaalne.

## Patsientide erirühmad

### Maksakahjustus

Täiskasvanud patsientide populatsiooni farmakokineetiline analüüs näitab, et vähesel määral suurenenud bilirubiinisaldus ja/või ASAT aktiivsus (Riikliku Vähiinstituudi [National Cancer Institute, NCI] klassifikatsiooni alusel) ei mõjuta oluliselt dabrafeniibi suukaudset kliirensit. Lisaks ei olnud kergel maksakahjustusel, mida määratleti bilirubiinisalduse ja ASAT aktiivsuse järgi, olulist mõju dabrafeniibi metaboliitide plasmakontsentratsioonile. Puuduvad andmed mõõduka kuni raske maksakahjustuse kohta. Kuna maksas toimuv metabolism ja sapiga eritumine on dabrafeniibi ja selle metaboliitide põhilised eliminatsiooni teed, peab mõõduka kuni raske maksakahjustusega patsientidele dabrafeniibi manustama ettevaatusega (vt lõik 4.2).

### Neerukahjustus

Täiskasvanud patsientide populatsiooni farmakokineetiline analüüs näitab, et kerge neerukahjustus ei mõjuta dabrafeniibi suukaudset kliirensit. Kuigi mõõduka neerukahjustuse korral saadud andmeid on vähesel hulgal, ei näita need kliiniliselt olulist mõju. Puuduvad raske neerukahjustusega patsientidelt saadud andmed (vt lõik 4.2).

### Rass

Täiskasvanud patsientide populatsiooni farmakokineetiline analüüs ei näidanud dabrafeniibi farmakokineetika olulisi erinevusi asiaatide ja europiidse rassi esindajate vahel. Puuduvad piisavad andmed, et hinnata teiste rasside võimalikku mõju dabrafeniibi farmakokineetikale.

### Sugu

Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal täiskasvanutel ja lastel oli dabrafeniibi hinnanguline kliirens veidi väiksem naissoost patsientidel, kuid erinevust ei loetud kliiniliselt oluliseks.

## **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Dabrafeniibiga ei ole kartsinogeensuuringuid läbi viidud. Dabrafeniib ei olnud mutageenne ega klastogeneenne *in vitro* bakteriaalsetes testides ja imetajarakkude kultuuris ning *in vivo* näriliste mikrotoomade testis.

Kombineeritud emasloomade fertiilsuse, varajase embrüonaalse ja embrüo/loote arengu uuringutes rottidel vähenes munasarjades kollaskehade arv tiinetel rottidel annuse 300 mg/kg/ööpäevas kasutamisel (inimesel saavutatavast kliinilisest ekspositsioonist ligikaudu 3 korda suuremate väärtuste juures AUC alusel), kuid puudus toime innatsüklile, paaritumisele või fertiilsuse näitajatele. Arenguhäireid, sealhulgas embrüoletaalsust, vatsakeste vaheseina defekte ja tuumuse kuju variatsioone täheldati annuse 300 mg/kg/ööpäevas kasutamisel ning aeglustunud skeleti arengut ja loote kehakaalu langust annuse  $\geq 20$  mg/kg/ööpäevas kasutamisel (inimesel saavutatavast kliinilisest ekspositsioonist  $\geq 0,5$  korda suuremate väärtuste juures AUC alusel).

Isaste loomade fertiilsuse uuringut ei ole dabrafeniibiga läbi viidud. Kuid korduvannuste manustamise uuringutes täheldati rottidel ja koertel munandite degeneratsiooni (inimesel saavutatavast kliinilisest ekspositsioonist  $\geq 0,2$  korda suuremate väärtuste juures AUC alusel). Munandite muutused püüsid rottidel ja koertel pärast 4-nädalat taastumisperioodi (vt lõik 4.6).

Koertel täheldati kardiovaskulaarseid toimeid, kaasa arvatud koronaararterite degeneratsiooni/nekroosi ja/või verejooksu, südame atrioventrikulaarklapi hüpertroofiat/verejooksu ja kodade fibrovaskulaarset proliferatsiooni (inimesel saavutatavast kliinilisest ekspositsioonist  $\geq 2$  korda suuremate väärtuste juures AUC alusel). Hiirtel täheldati fokaalset arteriaalset/perivaskulaarset põletikku erinevates kudedes ning rottidel täheldati suurema esinemissagedusega maksaarteri degeneratsiooni ja spontaanset kardiomiotsüütide degeneratsiooni koos põletikuga (spontaanne kardiomiopaatia) (inimesel saavutatavast kliinilisest ekspositsioonist  $\geq 0,5$  ja  $0,6$  korda suuremate väärtuste juures vastavalt rottidel ja hiirtel). Hiirtel täheldati toimet maksale, sealhulgas hepatotsellulaarset nekroosi ja põletikku (inimesel saavutatavast kliinilisest ekspositsioonist  $\geq 0,6$  korda suuremate väärtuste juures). Mitmetel koertel, kes said  $\geq 20$  mg/kg/ööpäevas (inimesel saavutatavast kliinilisest ekspositsioonist  $\geq 9$  korda suuremate väärtuste juures AUC alusel), täheldati kopsude bronhoalveolaarset põletikku, mida seostati pindmise ja/või vaevalise hingamisega.

Dabrafeniibi saanud koertel ja rottidel on täheldatud pöörduvaid hematoloogilisi toimeid. Kuni 13-nädalase kestusega uuringutes täheldati koertel ja rottidel retikulotsüütide arvu langust ja/või erütrotsüütide massi vähenemist (inimesel saavutatavast kliinilisest ekspositsioonist vastavalt  $\geq 10$  ja  $1,4$  korda suuremate väärtuste juures).

Noorloomade toksilisuse uuringutes rottidel täheldati toimet kasvule (lühem pikkade luude pikkus), neerutoksilisust (tubulaarsed ladestused, suurenenud esinemissagedusega neerukoore tsüstid ja tubulaarne basofiilia ning urea- ja/või kreatiini kontsentratsiooni pöörduv suurenemine) ja toksilist toimet munanditele (degeneratsioon ja seemnetorukeste laienemine) (inimesel saavutatavast kliinilisest ekspositsioonist  $\geq 0,2$  korda suuremate väärtuste juures AUC alusel).

*In vitro* hiire fibroblastide 3T3 NRU (*Neutral Red Uptake*) testis oli dabrafeniib fototoksiline ning karvadeta hiirtel *in vivo* suukaudse fototoksilisuse uuringus annustes  $\geq 100$  mg/kg (inimesel saavutatavast kliinilisest ekspositsioonist  $\geq 44$  korda suuremate väärtuste juures  $C_{max}$  alusel).

### Kombinatsioonis trametiniibiga

Uuringus koertel, milles kasutati 4 nädala jooksul dabrafeniibi ja trametiniibi kombinatsiooni, täheldati väiksemate ekspositsiooni väärtuste juures seedetrakti toksilisust ja lümfikoe vähenemist tuumuses, võrreldes trametiniibi monoterapiaga koertel. Muus osas olid toksilised toimed sarnased monoterapiaga uuringutega.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Mannitool (E 421)

Mikrokristalliline tselluloos (E 460)

Krospovidoon (E 1202)

Hüpromelloos (E 464)

Kaaliumatsesulfaam (E 950)

Magneesiumstearaat (E 470b)

Kunstlik marja maitse- ja lõhnaaine (maltodekstriin, propüleenglükool [E 1520], kunstlikud maitse- ja lõhnaained, trietüülsitraat [E 1505], bensüülalkohol [E 1519])

Kolloidne veevaba ränidioksiid (E 551)

## 6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

## 6.3 Kõlblikkusaeg

### Dispergeeruv tablett

2 aastat.

### Dispergeeruva tableti suspensioon

Kasutada 30 minuti jooksul peale valmistamist

## 6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi. Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

## 6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Läbipaistmatu kõrgtihedast polüetüleenist (HDPE) pudel, millel on polüpropüleenist lastekindel keeratav kork ja mis sisaldab silikageeli desikanti.

Igas pudelis on 210 dispergeeruvat tabletti ja kaks 2 g desikandi pakikest. Patsiente tuleb juhendada, et nad hoiaksid desikandi pakikesi pudelis ja ei neelaks neid alla.

Pakendid sisaldavad:

- 1 pudelit (210 dispergeeruvat tabletti) ja 2 mõõtekorki.
- 2 pudelit (420 dispergeeruvat tabletti) ja 2 mõõtekorki.

Iga mõõtekorgi maht on 30 ml ja korgil on 5 ml skaalajaotusega mõõteskaala.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## 6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

### Dispergeeruvatest tablettidest suspensiooni valmistamine

- Finlee dispergeeruvate tablettide määratud annus tuleb panna mõõtekorki, mis sisaldab ligikaudu 5 ml või 10 ml joogivett.
- Joogivee kogus sõltub dispergeeruvate tablettide määratud arvust. 1...4 dispergeeruvast tablettist koosneva annuse puhul kasutada ligikaudu 5 ml vett; 5...15 dispergeeruva tableti puhul ligikaudu 10 ml vett.
- Tablettide täielikuks dispergeerumiseks võib kuluda 3 minutit (või kauem).
- Mõõtekorgi sisu tuleb roostevabast terasest teelusika varrega ettevaatlikult segada ja seejärel kohe manustada.
- Suspensioon tuleb manustada 30 minuti jooksul pärast valmistamist (pärast tablettide täielikku dispergeerumist). Pärast 30 minuti möödumist ei tohi suspensiooni kasutada.
- Pärast suspensiooni manustamist on mõõtekorgis tabletijääke, mida võib olla raske märgata. Lisage samasse mõõtekorki ligikaudu 5 ml joogivett ja segada suspensiooni roostevabast terasest teelusika varrega, et järelejäänud osakesed uuesti suspendeerida. Manustada tuleb kogu mõõtekorgi sisu.



### Manustamine toitesondi või suusüstlaga

- Pärast suspensiooni valmistamist tõmmata kogu suspensioon mõõtekorgist süstlasse, mis sobib kokku toitesondiga või suukaudseks manustamiseks.
- Kui ravimit manustatakse toitesondi kaudu, loputage toitesond enne manustamist joogiveega läbi ja väljutage suspensioon toitesondi vastavalt tootja juhistele ning loputage toitesond peale manustamist joogiveega.
- Kui ravimit manustatakse suusüstlaga, asetage suusüstla ots suhu nii, et see puutub vastu ükskõik kumma põse sisepinda. Täisannuse manustamiseks vajutage kolb aeglaselt lõpuni alla.

Täielik ja illustreeritud kasutusjuhend on toodud pakendi infolehe lõpus.

### Hävitamine

Mõõtekorki võib kasutada kuni 4 kuud pärast esmakordset kasutamist. 4 kuu möödudes võib mõõtekorgi visata olmejäätmete hulka.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

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

## **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/23/1767/001-002

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

15. november 2023

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

<http://www.ema.europa.eu>.

## **II LISA**

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

## **A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD**

### Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutavate tootjate nimi ja aadress

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

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC  
Verovškova ulica 57  
1000, Ljubljana  
Sloveenia

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
90429 Nürnberg  
Saksamaa

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

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

## **B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

## **C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**

### **• Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

## **D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

### **• Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

**III LISA**  
**PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**

## **A. PAKENDI MÄRGISTUS**

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

**KARP**

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Finlee 10 mg dispergeeruvad tabletid  
*dabrafenibum*

### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks dispergeeruv tablett sisaldab dabrafeniibmesilaati, mis vastab 10 mg dabrafeniibile.

### 3. ABIAINED

Sisaldab bensüülalkoholi. Lisateavet vt infolehest.

### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Dispergeeruv tablett

Üks 210 dispergeeruva tabletiga pudel + 2 mõõtekorki  
420 (kaks pudelit, kummaski 210 ) dispergeeruvat tabletti + 2 mõõtekorki

### 5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne  
Enne neelamist dispergeerida tabletid vees.

### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Sisaldab desikanti, mitte eemaldada ega süüa.

### 8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP  
Kasutada 30 minuti jooksul pärast valmistamist.

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/23/1767/001

üks 210 disperseeruva tabletiga pudel + 2 mõõtekorki

EU/1/23/1767/002

420 (kaks pudelit, kummaski 210) disperseeruvat tabletti + 2 mõõtekorki

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED****15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Finlee 10 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöotkood**

Lisatud on 2D-vöotkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

**SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**PUDELI ETIKETT**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Finlee 10 mg dispergeeruvad tabletid  
*dabrafenibum*

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks dispergeeruv tablett sisaldab dabrafeniibmesilaati, mis vastab 10 mg dabrafeniibile.

**3. ABIAINED**

Sisaldab bensüülalkoholi. Lisateavet vt infolehest.

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Dispergeeruvad tabletid

210 dispergeeruvat tabletti

**5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne  
Enne neelamist dispergeerida tabletid vees.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP  
Kasutada 30 minuti jooksul pärast valmistamist.

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.



**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEKATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Novartis Europharm Limited

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/23/1767/001

üks 210 disperseeruva tabletiga pudel + 2 mõõtekorki

EU/1/23/1767/002

420 (kaks pudelit, kummaski 210) disperseeruvat tabletti + 2 mõõtekorki

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

## **B. PAKENDI INFOLEHT**

## Pakendi infoleht: teave patsiendile

### Finlee 10 mg disperseeruvad tabletid dabrafeniib (*dabrafenibum*)

#### Enne ravimi võtmist teie lapse poolt lugege hoolikalt infolehte, sest siin on vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teie lapsele. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teie lapsel tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.
- Selles pakendi infolehes sisalduv teave on mõeldud teile või teie lapsele, kuid pakendi infolehe tekstis kasutatakse vaid pöördumist „teie laps“.

#### Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Finlee ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Finlee kasutamist
3. Kuidas Finleed kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Finleed säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

#### 1. Mis ravim on Finlee ja milleks seda kasutatakse

Finlee on ravim, mis sisaldab toimeainet dabrafeniibi.

Seda kasutatakse koos muu ravimiga (trametiniibi suukaudne lahus) lastel alates 1 aasta vanusest, et ravida glioomiks nimetatavat ajukasvajat.

Finleed kasutatakse patsientidel, kellel on:

- madalmaliigne glioom;
- kõrgmaliigne glioom pärast vähemalt ühe kiiritus- ja/või keemiaravi saamist.

Finleed kasutatakse patsientide ravis, kelle ajukasvajal on tekkinud eriline mutatsioon (muutus) nn BRAF geenis. See geenimutatsioon põhjustab organismis vigaste valkude tootmist, mis võivad põhjustada kasvaja teket. Arst teeb selle mutatsiooni suhtes testid enne ravi alustamist.

Finlee kombinatsioon trametiniibiga on suunatud muteerunud geeni poolt toodetavate valkude vastu ning aeglustab või peatab kasvaja arengu. **Lisaks lugege läbi trametiniibi suukaudse lahuse infoleht.**

## 2. Mida on vaja teada enne Finlee kasutamist

### Finleed ei tohi kasutada

- **kui teie laps on** dabrafeniibi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes **allergiline**.

### Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Finlee kasutamist pidage nõu arstiga. Arst peab olema teadlik sellest, kui teie lapsel:

- on **silmaprobleemid**, sealhulgas silmaveeni sulgus (võrkkesta veeni oklusioon) või silmaturse, mille põhjuseks võib olla vedeliku leke (korioretinopaatia);
- on **südameprobleemid**, nagu südamepuudulikkus või probleemid südamerütmiga;
- on või on olnud mingeid **probleeme neerudega**;
- on või on olnud **probleeme maksaga**;
- on või on olnud **probleeme kopsude või hingamisega**, sealhulgas hingamisraskus, millega sageli kaasnevad kuiv köha, hingeldus ja väsimus;
- on või on olnud mingeid **seedetrakti probleeme**, nagu divertikuliit (põletikulised jämesoolesopistised) või siirded seedetraktis.

Enne teie lapse ravi Finleega, ravi ajal ja pärast ravi teeb arst tüsistuste vältimiseks läbivaatuse.

### Naha vaatlus

Finlee võib põhjustada nahavähi teket. Tavaliselt on sellised nahamuutused paiksed, neid saab eemaldada kirurgilisel teel ning ravi Finleega saab katkestuseta jätkuda. Arst võib kontrollida teie lapse nahka enne ja regulaarselt ravimi võtmise ajal.

Kontrollige igakuiselt oma lapse nahka ravi ajal ja kuue kuu jooksul pärast ravimi võtmise lõpetamist.

**Teatage arstile** nii kiiresti kui võimalik sellest, kui märkate oma lapsel ükskõik milliseid naha muutusi, nagu soolatüügast, nahahaavandit või punetavat veritsevat ja mitteparanevat muhku, samuti sünnimärgi kuju või värvi muutust.

### Alla 1-aastased lapsed

Finlee toime alla 1-aastastel lastel ei ole teada. Seetõttu ei soovitata Finleed selles vanuserühmas kasutada.

### 18-aastased ja vanemad patsiendid

Teavet üle 18-aastaste glioomiga patsientide ravi kohta on piiratud hulgal, mistõttu peab ravi jätkamist täiskasvanueas hindama arst.

## **Muud ravimid ja Finlee**

Enne ravi alustamist teatage arstile, apteekrile või meditsiiniõele, kui teie laps kasutab või on hiljuti kasutanud või kavatses kasutada mis tahes muid ravimeid. See kehtib ka ilma retseptita ostetud ravimite kohta.

Mõned ravimid võivad mõjutada Finlee toimet või suurendada tõenäosust kõrvaltoimete tekkeks. Ka Finlee võib mõjutada mõnede teiste ravimite toimet. Nendeks on:

- rasestumisvastased preparaadid (kontratseptiivid), mis sisaldavad hormoone, näiteks tabletid, süstid või plaastrid;
- vere vedeldamiseks kasutatavad ravimid, nagu varfariin ja atsenokumarool;
- südamehaiguste raviks kasutatavad ravimid, nagu digoksiin;
- seennakkuste raviks kasutatavad ravimid, nagu itrakonasool, vorikonasool ja posakonasool;
- Cushingi tõve raviks kasutatavad ravimid, nagu ketokonasool;
- teatud ravimid, mida nimetatakse kaltsiumikanali blokaatoriteks ja kasutatakse kõrgvererõhu raviks, näiteks diltiaseem, felodipiin, nikardipiin, nifedipiin või verapamiil;
- vähktõve raviks kasutatavad ravimid, nagu kabasitakseel;
- teatud ravimid, mis langetavad rasvade (lipiidide) sisaldust veres, nagu gemfibrosiil;
- teatud ravimid, mida kasutatakse teatud psühhiaatriliste haiguste raviks, nagu haloperidool;
- teatud ravimid, mida nimetatakse antibiootikumideks, nagu klaritromütsiin, doksütsükliin ja telitromütsiin;
- teatud ravimid, mida kasutatakse tuberkuloosi raviks, nagu rifampitsiin;
- teatud ravimid, mida kasutatakse kolesteroolitaseme langetamiseks, nagu atorvastatiin ja simvastatiin;
- teatud ravimid, mida nimetatakse immunosupressantideks, nagu tsüklosporiin, takroliimus ja siroliimus;
- teatud ravimid, mida nimetatakse põletikuvastasteks ravimiteks, nagu deksametasoon ja metüülprednisoloon;
- teatud HIV vastased ravimid, nagu ritonaviir, amprenaviir, indinaviir, darunaviir, delavirdiin, efavirens, fosamprenaviir, lopinaviir, nelfinaviir, tipranaviir, sakvinaaviir ja atasanaviir;
- teatud unerohud, nagu diasepaam, midasolaam, zolpideem;
- teatud valuvaigistid, nagu fentanüül ja metadoon;
- teatud ravimid, mida kasutatakse krampihoogude raviks (epilepsiaravimid), nagu fenütoiin, fenobarbitaal, primidoon, valproehape või karbamasepiin;
- ravimid, mida tuntakse antidepressantidena, nagu nefasodoon ja taimne ravim naistepuna (*Hypericum perforatum*).

**Teatage arstile, apteekrile või meditsiiniõele**, kui teie laps kasutab mõnda nimetatud ravimitest (või kui te ei ole kindel). Arst võib otsustada, et kohandab ravimi annust.

## **Rasedus, imetamine ja viljakus**

### *Rasedus*

- Kui teie laps on rase või kui te arvate, et ta on rase, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu arsti või meditsiiniõega. Finlee võib kahjustada veel sündimata last.
- Kui teie laps rasestub selle ravimi võtmise ajal, teatage sellest otsekohe arstile.

### *Imetamine*

Ei ole teada, kas Finlee eritub rinnapiima. Kui teie laps imetab või kavatses imetada, teatage sellest arstile. Teie ja teie laps teete koos arstiga otsuse, kas võtta Finleed või toita last rinnaga.

### *Viljakus*

Finlee võib vähendada spermatooside arvu ning pärast Finlee võtmise lõpetamist ei pruugi nende arv normaliseeruda.

*Finlee võtmine koos trametiniibi suukaudse lahusega:* trametiniib võib kahjustada nii meeste kui ka naiste viljakust.

Enne Finleega ravi alustamist pidage nõu arstiga võimaluste kohta, kuidas suurendada teie lapse lastesaamise võimalust tulevikus.

### *Kontratseptsioon*

- Kui teie laps on rasestumisvõimeline, peab ta kasutama usaldusväärset rasestumisvastast meetodit (kontratseptsiooni) Finlee ja trametiniibi suukaudse lahuse kombinatsiooni võtmise ajal ja vähemalt 16 nädala jooksul pärast Finlee ja trametiniibi kombinatsiooni viimast annust.
- Hormoone sisaldavad rasestumisvastased preparaadid (tabletid, süstid või plaastrid) ei pruugi Finlee ja trametiniibi suukaudse lahuse kombinatsiooni võtmise ajal olla piisavalt tõhusad. Tuleb kasutada mõnda muud tõhusat rasestumisvastast meetodit, et vältida rasestumist nende ravimite kombinatsiooni kasutamise ajal. Pidage nõu arsti või meditsiiniõega.

### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

Finlee võib põhjustada kõrvaltoimeid, mis võivad mõjutada teie lapse autojuhtimise, ratta- ja rollerijuhtimise, masinatega töötamise ja tähelepanu vajavates tegevustes osalemise võimet. Kui teie lapsel on probleeme nägemisega või kui ta tunneb väsimust või nõrkust või kui tema energiatase on madal, tuleb hoiduda sellistes tegevustes osalemisest.

Nende kõrvaltoimete kirjeldused leiate lõigust 4. Lugege läbi kogu käesolevas infolehes sisalduv teave.

Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu arsti, apteekri või meditsiiniõega. Teie lapse haigus, haigusnähud ja raviolukord võivad samuti mõjutada teie lapse võimet sellistes tegevustes osaleda.

### **Finlee sisaldab kaaliumi**

Ravim sisaldab kaaliumi vähem kui 1 mmol (39 mg) maksimaalses ööpäevases annuses, see tähendab põhiliselt „kaaliumivaba“.

### **Finlee sisaldab bensüülalkoholi**

Ravim sisaldab < 0,00078 mg bensüülalkoholi ühes disperseerivas tabletis.

Bensüülalkohol võib põhjustada allergilisi reaktsioone.

Pidage nõu arsti või apteekriga, kui teie laps on rase või imetab. Suurtes kogustes manustatud bensüülalkohol võib koguneda teie lapse organismi ja põhjustada kõrvaltoimeid (nn „metaboolne atsidoos“).

Pidage nõu arsti või apteekriga, kui teie lapsel on maksa- või neeruhaigus. Suurtes kogustes manustatud bensüülalkohol võib koguneda teie lapse organismi ja põhjustada kõrvaltoimeid (nn „metaboolne atsidoos“).

### 3. Kuidas Finleed kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst, apteeker või meditsiiniõde on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu arsti, apteekri või meditsiiniõega.

#### **Kui palju ravimit kasutada**

Arst määrab õige Finlee annuse teie lapse kehakaalu alusel.

Kui teie lapsel tekivad kõrvaltoimed, võib arst otsustada, et teie laps peab võtma väiksemat annust.

#### **Kuidas ravimit kasutada**

Palun lugege kasutusjuhendit käesoleva infolehe lõpus, et saada üksikasjalikku teavet dispergeeruvate tablettide lahuse ettevalmistamise ja manustamise kohta.

- Kasutage **Finleed kaks korda ööpäevas**. Finlee kasutamine iga päev ühel ja samal kellaajal aitab ravimi kasutamist meeles pidada. Andke Finlee annused sisse umbes 12-tunnise vahega. Trametiniibi suukaudset lahust tuleb kasutada ainult üks kord ööpäevas. Andke trametiniibi suukaudset lahust **kas** koos Finlee hommikuse **või** õhtuse annusega.
- Kasutage Finleed tühja kõhuga, vähemalt üks tund enne või kaks tundi pärast sööki, mis tähendab, et:
  - pärast Finlee võtmist peab teie laps olema **vähemalt tund aega** söömata;
  - pärast söömist peab teie laps ootama **vähemalt 2 tundi**, enne kui võtab Finleed;
  - vajadusel võib lapsele anda rinnapiima ja/või piimasegu.

#### **Kui te kasutate Finleed rohkem, kui ette nähtud**

Kui te kasutate liiga palju Finleed, **küsige nõu arstilt, apteekrilt või meditsiiniõelt**. Võimalusel näidake neile Finlee pakendit ja käesolevat infolehte.

#### **Kui te unustate Finleed kasutada**

Kui annuse võtmine on hilinenud vähem kui 6 tundi, andke see sisse niipea kui meelde tuleb.

Kui annuse võtmine on hilinenud 6 tundi või üle 6 tunni, jätke see annus andmata ja andke järgmine annus tavalisel ajal. Seejärel jätkake Finlee kasutamist tavapärastel aegadel.

Ärge andke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral sisse võtmata.

#### **Kui teie laps oksendab pärast Finlee võtmist**

Kui teie laps oksendab pärast Finlee võtmist, ärge andke lisaannust enne järgmist ettenähtud annust.

#### **Kui te lõpetate Finlee kasutamise**

Kasutage Finleed senikaua, kui arst soovib. Ärge lõpetage ravimi kasutamist enne, kui arst seda soovib.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu arsti, apteekri või meditsiiniõega.

#### 4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

##### **Lõpetage ravimi kasutamine ning otsige kohest arstiabi kui teie lapsel esinevad järgmised sümptomid:**

- vere kõhimine, vere esinemine uriinis, veriokse või „kohvipaksu“ meenutav okse, punane või must tõrvataoline väljaheide. Need võivad olla verejooksu tunnused;
- palavik (temperatuur 38 °C või kõrgem);
- valu rindkeres või hingeldus, mõnikord koos palaviku või kõhaga. Need võivad olla pneumoniidi või põletikulise kopsu (interstitsiaalne kopsuhaigus) tunnused;
- ähmane nägemine, nägemise halvenemine või muud nägemise muutused. Need võivad olla võrkkesta irdumise tunnused;
- silmade punetus, silmavalu, suurenenud tundlikkus valgusele. Need võivad olla silma soonkestapõletiku (uveiit) tunnused;
- seletamatu lihaskrambid või lihaskrambid või lihaskrambid, tume uriin. Need võivad olla rabdomüolüüsi tunnused;
- tugev kõhuvalu. See võib olla kõhunäärme põletiku (pankreatiit) tunnus;
- palavik, lümfisõlmede turse, verevalumid või nahalööve samaaegselt. See võib olla märk seisundist, mille korral immuunsüsteem toodab liiga palju infektsioonivastaseid rakke, mis võivad põhjustada mitmesuguseid sümptomeid (hemofagotsütaarne lümfhistiotsütoos);
- ümmargused või sihtmärgitaolised punakad laigud kehatüvel koos või ilma kesksete villideta, naha koorumine, haavandid suus, kurgus, ninas, genitaalidel ja silmades. Need võivad olla tõsiste nahalöövete tunnused, mis võivad olla eluohtlikud ning nendele võivad eelneeda palavik ja gripilaadsed sümptomid (Stevensi-Johnsoni sündroom), laialtlevinud lööve, palavik ja suurenenud lümfisõlmed (DRESS-sündroom ehk ravimi ülitundlikkussündroom).

##### **Muud võimalikud kõrvaltoimed**

**Väga sage** (võivad tekkida rohkem kui ühel inimesel 10-st)

- peavalu;
- pearinglus;
- köha;
- kõhulahtisus, iiveldus, oksendamine, kõhukinnisus, kõhuvalu;
- nahaprobleemid nagu nahalööve, aknetaoline lööve või naha sügelus, naha punetus;
- küüneinfektsioon;
- valu kätes või jalgades või liigestes;
- energiapuudus või nõrkus- või väsimustunne;
- kehakaalu tõus;
- maksaensüümide aktiivsuse tõus;
- vere valgeliblede arvu vähenemine (neutropeenia, leukopeenia);
- vere punaliblede arvu vähenemine (aneemia).



### **Sage** (võivad tekkida kuni ühel inimesel 10-st)

- ülemiste hingamisteede infektsioonid, mille sümptomiteks on näiteks kurguvalu või ninakinnisus (nasofarüingit);
- sage urineerimine koos valu või põletustundega (kuseteede infektsioon);
- nahakahjustused, sh nahainfektsioon (tselluliit), naha karvanääpsude põletik, põletikuline ketendav nahk (generaliseerunud eksfoliatiivne dermatiit), tüükataolised vohandid (nahapapilloom), naha pindmise kihi paksenemine (hüperkeratoos);
- söögiisu vähenemine;
- madal vererõhk (hüpotensioon);
- kõrge vererõhk (hüpertensioon);
- hingeldus;
- suuõõne valulikkus või suuhaavandid, limaskestapõletik;
- nahaaluse rasvkoe põletik (pannikuliit);
- ebaharilik juuste väljalangemine või õhenemine;
- labakäte ja -jalgade punetus ja valu;
- lihasspasmid;
- külmavärinad;
- allergiline reaktsioon (ülitundlikkus);
- dehüdratsioon;
- nägemisprobleemid, sh ähmane nägemine;
- aeglasem südame löögisagedus (bradükardia);
- väsimus, ebamugavustunne rinnus, pearinglus, südamepekslemine (langenud väljutusfraktsioon);
- koeturse (ödem);
- lihasvalu (müalgia);
- väsimus, külmavärinad, kurguvalu, liigese- või lihasvalu (gripilaadne haigus);
- kõrvalekalded peamiselt südames, ajus ja skeletilihastes leiduva ensüümi kreatiinfosfokinaasiga seotud analüüsitulemustes;
- veresuhkru taseme tõus;
- madal naatriumi- või fosfaadisisaldus veres;
- vereliistakute sisalduse langus (verehüübimise eest vastutavad rakud).

### **Aeg-ajalt** (võivad tekkida kuni ühel inimesel 100-st)

- soolepõletik (koliit);
- nahalõhede teke;
- öine higistamine;
- liighigistamine.

Lisaks ülalkirjeldatud kõrvaltoimetele on järgmistest kõrvaltoimetest seni teatatud ainult täiskasvanud patsientidel, kuid need võivad tekkida ka lastel:

- suukuivus;
- naha suurenenud päikesetundlikkus;
- neerupuudulikkus;
- healoomuline nahakasvaja (nahapolüüp);
- peamiselt nahka, kopse, silmi ja lümfisõlmi haarav põletikuline haigus (sarkoidoos);
- neerupõletik;
- mao- või soolemulgustus (perforatsioon);
- südamelihase põletik, mis võib põhjustada hingeldust, palavikku, südamepekslemist ja valu rinnus.

### **Kõrvaltoimetest teatamine**

Kui teie lapsel tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

## 5. Kuidas Finleed säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pudeli sildil ja karbil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Manustage lahus mitte hiljem kui 30 minutit pärast tablettide lahustamist.

See ravim ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

## 6. Pakendi sisu ja muu teave

### Mida Finlee sisaldab

- Toimeaine on dabrafeniib. Üks dispergeeruv tablett sisaldab dabrafeniibmesilaati, mis vastab 10 mg dabrafeniibile.
- Teised koostisosad on: mannitool (E 421), mikrokristalliline tselluloos (E 460), krospovidoon (E 1202), hüpromelloos (E 464), kaaliumatsesulfaam (E 950) (vt lõik 2), magneesiumstearaat (E 470b), kunstlik marja maitse- ja lõhnaaine (maltodekstriin, propüleenglükool [E 1520], kunstlikud maitse- ja lõhnaained, trietüülsitraat [E 1505], bensüülalkohol [E 1519] [vt lõik 2]) ja kolloidne veevaba ränidioksiid (E 551).

### Kuidas Finlee välja näeb ja pakendi sisu

Finlee 10 mg dispergeeruvad tabletid on valged kuni kergelt kollakad ümmargused 6 mm tabletid, mille ühele küljele on märgitud „D“ ja teisele „NVR“.

Pudelid on valgest plastikust ja suletud keeratava plastkorgiga.

Pudelid sisaldavad ka silikageeli desikanti väikeses silindrikujulises ümbrises. Desikanti tuleb hoida pudelis ja seda ei tohi süüa.

Finlee 10 mg dispergeeruvad tabletid on saadaval pakendites, mis sisaldavad 1 või 2 pudelit (210 või 420 dispergeeruvat tabletti) ja 2 mõõtekorki.

**Müügiloa hoidja**

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

**Tootja**

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

**Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC**

Verovškova ulica 57  
1000, Ljubljana  
Sloveenia

**Novartis Pharma GmbH**

Roonstrasse 25  
90429 Nürnberg  
Saksamaa

**Novartis Farmacéutica S.A.**

Gran Via de les Corts Catalanes 764  
08013 Barcelona  
Hispaania

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

**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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**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

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**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

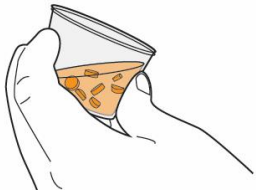
**United Kingdom (Northern Ireland)**

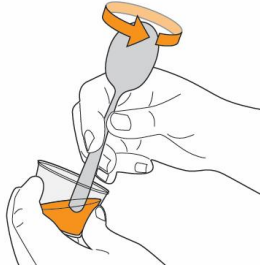

Novartis Ireland Limited  
Tel: +44 1276 698370

**Infoleht on viimati uuendatud****Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

## KASUTUSJUHEND


OSA A MANUSTAMINE MÕÕTEKORGIST	
<p><b>Enne Finlee andmist peate tabletid vees lahustama. Järgige alltoodud juhiseid, et tabletid vees lahustada.</b></p> <p>Kui Finlee lahus satub nahale, peske seda piirkonda korralikult vee ja seebiga.</p> <p>Kui Finlee lahus satub silma, loputage korralikult jaheda veega.</p> <p>Kui lahus läheb maha, järgige juhiseid vastavalt lõigule “PUHASTAMINE MAHALOKSUMISE KORRAL”.</p>	
1	
Enne Finlee ettevalmistamist peske ja kuivatage käed.	
2	
Lisage joogivett mõõtekorki: <ul style="list-style-type: none"><li>○ ligikaudu 5 ml 1...4 tabletile</li><li>○ ligikaudu 10 ml 5...15 tabletile</li></ul>	
3	
Eemaldage lapsekindel kork, vajutades selle alla ja keerates vastupäeva.	
4	
<p>Lugege peopesa peale määratud arv tablette ja lisage need mõõtekorki.</p> <p>Pudelis on 2 plastpakikest silikageeli desikandiga, et hoida dispergeeruvad tabletid kuivana.</p> <p>Kui pakikesed kukuvad välja, pange need tagasi pudelisse.</p> <p><b>Ärge visake</b> pakikesi ära.</p> <p>Sulgege pudel korgiga. Hoiustage suletud pudelit pakendis lastele varjatud ja kättesaamatus kohas.</p>	

<p>5</p> <p>Kallutage kergelt mõõtekorki ja segage roostevabast terasest teelusika varrega ettevaatlikult vett ja tablette, kuni disperseeruvad tabletid on täielikult lahustunud (võib kuluda 3 minutit või kauem). Pärast tablettide lahustumist on lahus hägune ja valge.</p> <p>Manustage lahus mitte hiljem kui 30 minutit pärast tablettide lahustamist.</p>	
<p>6</p> <p>Veenduge, et teie laps joob mõõtekorgist kogu lahuse.</p>	
<p>7</p> <p>Lisage tühja mõõtekorki ligikaudu 5 ml vett ja segage roostevabast terasest teelusika varrega (mõõtekorgis on tabletijääke, mida võib olla raske märgata).</p>	
<p>8</p> <p>Veenduge, et teie laps joob mõõtekorgist kogu lahuse.</p>	
<p>9</p> <p>Juhul kui on välja kirjutatud 5...15 tabletti: korda samme 7 ja 8.</p>	
<p>10</p> <p>Puhastamise juhised, vaata "OSA C".</p>	

**OSA B MANUSTAMINE TOITESONDI KAUDU VÕI SUUSÜSTLAGA**

**Toitesondi minimaalne suurus:**

Teie annus	Minimaalne suurus
1...3 tabletti	10 Fr
4...15 tabletti	12 Fr

<p>1</p> <p>Tablettide lahustamiseks järgige samme 1...5 osas A, seejärel jätkake käesoleva osa 2. sammust.</p>	
<p>2</p> <p>Tõmmake kogu lahus mõõtekorgist süstlasse, mis sobib manustamiseks toitesondiga või suu kaudu.</p>	
<p>3a</p> <p><b>Ravimi manustamine suusüstlaga:</b> viige suusüstla ots suhu nii, et see puutub vastu ükskõik kumma põse sisepinda.</p> <p>Täisannuse manustamiseks vajutage kolb aeglaselt lõpuni alla.</p> <p><b>HOIATUS:</b> Finlee manustamine otse kurku või kolvi liiga kiire vajutamine võib põhjustada lämbumist.</p>	
<p>3b</p> <p><b>Ravimi manustamine toitesondi kaudu:</b> väljutage lahus toitesondi vastavalt toitesondi tootja juhistele.</p>	
<p>4</p> <p>Lisage tühja mõõtekorki ligikaudu 5 ml vett ja segage roostevabast terasest teelusika varrega, et jäägid tuleksid lahti (mõõtekorgis on tablettijääke, mida võib olla raske märgata).</p>	
<p>5</p> <p>Tõmmake kogu lahus mõõtekorgist süstlasse, mis sobib manustamiseks toitesondiga või suu kaudu.</p>	
<p>6</p> <p>Väljutage lahus toitesondi või vastu põse sisepinda.</p>	
<p>7</p> <p>Täisannuse manustamiseks korrake samme 4...6 kokku kolm korda.</p>	

8

Puhastamise juhised, vaata "OSA C".

## OSA C PUHASTAMINE

### Mõõtekork

- Loputage mõõtekorki veega vahetult pärast annustamist. Ärge kasutage kuuma vett, sest see võib mõõtekorgi kuju muuta.
- Raputage maha liigne vesi, seejärel pühkige see puhta paberkäterätiga kuivaks.
- Hoidke mõõtekorki alati köögitarvikutest eraldi, et vältida ristsaastumist.
- Kui teie mõlemad mõõtekorgid määruvad ja neid ei ole võimalik ainult veega puhastada, pöörduge uue mõõtekorgi saamiseks apteekri poole.

### Teelusikas

- Loputage teelusikat puhtas vees, seejärel peske sooja seebiveega ja kuivatage puhta paberkäterätiga.

### Suusüstal

Pärast kasutamist puhastage suusüstal järgmiselt:

1. Täitke klaas sooja seebiveega.
2. Asetage suusüstal sooja seebiveega täidetud klaasi.
3. Tõmmake vesi suusüstlasse ja tühjendage see 4...5 korda järjest.
4. Eraldage kolb silindrist.
5. Loputage klaas, kolb ja silinder sooja kraanivee all.
6. Jätke kolb ja silinder kuni järgmise kasutuskorrali kuivale pinnale õhu kätte kuivama.

Mõõtekorki võib kasutada kuni 4 kuud pärast esmakordset kasutamist. 4 kuu möödudes visake mõõtekork olmejäätmete hulka.

## PUHASTAMINE MAHALOKSUMISE KORRAL

Kui Finlee lahus läheb maha, järgige alltoodud samme:

1. Pange käte kummikindad.
2. Koguge lahus kokku imava vahendiga, näiteks vee ja majapidamises kasutatava desinfitseeriva vahendi segus niisutatud paberkäterätiga.
3. Korrake puhastamist värselt niisutatud imava vahendiga vähemalt 3 korda, kuni koht on puhas.
4. Kuivatage koht paberkäterätiga.
5. Pange suletavasse kilekotti kõik ühekordselt kasutatavad vahendid, mida kasutasite koristamiseks.
6. Küsige apteekrilt, kuidas kilekott hävitada.
7. Peske käsi korralikult vee ja seebiga.