

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Finlee 10 mg dispergoituvat tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi dispergoituva tabletti sisältää dabrafenibimesilaattia määrän, joka vastaa 10 mg dabrafenibia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi dispergoituva tabletti sisältää < 0,00078 mg bentsyylialkoholia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Dispergoituva tabletti.

Valkoinen tai kellertävä, pyöreä, kaksoiskupera tabletti, jonka toiselle puolelle on kaiverrettu ”D” ja toiselle puolelle ”NVR”. Koko 6 mm.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Matala-asteinen gliooma

Finlee yhdistelmänä trametinibin kanssa on tarkoitettu sellaisten vähintään 1 vuoden ikäisten pediatristen potilaiden hoitoon, joilla on BRAF V600E -mutaatiopositiivinen matala-asteinen gliooma ja jotka tarvitsevat systeemistä hoitoa.

Korkea-asteinen gliooma

Finlee yhdistelmänä trametinibin kanssa on tarkoitettu sellaisten vähintään 1 vuoden ikäisten pediatristen potilaiden hoitoon, joilla on BRAF V600E -mutaatiopositiivinen korkea-asteinen gliooma ja jotka ovat aiemmin saaneet vähintään yhtä säde- ja/tai solunsalpaajahoidoa.

4.2 Annostus ja antotapa

Syövän hoitoon perehtyneen lääkärin on aloitettava Finlee-hoito ja valvottava sen toteuttamista.

Ennen Finlee-hoidon aloittamista BRAF V600E -mutaatio on vahvistettava kyseiseen käyttötarkoitukseen soveltuvalla CE-merkityllä *in vitro* -diagnostisella (IVD) lääkinnällisellä laitteella. Jos CE-merkittyä IVD-laitetta ei ole saatavilla, BRAF V600E -mutaatio on arvioitava vaihtoehtoisella validoidulla testillä.

Finlee-valmistetta käytetään yhdessä trametinibin (jauhe oraaliliuosta varten) kanssa. Trametinibin annostus, ks. kyseisen valmisteen valmisteyhteenveto.

Finlee-valmistetta ei saa korvata muilla dabrafenibivalmistemuodoilla, sillä bioekvivalenssia ei todettu (ks. kohta 5.2).

Annostus

Suosittelua kahdesti vuorokaudessa otettava Finlee-annos määräytyy potilaan painon perusteella (taulukko 1).

Taulukko 1 Painon mukainen annostus

Paino*	Suosittelua annos (mg dabrafenibia) kahdesti vuorokaudessa	Suosittelua annos (10 mg:n tablettien määrä) kahdesti vuorokaudessa
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

*Paino pyöristetään tarvittaessa lähimpään kilogrammaan.
Alle 8 kg painavien potilaiden suositusannosta ei ole määritetty.
Finlee-valmisteen kanssa yhdessä käytettävän trametinibihoidon annostusohjeet, ks. trametinibin (jauhe oraaliuudesta varten) valmisteyhteenvedon kohdat ”Annostus” ja ”Antotapa”.

Hoidon kesto

Finlee-hoitoa jatketaan, kunnes tauti etenee tai potilaalla ilmenee liiallista toksisuutta. Yli 18-vuotiaita glioomapotilaita koskevia tietoja on vain vähän, minkä vuoksi hoidon jatkamisen aikuisiällä on perustuttava lääkärin arvioon potilaan yksilöllisistä hyödyistä ja riskeistä.

Väliin jääneet tai myöhästyneet annokset

Jos Finlee-annos jää väliin, se otetaan vain, jos seuraavan annoksen suunniteltuun ajankohtaan on yli 6 tuntia aikaa. Jos potilas oksentaa Finlee-valmisteen ottamisen jälkeen, lisäannosta ei pidä ottaa ja seuraava annos otetaan seuraavana suunniteltuna ajankohtana.

Annoksen sovittaminen

Haittavaikutukset saattavat vaatia annoksen pienentämistä, hoidon keskeyttämistä tai hoidon lopettamista (ks. taulukot 2 ja 3).

Jos hoitoon liittyviä haittoja esiintyy, sekä dabrafenibin että trametinibin annosta on pienennettävä samanaikaisesti tai hoidot on keskeytettävä tai lopetettava. Poikkeustapaukset, joissa vain toisen valmisteen annoksen muuttaminen on tarpeen, on esitetty jäljempänä seuraavien haittojen yhteydessä: uveiitti, muut RAS-mutaatiopositiiviset syövät kuin ihosyöpä (liittyy ensisijaisesti dabrafenibiin), vasemman kammion ejektiofraktion pieneneminen, verkkokalvon laskimotukos, verkkokalvon pigmenttiepiteelin irtauma ja interstitiaalinen keuhkosairaus/pneumoniitti (liittyy ensisijaisesti trametinibiin).

Annoksen sovittamista tai hoidon keskeyttämistä ei suositella, jos potilaalle ilmaantuu haittavaikutuksena ihomaligniteetti (ks. kohta 4.4).

Taulukko 2 Annoksen sovittaminen haittavaikutuksen vaikeusasteen mukaan (kuumetta lukuun ottamatta)

Vaikeusaste (CTCAE)*	Suosittelun dabrafenibiannoksen sovittaminen
1. tai 2. aste (siedettävissä)	Hoitoa jatketaan ja potilaan tilaa seurataan kliinisen tilanteen mukaan.
2. aste (kestämätön) tai 3. aste	Hoito keskeytetään, kunnes vaikeusaste on laskenut tasolle 0–1. Hoitoa jatketaan yhtä annostasoa pienemmällä annoksella. Annostasosuositukset, ks. taulukko 3.
4. aste	Hoito lopetetaan pysyvästi tai keskeytetään, kunnes vaikeusaste on laskenut tasolle 0–1. Hoitoa jatketaan yhtä annostasoa pienemmällä annoksella. Annostasosuositukset, ks. taulukko 3.
*Kliinisten haittavaikutusten vaikeusaste on määritetty CTCAE-kriteerien (Common Terminology Criteria for Adverse Events) mukaan.	

Taulukko 3 Annostasosuositukset annoksen pienentämiseen haittavaikutuksen yhteydessä

Paino	Suositeltu annos (mg dabrafenibia) kahdesti vuorokaudessa	Pienennetty annos (10 mg:n tablettien määrä) kahdesti vuorokaudessa		
		1. pienennystaso	2. pienennystaso	3. pienennystaso
8–9 kg	20 mg	1	Ei mahdollinen	Ei mahdollinen
10–13 kg	30 mg	2	1	Ei mahdollinen
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
Finlee-hoito on lopetettava pysyvästi, jos potilas ei siedä 10 mg:n annosta kahdesti vuorokaudessa tai kolmen pienennyksen jälkeistä annosta.				

Kun potilaan haittavaikutukset on saatu tehokkaasti hallintaan, voidaan harkita annoksen nostamista uudelleen samojen annostasojen kautta kuin annosta pienennettäessä. Dabrafenibiannos ei saa ylittää taulukossa 1 esitettyä suositeltua annosta.

Annosmuutokset valikoitujen haittavaikutusten kohdalla

Kuume

Dabrafenibi- ja trametinibihoito on keskeytettävä, jos potilaan ruumiinlämpö on $\geq 38^{\circ}\text{C}$. Kuumeilun toistuessa hoito voidaan keskeyttää myös ensimmäisten kuumeen oireiden ilmaannuttua. Hoito kuumelääkkeillä, kuten ibuprofeenilla tai parasetamolilla on aloitettava. Oraalisten kortikosteroidien käyttöä on harkittava tapauksissa, joissa kuumelääkkeet ovat riittämättömiä. Potilaan infektiioireet ja -löydökset on arvioitava ja tarvittaessa hoidettava paikallisten hoitokäytäntöjen mukaan (ks. kohta 4.4). Hoito on aloitettava uudelleen, kun potilas on ollut oireeton vähintään 24 tunnin ajan joko (1) samalla annoksella tai (2) yhtä pienemmällä annoksella, jos kuume oli toistuvaa ja/tai siihen liittyi muita vaikeita oireita, kuten nestehukka, verenpaineen lasku tai munuaisten vajaatoiminta.

Annosmuutoksia koskevat poikkeukset (kun vain toisen valmisteeseen annosta pienennetään) valikoitujen haittavaikutusten osalta

Uveiitti

Annosta ei tarvitse muuttaa uveiitin takia, jos silmätulehdus saadaan pidettyä hallinnassa tehokkailla paikallishoidoilla. Jos uveiitti ei reagoi silmän paikalliseen hoitoon, dabrafenibihoito on tauotettava, kunnes silmätulehdus on parantunut, ja aloitettava uudelleen yhtä annostasoa pienemmällä annoksella. Trametinibin annosta ei tarvitse muuttaa yhdistelmähoidossa dabrafenibin kanssa (ks. kohta 4.4).

Muut RAS-mutaatiopositiiviset syövät kuin ihosyöpä

Hyötyjä ja riskejä on punnittava ennen dabrafenibihoidon jatkamista, jos potilaalla on muu RAS-mutaatiopositiivinen syöpä kuin ihosyöpä. Trametinibin annosta ei ole tarpeen muuttaa yhdistelmähoidossa dabrafenibin kanssa (ks. kohta 4.4).

Vasemman kammion ejektiofraktion (LVEF) pieneneminen / vasemman kammion toimintahäiriö

Jos potilaalla esiintyy > 10 %:n absoluuttinen vasemman kammion ejektiofraktion lasku lähtötasoon verrattuna ja ejektiofraktio alittaa hoitolaitoskohtaisen viitealueen alarajan, katso trametinibin annosmuutosohjeet trametinibin (jauhe oraaliliuosta varten) valmisteyhteenvedosta (kohta 4.2). Dabrafenibin annosta ei tarvitse muuttaa yhdistelmähoidossa trametinibin kanssa (ks. kohta 4.4).

Verkkokalvon laskimotukos ja verkkokalvon pigmenttiepiteelin irtauma

Jos potilas ilmoittaa uusista näköhäiriöistä, kuten keskeisen näön heikkenemisestä, näön hämärtymisestä tai näön menetyksestä, milloin tahansa dabrafenibin ja trametinibin yhdistelmähoidon aikana, katso trametinibin annosmuutosohjeet trametinibin (jauhe oraaliliuosta varten) valmisteyhteenvedosta (kohta 4.2). Dabrafenibin annosta ei tarvitse muuttaa yhdistelmähoidossa trametinibin kanssa vahvistetun verkkokalvon laskimotukoksen tai verkkokalvon pigmenttiepiteelin irtauman takia.

Interstitiaalinen keuhkosairaus/pneumoniitti

Jos dabrafenibia ja trametinibia yhdistelmähoitona saavalla potilaalla epäillään kliinisten tutkimusten aikana interstitiaalista keuhkosairautta tai pneumoniittia ja myös jos potilaalla on uusia tai eteneviä keuhko-oireita ja -löydöksiä, kuten yskää, hengenahdistusta, hypoksiaa, nestettä keuhkopussissa tai infiltraatteja, katso trametinibin annosmuutosohjeet trametinibin (jauhe oraaliliuosta varten) valmisteyhteenvedosta (kohta 4.2). Dabrafenibin annosta ei tarvitse muuttaa yhdistelmähoidossa trametinibin kanssa interstitiaalisen keuhkosairauden tai pneumoniitin takia.

Erityisryhmät

Maksan vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse sovittaa lievässä maksan vajaatoiminnassa. Keskivaikeasta tai vaikeasta maksan vajaatoiminnasta ei ole kliinistä tutkimustietoa, joten annoksen sovittamisen tarvetta ei voida arvioida (ks. kohta 5.2). Dabrafenibi ja sen metaboliitit poistuvat elimistöstä ensisijaisesti metaboloitumalla maksassa ja erittymällä sappeen, joten keskivaikea ja vaikea maksan vajaatoiminta voivat suurentaa lääkeainealtistusta. Dabrafenibin käytössä on noudatettava varovaisuutta keskivaikeassa tai vaikeassa maksan vajaatoiminnassa.

Munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse sovittaa lievässä tai keskivaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa. Vaikeasta munuaisten vajaatoiminnasta ei ole kliinistä tutkimustietoa, joten annoksen sovittamisen tarvetta ei voida arvioida (ks. kohta 5.2). Dabrafenibin käytössä on noudatettava varovaisuutta vaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa.

Pediatriset potilaat

Dabrafenibi-trametinibiyhdistelmähoidon turvallisuutta ja tehoa alle 1 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla. Eläinkokeissa, joissa dabrafenibia on annettu nuorille eläimille, on tullut esiin vaikutuksia, joita ei havaittu täysikasvuisilla eläimillä (ks. kohta 5.3). Pediatrisia potilaita koskevia pitkän aikavälin tietoja on toistaiseksi vain vähän.

Antotapa

Finlee on tarkoitettu otettavaksi suun kautta.

Finlee otetaan ilman ruokaa vähintään 1 tunti ennen ateriaa tai 2 tuntia aterian jälkeen (ks. kohta 5.2). Rintamaitoa ja/tai äidinmaidonkorviketta voidaan antaa tarpeen mukaan, jos potilas ei siedä paasto-olosuhteita.

On suositeltavaa, että Finlee-annokset otetaan joka päivä samaan aikaan noin 12 tunnin välein. Kerran vuorokaudessa otettava trametinibiannos on otettava samaan aikaan joka päivä joko Finlee-valmisteen aamuannoksen tai ilta-annoksen yhteydessä.

Jos potilas ei kykene nielemään ja hänellä on nenä-mahaletku, Finlee-tabletit voidaan antaa suspensionä letkun kautta.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet suspension valmistuksesta ja annosta.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Finlee on tarkoitettu käytettäväksi yhdessä trametinibin (jauhe oraaliliuosta varten) kanssa, koska dabrafenibi- ja trametinibimonoterapian tehoa koskevat tiedot ovat rajalliset BRAF V600 - mutaatiopositiivisen gliooman hoidossa. Trametinibin valmisteyhteenvetoon on perehdyttävä ennen hoidon aloittamista. Lisätiedot trametinibihoitoon liittyvistä varoituksista ja varotoimista, ks. trametinibin valmisteyhteenveto.

BRAF V600E -testaus

Dabrafenibin tehoa ja turvallisuutta ei ole varmistettu villityypin BRAF-geeniä ilmentävän gliooman hoidossa. Dabrafenibia ei pidä käyttää, jos potilaalla on villityypin BRAF-geeniä ilmentävä gliooma (ks. kohta 5.1).

Uudet maligniteetit

Uusia maligniteetteja (ihomaligniteetteja ja muita maligniteetteja) saattaa esiintyä, kun dabrafenibia käytetään yhdessä trametinibin kanssa.

Ihomaligniteetit

Dabrafenibin ja trametinibin yhdistelmällä hoidetuilla aikuispotilailla on todettu ihomaligniteetteja, kuten ihon okasolusyöpää (mukaan lukien keratoakantooma) ja uusia primaarimelanoomia (ks. kohta 4.8). Dermatologinen tutkimus tulisi tehdä ennen dabrafenibihoidon aloittamista ja kuukausittain hoidon aikana sekä kuuden kuukauden ajan hoidon jälkeen. Seuranta on jatkettava kuuden kuukauden ajan dabrafenibihoidon lopettamisen jälkeen tai kunnes aloitetaan jokin muu syöpälääkitys.

Epäilyttävät ihomuutokset on poistettava kirurgisesti. Hoitoa ei tarvitse muuttaa. Potilaita on kehoitettava ottamaan heti yhteys lääkäriin, jos uusia ihomuutoksia ilmaantuu.

Muut syöpäsairaudet kuin ihosyöpä

In vitro -tutkimuksissa on havaittu mitogeenien aktivoiman proteiinikinaasin (MAP-kinaasin) signaloinnin paradoksaalista aktivoitumista villityypin BRAF-geeniä ilmentävissä soluissa, joissa oli RAS-mutaatioita, kun solut altistettiin BRAF:n estäjille. Tämä voi lisätä muiden syöpien kuin ihosyöpien riskiä dabrafenibialistuksen yhteydessä (ks. kohta 4.8), kun potilaalla on RAS-mutaatioita. RAS-mutaatioihin liittyviä syöpäsairauksia on raportoitu aikuisilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa toisen BRAF:n estäjän käytön yhteydessä (kroonista myelomonosyyttistä leukemiaa ja muualla kuin iholla esiintyvää levyepiteelikarsinoomaa pään ja kaulan alueella) käytettäessä dabrafenibia yksinään (haiman adenokarsinooma, sappiteiden adenokarsinooma) sekä dabrafenibin ja trametinibin yhdistelmäkäytössä (kolorektaalisyöpä, haimasyöpä).

Dabrafenibihoidon hyötyjä ja riskejä on arvioitava ennen hoidon aloittamista potilailla, joilla on aiemmin ollut tai joilla parhaillaan on RAS-mutaatioihin liittyvä syöpä. Potilaat on seulottava piilevien, olemassa olevien maligniteettien varalta.

Kun dabrafenibihoito lopetetaan, muiden kuin ihon sekundaaristen/uusiutuvien pahanlaatuisten kasvaimien ilmaantumista on seurattava 6 kuukauden ajan tai kunnes toinen antineoplastinen hoito aloitetaan. Poikkeavat löydökset on hoidettava hoitokäytännön mukaisesti.

Verenvuoto

Dabrafenibin ja trametinibin yhdistelmää käyttävillä aikuisilla ja pediatriisilla potilailla on raportoitu verenvuototapahtumia (ks. kohta 4.8). Dabrafenibin ja trametinibin yhdistelmää käyttävillä aikuispotilailla on esiintynyt merkittäviä verenvuototapahtumia ja kuolemaan johtaneita verenvuotoja. Näiden tapahtumien mahdollisuutta ei ole varmistettu potilailla, joilla on alhainen trombosyyttiarvo (< 75 E9/l), sillä tällaiset potilaat suljettiin pois kliinisistä tutkimuksista. Samanaikainen antitromboottinen lääkitys tai antikoagulanttihoito saattaa suurentaa verenvuotoriskiä. Jos verenvuotoa esiintyy, potilasta on hoidettava kliinisen tilanteen mukaisesti.

Näön heikkeneminen

Dabrafenibin ja trametinibin yhdistelmää käyttävillä pediatriisilla potilailla on raportoitu silmäoireita, kuten uveiittia ja iridosykliittiä (ks. kohta 4.8). Joissakin tapauksissa oireiden alkamiseen on kulunut useita kuukausia. Kliinisissä tutkimuksissa silmäoireita, kuten uveiittia, iridosykliittiä ja iriittiä, on raportoitu aikuispotilailla, jotka ovat saaneet dabrafenibihoitoa. Mahdollisten silmäoireiden (kuten näön muutosten, valonarkuuden ja silmäkivun) esiintymistä on tarkkailtava rutiinimaisesti hoidon aikana.

Annoksen sovittaminen ei ole tarpeen, mikäli paikallishoidot ovat riittäviä hillitsemään silmätulehdusta. Mikäli silmän paikallishoidolla ei saada riittävää vastetta uveitin hoidossa, dabrafenibihoito keskeytetään, kunnes silmätulehdusoireet ovat hävinneet. Dabrafenibihoitoa voidaan tällöin jatkaa yhtä annostasoa pienemmällä annoksella. Trametinibin annosta ei tarvitse muuttaa yhdistelmähoidossa dabrafenibin kanssa uveiittidiagnoosin jälkeen.

Vogt-Koyanagi-Haradan oireyhtymään viittaavia biokulaarista panuveiittia tai biokulaarista iridosykliittiä on raportoitu dabrafenibia trametinibin kanssa yhdistelmähoitona saaneilla potilailla. Dabrafenibihoito on keskeytettävä, kunnes silmätulehdusoireet ovat hävinneet, ja harkittava silmälääkärin puoleen kääntymistä. Systeeminen kortikosteroidihoito voi olla tarpeen.

Verkkokalvon laskimotukoksia ja verkkokalvon pigmenttiepiteelin irtaumia saattaa esiintyä dabrafenibin ja trametinibin yhdistelmähoidossa. Ks. trametinibin (jauhe oraaliliuosta varten) valmisteyhteenveto (kohta 4.4). Dabrafenibin annosta ei tarvitse muuttaa yhdistelmähoidossa trametinibin kanssa verkkokalvon laskimotukos- tai verkkokalvon pigmenttiepiteelin irtaumadiagnoosin jälkeen.

Kuume

Kliinisissä dabrafenibitutkimuksissa aikuispotilailla ja pediatriisilla potilailla on ilmoitettu kuumetta (ks. kohta 4.8). Vakavia ei-infektioperäisiä kuumetapahtumia esiintyi (tällaisiksi tapahtumiksi todettiin kuume, johon liittyi voimakkaita vilunväristyksiä, nestehukkaa, verenpaineen laskua ja/tai prerenaalisen syyn aiheuttamaa akuuttia munuaisten vajaatoimintaa potilailla, joiden munuaiset olivat toimineet normaalisti lähtötilanteessa). Dabrafenibin ja trametinibin yhdistelmää saaneilla pediatriisilla potilailla mediaaniaika kuumeen ensimmäiseen ilmaantumiseen oli 1,5 kk. Dabrafenibin ja trametinibin yhdistelmää saaneista aikuispotilaista, joilla oli leikattavaksi soveltumaton tai metastasoitunut melanooma ja joille kehittyi kuume, noin puolella kuumeen ensimmäinen ilmaantuminen tapahtui ensimmäisen hoitokuukauden aikana ja noin kolmasosalla todettiin vähintään kolme kuumetapahtumaa. Potilaat, joilla vakavia ei-infektioperäisiä kuumetapahtumia esiintyi, reagoivat hyvin hoidon keskeyttämiseen ja/tai annoksen pienentämiseen ja tukihoitotoimenpiteisiin.

Dabrafenibi- ja trametinibihoito on keskeytettävä, jos potilaan ruumiinlämpö on $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (ks. kohta 5.1). Toistuvassa kuumeilussa hoito voidaan keskeyttää myös ensimmäisten kuumeen oireiden ilmaannuttua. Hoito kuumelääkkeillä, kuten ibuprofeenilla tai parasetamolilla, on aloitettava. Oraalisten kortikosteroidien käyttöä on harkittava tapauksissa, joissa kuumelääkkeet ovat riittämättömiä. Potilaan infektio-oireet ja -löydökset on arvioitava. Hoito voidaan aloittaa uudelleen kuumeen laskettua. Jos kuumeeseen liittyy muita vaikeita oireita tai löydöksiä, hoitoa on jatkettava pienemmällä annoksella kuumeen laskettua ja kun se on kliinisesti tarkoituksenmukaista (ks. kohta 4.2).

Vasemman kammion ejektiofraktion (LVEF) pieneneminen / vasemman kammion toimintahäiriö

Dabrafenibin ja trametinibin yhdistelmähoidon on todettu pienentävän vasemman kammion ejektiofraktiota sekä aikuisilla että pediatriisilla potilailla (ks. kohta 4.8). Pediatriisilla potilailla toteutetuissa kliinisissä tutkimuksissa mediaaniaika vasemman kammion ejektiofraktion ensimmäiseen pienenemiseen oli noin 1 kuukausi. Aikuispotilailla toteutetuissa kliinisissä tutkimuksissa mediaaniaika vasemman kammion toimintahäiriön ja sydämen vajaatoiminnan ensimmäiseen ilmaantumiseen ja vasemman kammion ejektiofraktion ensimmäiseen pienenemiseen oli 2–5 kuukautta.

Potilailla, jotka käyttivät dabrafenibia yhdessä trametinibin kanssa, on raportoitu yksittäisiä myokardiitista johtuvia akuutteja vaikeita vasemman kammion toimintahäiriöitä. Potilaat toipuivat täysin, kun hoito lopetettiin. Lääkäreiden pitää ottaa huomioon myokardiitin mahdollisuus potilailla, joille ilmaantuu uusia tai pahenevia sydämeen liittyviä löydöksiä tai oireita. Lisätiedot, ks. trametinibin (jauhe oraaliliuosta varten) valmisteyhteenveto (kohta 4.4). Dabrafenibin annosta ei tarvitse muuttaa yhdistelmähoidossa trametinibin kanssa.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoimintaa on todettu $\leq 1\%$:lla aikuispotilaista, joita on hoidettu dabrafenibilla yhdessä trametinibin kanssa. Aikuispotilailla todettuihin tapauksiin liittyi yleensä kuumetta ja nestehukkaa ja potilaat reagoivat hyvin hoidon keskeyttämiseen ja tavanomaisiin tukitoimenpiteisiin. Myös granulomatoottista nefriittiä on raportoitu aikuispotilailla. Potilaan seerumin kreatiniinia on säännöllisesti seurattava hoidon aikana. Jos kreatiniiniarvo nousee, potilaan kliininen tila saattaa vaatia hoidon keskeyttämistä. Dabrafenibia ei ole tutkittu munuaisten vajaatoiminnassa (kreatiniini $> 1,5 \times \text{ULN}$), joten varovaisuutta on noudatettava näillä potilailla (ks. kohta 5.2).

Maksaan liittyvät tapahtumat

Kliinisissä tutkimuksissa aikuisilla ja pediatriisilla potilailla on raportoitu maksaan kohdistuvia haittavaikutuksia, kun dabrafenibia on käytetty yhdessä trametinibin kanssa (ks. kohta 4.8). Potilaiden maksan toimintaa suositellaan seurattavan neljän viikon välein kuuden kuukauden ajan hoidon aloittamisen jälkeen. Maksa-arvojen seuranta voidaan jatkaa myös tämän jälkeen kliinisen tarpeen mukaan.

Verenpaineen muutokset

Kliinisissä tutkimuksissa dabrafenibin ja trametinibin yhdistelmää käyttäneillä potilailla on raportoitu sekä hypertensiota että hypotensiota (ks. kohta 4.8). Verenpaine on mitattava lähtötilanteessa, ja sitä on seurattava hoidon aikana. Hypertensiota on tarvittaessa hoidettava tavanomaisella hoidolla.

Interstitiaalinen keuhkosairaus/pneumoniitti

Kliinisissä tutkimuksissa aikuispotilailla on raportoitu interstitiaalista keuhkosairautta ja pneumoniittia, kun dabrafenibia on käytetty yhdessä trametinibin kanssa. Lisätiedot, ks. trametinibin (jauhe oraaliliuosta varten) valmisteyhteenveto.

Ihottuma

Kliinisissä tutkimuksissa on havaittu ihottumaa 49 %:lla pediatriasta potilaista, kun dabrafenibia on käytetty yhdessä trametinibin kanssa (ks. kohta 4.8). Suurimmassa osassa näistä tapauksista ihottuman vaikeusaste oli 1 tai 2, eikä se vaatinut hoidon keskeyttämistä eikä annoksen pienentämistä.

Vaikeat ihoon kohdistuvat haittavaikutukset

Dabrafenibin ja trametinibin yhdistelmähoidon aikana aikuispotilailla on ilmoitettu vaikeita ihoon kohdistuneita haittavaikutuksia, mukaan lukien Stevens–Johnsonin oireyhtymää ja DRESS-reaktioita (lääkereaktio, johon liittyy eosinofiliaa ja systeemisiä oireita), jotka voivat olla henkeä uhkaavia tai johtaa kuolemaan. Ennen hoidon aloitusta potilaille on kerrottava ihoreaktioiden oireista ja löydöksistä, ja heitä on seurattava niiden varalta tarkoin. Jos vaikeisiin ihoon kohdistuviin haittavaikutuksiin viittaavia oireita ja löydöksiä esiintyy, dabrafenibin ja trametinibin käyttö on lopetettava.

Rabdomyolyysi

Rabdomyolyysia on raportoitu aikuispotilailla, jotka ovat käyttäneet dabrafenibia yhdessä trametinibin kanssa. Rabdomyolyysin oireet ja löydökset vaativat asianmukaista kliinistä selvittelyä ja tarvittaessa hoitoa. Lisätiedot, ks. trametinibin (jauhe oraaliliuosta varten) valmisteyhteenveto.

Haimatulehdus

Kliinisissä tutkimuksissa dabrafenibin ja trametinibin yhdistelmällä hoidetuilla aikuisilla ja pediatriassa potilailla on raportoitu haimatulehdusta (ks. kohta 4.8). Selittämätön vatsakipu on tutkittava heti, ja seerumin amylaasi- ja lipaasiarvot on tarkistettava. Potilaan tilaa on seurattava tarkoin, kun hoito aloitetaan uudelleen haimatulehdusepisodin jälkeen.

Syvä laskimotukos/keuhkoembolia

Keuhkoembolioita tai syviä laskimotukoksia saattaa esiintyä. Jos potilaalla ilmenee keuhkoembolian tai syvän laskimotukoksen oireita, kuten hengenahdistusta, rintakipua tai käsivarren tai jalan turvotusta, hänen on hakeuduttava välittömästi lääkärin hoitoon. Hoito on lopetettava pysyvästi, jos potilaalla on henkeä uhkaava keuhkoembolia.

Ruoansulatuselimistö

Dabrafenibin ja trametinibin yhdistelmällä hoidetuilla pediatriassa potilailla on raportoitu koliittia ja enterokoliittia (ks. kohta 4.8). Koliittia ja ruoansulatuskanavan perforaatioita (myös kuolemaan johtaneita tapauksia) on raportoitu dabrafenibia yhdessä trametinibin kanssa käyttäneillä aikuispotilailla. Lisätiedot, ks. trametinibin (jauhe oraaliliuosta varten) valmisteyhteenveto.

Sarkoidoosi

Dabrafenibin ja trametinibin yhdistelmällä hoidetuilla aikuispotilailla on ilmoitettu sarkoidoositapauksia. Haittavaikutukset ovat kohdistuneet pääasiassa ihoon, keuhkoihin, silmiin ja imusolmukkeisiin. Suurimmassa osassa tapauksia dabrafenibi- ja trametinibihoitoa jatkettiin. Sarkoidoosidiagnoosin yhteydessä on harkittava asianmukaista hoitoa.

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / Miesten hedelmällisyys

Naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, on annettava asianmukaista neuvontaa tehokkaista ehkäisymenetelmistä ennen hoidon aloittamista. Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja 2 viikkoa dabrafenibihoidon päättymisen jälkeen ja 16 viikkoa trametinibihoidon päättymisen jälkeen. Dabrafenibia yhdessä trametinibin kanssa käyttäville miespotilaille on kerrottava mahdollisesta siittiötuotannon vähenemisestä, joka voi olla pysyvää (ks. kohta 4.6).

Hemofagosyyttinen lymfohistiosytoosi

Myyntiluvan myöntämisen jälkeen dabrafenibia ja trametinibia yhdistelmähoitona saavilla aikuispotilailla on havaittu hemofagosyyttista lymfohistiosytoosia (HLH). Käytettäessä dabrafenibia yhdessä trametinibin kanssa on noudatettava varovaisuutta. Jos potilaalla on vahvistettu HLH, on lopetettava dabrafenibin ja trametinibin yhdistelmähoidon antaminen ja aloitettava HLH:n hoito.

Tuumorilyysioireyhtymä

Dabrafenibin ja trametinibin yhdistelmähoidon käyttöön on liittynyt tuumorilyysioireyhtymää, joka voi johtaa kuolemaan (ks. kohta 4.8). Tuumorilyysioireyhtymän riskitekijöitä ovat suuri kasvaintaakka, olemassa oleva krooninen munuaisten vajaatoiminta, oliguria, nestehukka, hypotensio ja hapan virtsa. Potilaita, joilla on tuumorilyysioireyhtymän riskitekijöitä, on seurattava huolellisesti ja profylaktista nesteytystä on harkittava. Tuumorilyysioireyhtymä on hoidettava viipymättä kliinisen tarpeen mukaan.

Muiden lääkkeiden vaikutukset dabrafenibiin

Dabrafenibi on CYP2C8:n ja CYP3A4:n substraatti. Näiden entsyymien voimakkaiden induktoreiden käyttöä on vältettävä, mikäli mahdollista, sillä ne voivat heikentää dabrafenibin tehoa (ks. kohta 4.5).

Dabrafenibin vaikutukset muihin lääkkeisiin

Dabrafenibi on metaboloivien entsyymien induktori, mikä saattaa heikentää monien yleisesti käytettyjen lääkeaineiden tehoa (ks. esimerkkejä kohdasta 4.5). Siksi on välttämätöntä tehdä lääkitysarvio dabrafenibihoitoa aloitettaessa. Dabrafenibin yhteiskäyttöä on yleensä syytä välttää sellaisten lääkeaineiden kanssa, jotka ovat tiettyjen metaboloivien entsyymien tai kuljetusproteiinien (ks. kohta 4.5) herkkiä substraatteja, ellei tehon seuranta ja annoksen sovittaminen ole mahdollista.

Dabrafenibin anto samanaikaisesti varfariinin kanssa vähentää altistumista varfariinille. Varovaisuutta on syytä noudattaa ja ylimääräisiä INR (International Normalised Ratio) -määrityksiä suositellaan, kun dabrafenibia käytetään samanaikaisesti varfariinin kanssa ja kun dabrafenibihoito lopetetaan (ks. kohta 4.5).

Dabrafenibin anto samanaikaisesti digoksiinin kanssa saattaa vähentää altistumista digoksiinille. Varovaisuutta on noudatettava ja digoksiinin lisäseurantaa suositellaan, kun digoksiinia (kuljetussubstraatti) käytetään samanaikaisesti dabrafenibin kanssa ja kun dabrafenibihoito lopetetaan (ks. kohta 4.5).

Apuaineet

Kalium

Tämä lääkevalmiste sisältää kaliumia alle 1 mmol (39 mg) per enimmäisvuorokausiannos, eli sen voidaan sanoa olevan ”kaliumiton”.

Bentsyylialkoholi

Tämä lääkevalmiste sisältää < 0,00078 mg bentsyylialkoholia per dispergoituva tabletti.

Bentsyylialkoholi saattaa aiheuttaa allergisia reaktioita.

Alle 3-vuotiaita potilaita on seurattava hengitystieoireiden varalta.

Potilaille, jotka ovat raskaana tai voivat tulla raskaaksi, on kerrottava apuaine bentsyylialkoholin aiheuttamasta mahdollisesta riskistä sikiölle; bentsyylialkoholi voi ajan mittaan kertyä elimistöön ja aiheuttaa metabolisen asidoosin.

Dispergoituvia dabrafenibitabletteja on käytettävä varoen potilaille, joilla on maksan tai munuaisten vajaatoiminta, sillä bentsyylialkoholi voi ajan mittaan kertyä elimistöön ja aiheuttaa metabolisen asidoosin.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

Muiden lääkkeiden vaikutus dabrafenibiin

Dabrafenibi on metaboloivien CYP2C8- ja CYP3A4-entsyymien substraatti, ja sen aktiiviset metaboliitit, hydroksidabrafenibi ja desmetyylidabrafenibi, ovat CYP3A4-entsyymin substraatteja. Siksi lääkeaineet, jotka ovat CYP2C8:n tai CYP3A4:n voimakkaita estäjiä, todennäköisesti suurentavat dabrafenibipitoisuuksia, ja näiden entsyymien voimakkaat induktorit puolestaan pienentävät dabrafenibipitoisuutta. Dabrafenibihoidon aikana on harkittava vaihtoehtoisten lääkkeiden käyttöä, mikäli mahdollista. Dabrafenibin käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos voimakkaita estäjiä (esim. ketokonatsolia, gemfibrotsiilia, nefatsodonia, klaritromysiiniä, ritonaviiria, sakinaviiria, telitromysiiniä, itraconatsolia, vorikonatsolia, posakonatsolia, atatsanaviiria) annetaan dabrafenibihoidon aikana. Dabrafenibin ja CYP2C8:n tai CYP3A4:n voimakkaiden induktoreiden (esim. rifampisiinin, fenytoiinin, karbamatsepiinin, fenobarbitaalin tai mäkikuisman [*Hypericum perforatum*]) yhteiskäyttöä on vältettävä.

Ketokonatsoli (CYP3A4:n estäjä) 400 mg kerran päivässä annettuna samanaikaisesti dabrafenibin kanssa suurensi dabrafenibin AUC-arvoa 71 % ja $C_{\max}$ -arvoa 33 %, kun dabrafenibin annostus oli 75 mg kahdesti päivässä, verrattuna tilanteeseen, kun dabrafenibia annettiin yksinään. Näiden lääkkeiden samanaikainen anto suurensi hydroksidabrafenibin AUC-arvoa 82 % ja desmetyylidabrafenibin AUC-arvoa 68 %. Karboksidabrafenibin AUC-arvo pieneni 16 %.

Gemfibrotsiili (CYP2C8:n estäjä) 600 mg kahdesti päivässä annettuna dabrafenibin kanssa suurensi dabrafenibin AUC-arvoa 47 %, kun dabrafenibin annostus oli 75 mg kahdesti päivässä, verrattuna tilanteeseen, kun dabrafenibia annettiin yksinään. Dabrafenibin $C_{\max}$ -arvo ei muuttunut samanaikaisessa annossa. Altistuminen dabrafenibin metaboliiteille ei muuttunut kliinisesti merkittävästi (≤ 13 %) gemfibrotsiilin vaikutuksesta.

Rifampisiini (CYP3A4:n/CYP2C8:n induktori) 600 mg kerran päivässä annettuna yhdessä dabrafenibin 150 mg kahdesti päivässä kanssa aiheutti toistuvasti annetun dabrafenibin $C_{\max}$ -arvon (27 %) ja AUC-arvon (34 %) alenemisen. Hydroksidabrafenibin kohdalla ei havaittu merkittävää muutosta AUC-arvossa. Karboksidabrafenibin kohdalla AUC-arvo suureni 73 % ja desmetyylidabrafenibin kohdalla AUC-arvo aleni 30 %.

Toistuvasti annettu dabrafenibi 150 mg kahdesti päivässä yhteiskäytössä pH-arvoa nostavan rabepratsolin 40 mg kerran päivässä kanssa aiheutti 3 %:n suurenemisen AUC-arvossa ja 12 %:n alenemisen dabrafenibin $C_{\max}$ -arvossa. Näiden muutosten dabrafenibin AUC- ja $C_{\max}$ -arvoissa ei katsota olevan kliinisesti merkittäviä. Lääkevalmisteiden, jotka muuttavat pH-arvoa ruoansulatuskanavan ylemmässä osassa (esim. protonipumpun estäjät, H_2 -reseptorisalpaajat, antasidit), ei odoteta vähentävän dabrafenibin hyötyosuutta.

Dabrafenibin vaikutus muihin lääkkeisiin

Dabrafenibi on entsyymi-induktori, ja se lisää lääkeaineita metaboloivien entsyymien, kuten CYP3A4:n, CYP2C-entsyymien ja CYP2B6:n, ja mahdollisesti myös kuljetusproteiinien synteesiä. Tämä pienentää näiden entsyymien metaboloimien lääkeaineiden pitoisuuksia plasmassa ja saattaa vaikuttaa myös joihinkin kuljetusproteiinien kuljettamiin lääkeaineisiin. Plasman pitoisuuksien pieneneminen voi heikentää näiden lääkeaineiden tehoa tai tehdä ne tehottomiksi. Näiden lääkeaineiden aktiivisten metaboliittien muodostuminen saattaa myös lisääntyä. Mahdollisia indusoituvia entsyymejä ovat CYP3A maksassa ja suolistossa, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ja UGT:t (glukuronidien konjugaatiosta vastaavat entsyymit). Kuljetusproteiini P-gp ja myös muut kuljetusproteiinit, kuten MRP-2, saattavat indusoida. Rosuvastatiinilla tehdyn kliinisen tutkimuksen havaintojen perusteella OATP1B1/1B3- ja BCRP-kuljetusproteiinien indusoituminen ei ole todennäköistä.

Dabrafenibi lisäsi CYP2B6- ja CYP3A4-entsyymien määrää annoksesta riippuvasti *in vitro*. Kliinisessä lääkeaineiden yhteisvaikutustutkimuksessa suun kautta otetun midatsolaamin (CYP3A4:n substraatti) $C_{\max}$ -arvo pieneni 47 % ja AUC-arvo 65 %, kun sitä annettiin samanaikaisesti toistuvien dabrafenibiannosten kanssa.

Dabrafenibi yhdessä varfariinin kanssa pienensi S-varfariinin AUC-arvoa 37 % ja R-varfariinin AUC-arvoa 33 % verrattuna tilanteeseen, kun varfariinia annettiin yksinään. S-varfariinin $C_{\max}$ -arvo suureni 18 % ja R-varfariinin $C_{\max}$ -arvo suureni 19 %.

Yhteisvaikutukset monien metaboloitumalla tai aktiivisen kuljetuksen kautta eliminoituvien lääkeaineiden kanssa ovat todennäköisiä. Näiden lääkkeiden käyttöä on vältettävä tai niiden käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos niiden terapeuttinen teho on potilaalle erittäin tärkeää eikä annoksen sovittamista ole helppo toteuttaa tehoa ja plasman lääkeainepitoisuuksia seuraamalla. Parasetamoliin liittyvien maksavaurioiden riskin epäillään suurenevan, jos potilaat saavat samanaikaisesti entsyymi-induktoreita.

Yhteisvaikutuksia voi todennäköisesti esiintyä hyvin monien lääkeaineiden kanssa, mutta niiden voimakkuus vaihtelee. Lääkeaineryhmiä, joihin dabrafenibi voi vaikuttaa, ovat muun muassa:

- Analgeetit (esim. fentanyl, metadoni)
- Antibiootit (esim. klaritromysiini, doksisykliini)
- Syöpälääkkeet (esim. kabatsitakseli)
- Antikoagulantit (esim. asenokumaroli, varfariini, ks. kohta 4.4)
- Epilepsialääkkeet (esim. karbamatsepiini, fenytoiini, primidoni, valproiinihappo)
- Psykoosilääkkeet (esim. haloperidoli)
- Kalsiumkanavan salpaajat (esim. diltiatseemi, felodipiini, nikardipiini, nifedipiini, verapamiili)
- Sydänglykosidit (esim. digoksiini, ks. kohta 4.4)
- Kortikosteroidit (esim. deksametasoni, metyyliprednisoloni)
- HIV-lääkkeet (esim. amprenaviiri, atatsanaviiri, darunaviiri, delavirdiini, efavirensi, fosamprenaviiri, indinaviiri, lopinaviiri, nelfinaviiri, sakinaviiri, tipranaviiri)
- Hormonaaliset ehkäisyvalmisteet (ks. kohta 4.6)
- Rauhoittavat lääkkeet (esim. diatsepaami, midatsolaami, tsolpideemi)
- Immunosuppressantit (esim. siklosporiini, takrolimuusi, sirolimuusi)
- CYP3A4-entsyymin välityksellä metaboloituvat statiinit (esim. atorvastatiini, simvastatiini).

Induktio alkaa todennäköisesti, kun dabrafenibia on annettu toistuvina annoksina 3 vuorokauden ajan. Dabrafenibihoidon lopettamisen jälkeen induktiovaikutus häviää vähitellen, jolloin CYP3A4:n, CYP2B6:n, CYP2C8:n, CYP2C9:n ja CYP2C19:n, UDP-glukuronosyyli transferaasin (UGT) ja kuljetusproteiinien herkkien substraattien (esim. P-gp ja MRP-2) pitoisuudet saattavat suurentua. Potilaiden tilaa on seurattava haittavaikutusten varalta, ja näiden lääkeaineiden annosta voidaan joutua sovittamaan.

Dabrafenibi on vaikutusmekanisminsa perusteella CYP3A4:n estäjä *in vitro*. Ensimmäisinä hoitopäivinä saatetaan sen vuoksi havaita ohimenevä CYP3A4:n toiminnan estyminen.

Dabrafenibin vaikutukset muiden aineiden kuljetusjärjestelmiin

Dabrafenibi on ihmisen orgaanisten anionien kuljettajapolypeptidien (OATP) 1B1 (OATP1B1), OATP1B3 ja BCRP estäjä *in vitro*. Kun aikuispotilaille annettiin kerta-annos rosuvastatiinia (kuljettajapolypeptidien OATP1B1, OATP1B3 ja BCRP substraatti) samanaikaisesti toistuvien dabrafenibiannosten kanssa, nousi rosuvastatiinin $C_{\max}$ -arvo 2,6-kertaiseksi, kun taas AUC-arvo muuttui vain minimaalisesti (7 %:n nousu). Rosuvastatiinin $C_{\max}$ -arvon nousulla ei todennäköisesti ole kliinistä merkitystä.

Ks. lisäksi ohjeet trametinibin yhteisvaikutuksista muiden lääkevalmisteiden kanssa trametinibin (jauhe oraaliliuosta varten) valmisteyhteenvedon kohdista 4.4 ja 4.5.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / Raskauden ehkäisy naisilla

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja 2 viikkoa dabrafenibihoidon päättymisen jälkeen ja 16 viikkoa trametinibihoidon päättymisen jälkeen.

Dabrafenibi saattaa heikentää suun kautta tai systeemisesti otettujen hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden tehoa, joten tehokasta vaihtoehtoista ehkäisymenetelmää, kuten estemenetelmää, on käytettävä (ks. kohta 4.5).

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja dabrafenibin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta ja alkion- ja sikiönkehitykseen kohdistuvia, myös epämuodostumia aiheuttavia, vaikutuksia (ks. kohta 5.3). Dabrafenibia ei pidä antaa raskaana oleville naisille, paitsi jos hoidon odotettu hyöty äidille on suurempi kuin mahdollinen sikiölle aiheutuva riski. Jos potilas tulee raskaaksi dabrafenibihoidon aikana, hänelle on kerrottava mahdollisesta sikiöön kohdistuvasta vaarasta. Ks. lisäksi trametinibia koskevat tiedot trametinibin (jauhe oraaliliuosta varten) valmisteyhteenvedosta (kohta 4.6).

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö dabrafenibi ihmisen rintamaitoon. Imetettävään lapseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko dabrafenibihoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Ihmistä koskevia tietoja ei ole dabrafenibin käytöstä trametinibin kanssa. Dabrafenibi saattaa heikentää miehen ja naisen hedelmällisyyttä, sillä eläinkokeissa on havaittu urosten ja naaraiden sukupuolielimiin kohdistuvia vaikutuksia (ks. kohta 5.3). Dabrafenibia yhdessä trametinibin kanssa käyttäville miespotilaille on kerrottava mahdollisesta siittiötuotannon vähenemisestä, joka voi olla pysyvää. Ks. lisätietoja trametinibin (jauhe oraaliliuosta varten) valmisteyhteenvedosta.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Dabrafenibilla on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Potilaan kliininen tila ja dabrafenibin haittavaikutusprofiili on otettava huomioon, kun arvioidaan potilaan kykyä selviytyä harkintakykyä ja motorisia tai kognitiivisia taitoja vaativista tehtävistä. Potilaille on kerrottava, että mahdollinen väsymys, huimaus ja silmäoireet voivat vaikuttaa näihin toimintoihin.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuustiedoista

Kliinisissä tutkimuksissa dabrafenibin ja trametinibin yhdistelmällä hoidettujen pediatrien potilaiden yleisimmät haittavaikutukset (raportoitu ≥ 20 %:lla) olivat kuume (70 %), ihottuma (49 %), päänsärky (47 %), oksentelu (40 %), väsymys (36 %), ihon kuivuus (35 %), ripuli (34 %), verenvuoto (34 %), pahoinvointi (29 %), aknetyyppinen dermatiitti (29 %), vatsakipu (28 %), neutropenia (26 %), yskä (24 %) ja transaminaasiarvojen suureneminen (22 %). Yleisimmin raportoidut vaikeat (3. tai 4. asteen) haittavaikutukset olivat neutropenia (15 %), kuume (11 %), transaminaasiarvojen suureneminen (6 %) ja painonnousu (5 %). Pitkäaikaistietoja pediatrien potilaiden kasvusta ja luuston kypsymisestä on tällä hetkellä vain vähän (ks. kohta 5.3).

Turvallisuusprofiili pediatrialla potilailla oli laajalti yhdenmukainen aikuispotilailla aiemmin todetun turvallisuusprofiilin kanssa. Seuraavia haittavaikutuksia on toistaiseksi raportoitu vain aikuispotilailla, joita on hoidettu dabrafenibikapseleilla ja trametinibitableteilla: ihon okasolusyöpä, seborrooinen keratoosi, perifeerinen neuropatia (mukaan lukien sensorinen ja motorinen neuropatia), lymfedeema, suun kuivuus, aktiivinen keratoosi, munuaisten vajaatoiminta, sädehoidon toksisuuden vahvistuminen (yleisiä); melanooma, ihopolypit, sarkoidoosi, korioretinopatia, pneumoniitti, akuutti munuaisten vajaatoiminta, munuaistulehdus, sydämen vajaatoiminta, vasemman kammion toimintahäiriö, interstitiaalinen keuhkosairaus, raskasmyrkyisyys (melko harvinaisia); ruoansulatuskanavan perforaatio, hemofagositosisinen lymfositosisyösi (harvinaisia); tuumorilyysioireyhtymä, myokardiitti, Stevens–Johnsonin oireyhtymä, DRESS-reaktio (lääkerekio, johon liittyy eosinofiliaa ja systeemisiä oireita), tatuointeihin liittyvät ihoreaktiot (yleisyys tuntematon). Lisäksi aikuispotilailla on raportoitu Vogt-Koyanagi-Haradan oireyhtymään viittaavia biokulaarista panuveiittia tai biokulaarista iridosykliittiä.

Haittavaikutustaulukko

Dabrafenibin ja trametinibin yhdistelmän turvallisuutta on arvioitu 171 pediatrien potilaan yhdistetyssä turvallisuuspopulaatiossa, joka sisälsi potilaita kahdesta tutkimuksesta. Potilailla oli BRAF V600 -mutaatiopositiivisia pitkälle edenneitä kiinteitä kasvaimia. Tutkimukseenottohetkellä potilaista neljä (2,3 %) oli 1 – < 2-vuotiaita, 39 (22,8 %) oli 2 – < 6-vuotiaita, 54 (31,6 %) oli 6 – < 12-vuotiaita ja 74 (43,3 %) oli 12 – < 18-vuotiaita. Hoidon keskikesto oli 2,3 vuotta.

Haittavaikutukset (taulukko 4) on lueteltu alla MedDRA-elinjärjestelmäluokittain ja yleisyyden mukaan seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$) ja yleisyys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 4 Dabrafenibin ja trametinibin yhdistelmähoitoon liittyvät haittavaikutukset

Infektiot	
Hyvin yleinen	Kynnenvierustulehdus, nenänielutulehdus* ¹
Yleinen	Virtsatieinfektio, selluliitti
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)	
Hyvin yleinen	Ihon papillooma
Veri ja imukudos	
Hyvin yleinen	Neutropenia* ² , anemia, leukopenia*
Yleinen	Trombosytopenia*

Immuunijärjestelmä	
Yleinen	Yliherkkyys
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
Yleinen	Nestehukka, ruokahalun heikkeneminen
Hermosto	
Hyvin yleinen	Päänsärky, huimaus ^{*3}
Silmät	
Yleinen	Näön hämärtyminen, näköhäiriöt, uveitti ^{*4}
Melko harvinainen	Verkkokalvon irtauma, periorbitaalinen turvotus
Sydän	
Yleinen	Ejektiofraktion pieneneminen, bradykardia [*]
Melko harvinainen	Eteis-kammiokatkos ⁵
Verisuonisto	
Hyvin yleinen	Verenvuoto ^{*6}
Yleinen	Hypertensio, hypotensio
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Hyvin yleinen	Yskä [*]
Yleinen	Hengenahdistus
Ruoansulatuselimistö	
Hyvin yleinen	Vatsakipu [*] , ummetus, ripuli, pahoinvointi, oksentelu
Yleinen	Haimatulehdus, suutulehdus
Melko harvinainen	Koliitti [*]
Iho ja ihonalainen kudος	
Hyvin yleinen	Aknetyyppinen dermatiitti ^{*7} , ihon kuivuus ^{*8} , kutina, ihottuma ^{*9} , punoitus
Yleinen	Yleistynyt eksfoliatiivinen dermatiitti ^{*10} , hiustenlähtö, käsi-jalkaoireyhtymä, follikuliitti, ihomuutokset, pannikuliitti, hyperkeratoosi, valoherkkyys ^{*11}
Melko harvinainen	Akuutti kuumeinen neutrofiilinen dermatosi ¹² , ihon fissuurat, yöhikoilu, voimakas hikoilu
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Hyvin yleinen	Nivelkipu, raajakipu
Yleinen	Lihaskipu [*] , lihasspasmit ^{*13}
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Hyvin yleinen	Kuume [*] , väsymys ^{*14} , painonnousu
Yleinen	Limakalvotulehdus, kasvojen turvotus [*] , vilunväristykset, perifeerinen edeema, influenssankaltainen sairaus

Tutkimukset	
Hyvin yleinen	Transaminaasiarvojen suureneminen* ¹⁵
Yleinen	Hyponatremia, hypofosfatemia, hyperglykemia, veren AFOS-pitoisuuden suureneminen, GGT-arvon suureneminen, veren kreatiiniinipitoisuuden suureneminen

*Kuvaa yläkäsitetä, joka kattaa vähintään kaksi kliinisesti samankaltaiseksi katsottua MedDRA-haittavaikutustermiä.

- 1 nenänielutulehdus sisältää nielutulehduksen
- 2 neutropenia sisältää neutrofiiliarvon pienenemisen ja kuumeisen neutropenian
- 3 huimaus sisältää kiertohuimauksen
- 4 uveiitti sisältää iridosykliitin
- 5 eteis-kammiokatkos sisältää ensimmäisen asteen eteis-kammiokatkoksen
- 6 verenvuoto sisältää nenäverenvuodon, hematurian, kontuusion, hematooman, INR-arvon suurenemisen, peräaukon verenvuodon, kanyylikohdan verenvuodon, aivoverenvuodon, ekkymoosin, ekstraduraalihakematomian, ruoansulatuskanavan verenvuodon, hematoketsian, petekiat, toimenpiteen jälkeisen verenvuodon, peräsuolen verenvuodon, veren punasoluarvon pienenemisen, ruoansulatuskanavan yläosan verenvuodon, kohtuverenvuodon, runsaan kuukautisvuodon sekä purppuran
- 7 aknetyypinen dermatiitti sisältää aknen ja pustulaarisen aknen
- 8 ihon kuivuus sisältää kseroosin ja kseroderman
- 9 ihottuma sisältää makulopapulaarisen ihottuman, pustulaarisen ihottuman, punoittavan ihottuman, papulaarisen ihottuman ja makulaarisen ihottuman
- 10 yleistynyt eksfoliativinen dermatiitti sisältää ihon kesimisen ja eksfoliativisen dermatiitin
- 11 valoherkkyys sisältää valoherkkyysreaktion ja auringonpoltaman
- 12 akuuttia kuumeista neutrofiilistä dermatosia esiintyy myös dabrafenibimonoterapian (Tafinlar) haittavaikutuksena
- 13 lihasspasmit sisältää tuki- ja liikuntaelimestön jäykkyyden
- 14 väsymys sisältää huonovointisuuden ja astenian
- 15 transaminaasiarvojen suureneminen sisältää ASAT-arvon suurenemisen, ALAT-arvon suurenemisen ja hypertransaminasemian

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Painonnousu

Painonnousua on raportoitu ainoastaan pediatriassa potilailla. Painonnousua raportoitiin haittavaikutuksena 16 %:lla pediatriassa potilaista; 3. asteen tapauksia raportoitiin 5 %:lla potilaista, ja painonnousu johti hoidon lopettamiseen 0,6 %:lla potilaista. Mediaaniaika ensimmäiseen painonnousun raportointiin oli dabrafenibin ja trametinibin yhdistelmää saaneilla pediatriassa potilailla 3,5 kk. Potilaista 36 %:lla havaittiin lähtötilanteeseen verrattuna painonnousu, joka vastasi ≥ 2 :n iänmukaisen BMI (body mass index, painoindeksi) -persentiililuokan nousua.

Verenvuoto

Verenvuototapahtumia havaittiin 34 %:lla pediatriassa potilaista ja 3. asteen tapahtumia 1,2 %:lla potilaista. Yleisintä verenvuototapahtumaa (nenäverenvuoto) raportoitiin 18 %:lla pediatriassa potilaista. Mediaaniaika ensimmäisen verenvuototapahtuman ilmaantumiseen pediatriassa potilailla oli 2,6 kk. Dabrafenibia yhdessä trametinibin kanssa saaneilla aikuispotilailla on esiintynyt verenvuototapahtumia, joihin on kuulunut myös merkittäviä verenvuototapahtumia ja kuolemaan johtaneita verenvuotoja.

Samanaikainen antitromboottinen lääkitys tai antikoagulanttihoito saattaa suurentaa verenvuotoriskiä. Jos verenvuotoa esiintyy, potilasta hoidetaan kliinisen tilanteen mukaisesti (ks. kohta 4.4).

Vasemman kammion ejektiofraktion (LVEF) pieneneminen / vasemman kammion toimintahäiriö

Vasemman kammion ejektiofraktion pienenemistä on raportoitu 5,3 %:lla pediatriassa potilaista ja 3. asteen tapahtumia < 1 %:lla potilaista. Mediaaniaika vasemman kammion ejektiofraktion pienenemisen ensimmäiseen ilmaantumiseen oli noin 1 kk.

Dabrafenibin kliinisiin tutkimuksiin ei otettu mukaan potilaita, joiden LVEF oli tutkimuskeskuksen oman viitealueen alarajan alapuolella. Dabrafenibia on käytettävä trametinibin kanssa varoen potilailla, joilla on sairauksia, jotka voivat heikentää vasemman kammion toimintaa (ks. kohdat 4.2 ja 4.4). Ks. trametinibin (jauhe oraaliliuosta varten) valmisteyhteenvedo (kohta 4.4).

Kuume

Kliinisissä tutkimuksissa on ilmoitettu kuumetta, kun dabrafenibia on käytetty yhdessä trametinibin kanssa (ks. kohta 4.4). Kuumetta ilmoitettiin 70 %:lla pediatriasta potilaista ja 3. asteen tapahtumia 11 %:lla potilaista. Aikuisilla kuumepotilailla noin puolet kuumetapahtumista ilmaantui ensimmäisen hoitokuukauden aikana ja noin kolmasosalla tapahtumia oli vähintään kolme. Aikuisten yhdistetyssä turvallisuuspopulaatiossa 1 %:lla dabrafenibia ainoana hoitona saaneista potilaista esiintyi vakavia kuumetapahtumia, joihin ei liittynyt infektiota. Tällaisiksi tapahtumiksi todettiin kuume, johon liittyi voimakkaita vilunväristyksiä, nestehukkaa, verenpaineen laskua ja/tai prerenaalisen syyn aiheuttamaa akuuttia munuaisten vajaatoimintaa potilailla, joiden munuaiset olivat toimineet normaalisti lähtötilanteessa. Nämä vakavat kuumetapahtumat, joihin ei liittynyt infektiota, ilmaantuivat yleensä ensimmäisen hoitokuukauden aikana. Potilaat, joilla vakavia ei-infektioperäisiä kuumetapahtumia esiintyi, reagoivat hyvin hoidon keskeyttämiseen ja/tai annoksen pienentämiseen ja tukihoitotoimenpiteisiin (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Maksaan liittyvät tapahtumat

Aikuispotilailla ja pediatriassa potilailla toteutetuissa kliinisissä tutkimuksissa on raportoitu maksaan liittyviä haittavaikutuksia, kun dabrafenibia on käytetty yhdessä trametinibin kanssa. Pediatriassa turvallisuuspopulaatiossa ALAT-arvon suureneminen (raportoitiin 13 %:lla potilaista) ja ASAT-arvon suureneminen (raportoitiin 16 %:lla potilaista) olivat hyvin yleisiä tapahtumia (ks. kohta 4.4). Ks. lisätietoja trametinibin (jauhe oraaliliuosta varten) valmisteyhteenvedosta.

Verenpaineen muutokset

Hypertensiota raportoitiin 2,3 %:lla pediatriasta potilaista ja 3. asteen tapahtumia 1,2 %:lla potilaista. Mediaaniaika ensimmäisen hypertensiotapahtuman ilmaantumiseen pediatriassa potilailla oli 5,4 kk.

Hypotensiota raportoitiin 4,1 %:lla pediatriasta potilaista ja 3. asteen tapahtumia 2,3 %:lla potilaista. Mediaaniaika ensimmäisen hypotensiotapahtuman ilmaantumiseen pediatriassa potilailla oli 2,2 kk.

Verenpaine on mitattava hoitoa aloitettaessa, ja sitä on seurattava hoidon aikana, ja tarvittaessa hypertensio on pidettävä hallinnassa tavanomaisella hoidolla (ks. kohta 4.4).

Nivelkipu

Nivelkipua raportoitiin hyvin yleisesti dabrafenibin ja trametinibin yhdistelmän käytön yhteydessä yhdistetyissä aikuisten ja pediatrien potilaiden turvallisuuspopulaatioissa. Pediatriassa turvallisuuspopulaatiossa nivelkipua raportoitiin 13 %:lla pediatriasta potilaista; potilaista < 1 %:lla nivelkipu oli vaikeudeltaan 3. astetta. Aikuispotilaista 25 %:lla raportoitiin nivelkipua, mutta nivelkivun vaikeusasteluokka oli yleensä 1 tai 2, ja 3. asteen tapaukset olivat melko harvinaisia (< 1 %).

Hypofosfatemia

Hypofosfatemiaa on raportoitu yleisesti dabrafenibin ja trametinibin yhdistelmän käytön yhteydessä yhdistetyssä aikuisten turvallisuuspopulaatiossa 4 %:lla potilaista ja yhdistetyssä pediatriassa turvallisuuspopulaatiossa 5,8 %:lla potilaista. Huomioitavaa on, että 3. asteen tapahtumia esiintyi 1 %:lla aikuispotilaista. Pediatriassa potilailla esiintyi vain 1. ja 2. vaikeusasteluokan hypofosfatemiaa.

Haimatulehdus

Haimatulehdusta raportoitiin 1,2 %:lla pediatriasta potilaista; potilaista < 1 %:lla haimatulehdus oli vaikeudeltaan 3. astetta. Aikuisilla toteutetuissa kliinisissä tutkimuksissa esiintyi yksi haimatulehdustapahtuma metastasoitunutta melanoomaa sairastaneella potilaalla. Tämä haimatulehdus kehittyi ensimmäisenä dabrafenibin antopäivänä ja toistui, kun hoito aloitettiin uudelleen pienennetyllä annoksella. Selittämätön vatsakipu on tutkittava heti, ja seerumin amylaasi- ja lipaasiarvot on tarkistettava. Potilaan tilaa on seurattava tarkoin, kun hoito aloitetaan uudelleen haimatulehdusepisodin jälkeen (ks. kohta 4.4).

Ihon maligniteetit

Aikuisten yhdistetyssä turvallisuuspöytäkirjassa ihon okasolusyöpää esiintyi 2 %:lla dabrafenibia ja trametinibia yhdistelmähoitona saaneista potilaista ja mediaaniaika okasolusyövän ilmaantumiseen oli 18–31 viikkoa. Mediaaniaika ensimmäisen ihon okasolusyövän toteamiseen oli 223 vrk (vaihteluväli 56–510 vrk). Kaikki aikuispotilaat, joille kehittyi ihon okasolusyöpä tai uusi primaarimelanooma, jatkoivat hoitoa ilman annosmuutoksia (ks. kohta 4.4).

Muut syöpäsairaudet kuin ihosyöpä

MAP-kinaasisignaaloinnin aktivoituminen BRAF:n estäjille altistuneissa villityypin BRAF-soluissa voi lisätä muiden syöpien kuin ihosyövän riskiä, myös sellaisten, joissa esiintyy RAS-mutaatioita (ks. kohta 4.4). Muita syöpiä kuin ihosyöpää esiintyi < 1 %:lla dabrafenibin ja trametinibin yhdistelmähoitoa saaneista aikuisten yhdistetyn turvallisuuspöytäkirjan potilaista. Dabrafenibin ja trametinibin yhdistelmähoidon yhteydessä on esiintynyt RAS-välitteisiä syöpäsairauksia. Potilaiden tilaa on seurattava kliinisen tarpeen mukaan.

Munuaisten vajaatoiminta

Kuumeeseen liittyvän prerenaalisen atotemian aiheuttamaa munuaisten vajaatoimintaa tai granulomatoottista nefriittiä esiintyi aikuispotilailla melko harvoin. Dabrafenibia ei kuitenkaan ole tutkittu potilailla, joilla oli munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniini > 1,5 x viitearvojen yläraja). Tällaisissa tapauksissa on noudatettava varovaisuutta (ks. kohta 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Kliinisissä tutkimuksissa ei ole raportoitu akuutteja yliannostusoireita pediatriassa potilailla, jotka saivat dabrafenibia yhdessä trametinibin kanssa. Yliannostukseen ei ole spesifistä hoitoa. Yliannostustapauksissa on annettava asianmukaista tukihoitoa ja potilaan tilaa on seurattava tarpeen mukaan.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: antineoplastiset lääkkeaineet, proteiinkinaasin estäjät, B-Raf seriini-treoniinkinaasin (BRAF) estäjät, ATC-koodi: L01EC02

Vaikutusmekanismi

Dabrafenibi on RAF-kinaasien estäjä. BRAF:n onkogeeniset mutaatiot johtavat RAS/RAF/MEK/ERK-reitin konstitutiiviseen aktivaatioon. Yleisin BRAF-mutaatio on V600E, joka on tunnistettu 19 %:ssa lasten matala-asteisista gliomista ja noin 5 %:ssa lasten korkea-asteisista gliomista.

Käyttö yhdessä trametinibin kanssa

Trametinibi on reversiibeli, erittäin selektiivinen, mitogeenin aktivoiman solunulkoisen signaalin säätelykinaasi 1:n (MEK1:n) ja MEK2:n aktivaation ja kinaasiaktiivisuuden allosteerinen estäjä. MEK-proteiinit ovat ERK-kinaasin signaalintireitin osia. Ihmisen syövissä tämän reitin aktivoivat usein BRAF-proteiinin mutatoituneet muodot, jotka aktivoivat MEK-proteiineja. Trametinibi estää BRAF:n aiheuttaman MEK:n aktivoitumisen ja estää siten MEK-kinaasiaktiivisuutta.

Trametinibi ja dabrafenibi estävät siis kahta tämän reitin kinaasia (MEK ja RAF), ja tästä syystä yhdistelmä estää reittiä samanaikaisesti. Trametinibin ja dabrafenibin yhdistelmän on osoitettu rajoittavan kasvua BRAF V600 -mutaatiopositiivisissa syöpäsolulinjoissa *in vitro* ja viivästyttävän resistenssin kehittymistä *in vivo* BRAF V600 -mutaatiopositiivisissa ksenografeissa.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Biokemiallisissa analyyseissä saadut prekliiniset tiedot osoittivat, että dabrafenibi estää BRAF-kinaaseja, joissa on aktivoivia mutaatioita kodonissa 600 (taulukko 5).

Taulukko 5 Dabrafenibin eri RAF-kinaaseja estävä teho

Kinaasi	Estävä pitoisuus (IC ₅₀) (nM)
BRAF V600E	0,65
BRAF WT	3,2
CRAF WT	5,0

Kliininen teho ja turvallisuus

Pediatriset potilaat

Dabrafenibi-trametinibiyhdistelmähoidon kliinistä tehoa ja turvallisuutta

BRAF V600 -mutaatiopositiivista gliomaa sairastavilla 1 – < 18-vuotiailla pediatrisilla potilailla arvioitiin avoimessa, kliinisessä, vaiheen II monikeskustutkimuksessa (EudraCT 2015-004015-20). Potilaat, joilla oli matala-asteinen glioma (WHO:n vuoden 2016 luokituksen asteet 1 ja 2) ja jotka tarvitsivat systeemistä hoitoa, satunnaistettiin suhteessa 2:1 saamaan dabrafenibi-trametinibihoitoa tai karboplatiini-vinkristiinihoitoa. Potilaat, joilla oli uusiutunut tai hoitoon reagoimaton korkea-asteinen glioma (WHO:n vuoden 2016 luokituksen asteet 3 ja 4) otettiin yksihaaraiseen dabrafenibi-trametinibikohorttiin.

BRAF-mutaatiostatus todettiin prospektiivisesti paikallisella testillä; jos paikallista testausta ei ollut saatavilla, käytettiin keskuslaboratorion reaaliaikaista PCR-testiä (polymeraasiketjureaktiotesti). Lisäksi BRAF V600E -mutaatio vahvistettiin tutkimalla saatavilla olevat kasvainnäytteet retrospektiivisesti keskuslaboratoriossa.

Dabrafenibin ja trametinibin annostus kliinisessä tutkimuksessa riippui potilaan iästä ja painosta: suun kautta annetun dabrafenibin annostus oli < 12-vuotiaalle 2,625 mg/kg kahdesti vuorokaudessa ja 12 vuotta täyttäneille 2,25 mg/kg kahdesti vuorokaudessa, ja suun kautta annetun trametinibin annostus oli < 6-vuotiaalle 0,032 mg/kg kerran vuorokaudessa ja 6 vuotta täyttäneille 0,025 mg/kg kerran vuorokaudessa. Dabrafenibin enimmäisannokseksi asetettiin 150 mg kahdesti vuorokaudessa ja trametinibin enimmäisannokseksi 2 mg kerran vuorokaudessa. Karboplatiinin ja vinkristiinin annostus perustui ikään ja kehon pinta-alaan: karboplatiinin annostus oli 175 mg/m² ja vinkristiinin annostus 1,5 mg/m²; molemmat valmisteet annettiin infuusioina kerran viikossa. Karboplatiinilla ja vinkristiinillä toteutettiin ensin yksi 10 viikon induktiohoitojakso ja sen jälkeen kahdeksan 6 viikon ylläpitohoitojaksoa.

Ensisijainen tehon päätetapahtuma oli molemmissa kohorteissa kokonaisvasteprosentti (ORR; vahvistettujen täydellisten vasteiden [CR] ja osittaisten vasteiden [PR] summa). Vaste arvioitiin riippumattomasti, matala-asteisen gliooman kohortissa vuoden 2017 RANO-kriteerien perusteella ja korkea-asteisen gliooman kohortissa vuoden 2010 RANO-kriteerien perusteella. Ensisijainen analyysi toteutettiin, kun kummankin kohortin kaikki potilaat olivat saaneet hoitoa vähintään 32 viikon ajan. Lopullinen analyysi toteutettiin 2 vuotta tutkimukseenoton päättymisen jälkeen molemmissa kohorteissa.

Pediatristen potilaiden BRAF-mutaatiopositiivinen matala-asteinen gliooma (WHO:n luokituksen asteet 1 ja 2)

Matala-asteisen gliooman kohortissa 110 potilasta satunnaistettiin saamaan dabrafenibi-trametinibihoitoa (n = 73) tai karboplatiini-vinkristiinihoitoa (n = 37). Iän mediaani oli 9,5 vuotta; potilaista 34 (30,9 %) oli iältään 12 kk – < 6 vuotta, 36 (32,7 %) oli 6 – < 12 vuotta ja 40 (36,4 %) oli 12 – < 18 vuotta. 60 % potilaista oli naispuolisia. Suurimmalla osalla potilaista (80 %) oli ensidiagnoosin hetkellä 1. asteen gliooma. Yleisimmät kasvaintyyppit olivat pilosyyttinen astrozytoma (30,9 %), ganglioglioma (27,3 %) ja tarkemmin määrittelemätön matala-asteinen gliooma (18,2 %). Etäpesäkealueita oli 9 potilaalla (8,2 %). Aiempia leikkauksia raportoitiin 91 potilaalla (82,7 %); näistä potilaista 28:lla (25,5 %) viimeisin kirurginen toimenpide oli ollut resektio. Systeemisten kortikosteroidien käyttöä raportoitiin 44 potilaalla (41,5 %).

Ensisijaisen analyysin ajankohtana dabrafenibi-trametinibiryhmän kokonaisvasteprosentti parani tilastollisesti merkitsevästi verrattuna karboplatiini-vinkristiiniiniryhmään. Lisäksi myöhempi hierarkkinen testaus osoitti tilastollisesti merkitsevän paranemisen etenemisvapaan elossaolon (PFS) suhteen solunsalpaajahoitoon verrattuna (taulukko 6).

Ensisijaisen analyysin ajankohtana (kun kaikki potilaat olivat saaneet hoitoa vähintään 32 viikon ajan tai keskeyttäneet tutkimukseen osallistumisen) kokonaiselossaoloa (OS) koskevat tiedot olivat vielä epäkypsät (karboplatiini-vinkristiiniiniryhmässä raportoitiin yksi kuolema).

Taulukko 6 Riippumattomaan arviointiin perustuva vaste ja etenemisvapaa elossaolo G2201-avaintutkimuksessa (matala-asteisen gliooman kohortti, ensisijainen analyysi)

	Dabrafenibi + trametinibi (D + T) N = 73	Karboplatiini + vinkristiini (C + V) N = 37
Paras kokonaisvaste		
Täydellinen vaste (CR), n (%)	2 (2,7)	1 (2,7)
Osittainen vaste (PR), n (%)	32 (43,8)	3 (8,1)
Vakaa tauti (SD), n (%)	30 (41,1)	15 (40,5)
Etenevä tauti (PD), n (%)	8 (11,0)	12 (32,4)
Ei tiedossa, n (%)	1 (1,4)	6 (16,2) ¹
Kokonaisvasteprosentti (ORR)		
ORR (CR + PR), (95 %:n lv)	46,6 % (34,8–58,6 %)	10,8 % (3,0–25,4 %)
Vetosuhde (OR) ² , p-arvo	7,19 (2,3–22,4), p < 0,001	
Riskiero	35,8 % (20,6–51,0)	
Etenemisvapaa elossaolo (PFS)		
Mediaani (kk), (95 %:n lv)	20,1 (12,8 – ei arv.)	7,4 (3,6–11,8)
Riskitehyssuhde (95 %:n lv), p-arvo	0,31 (0,17–0,55), p < 0,001	

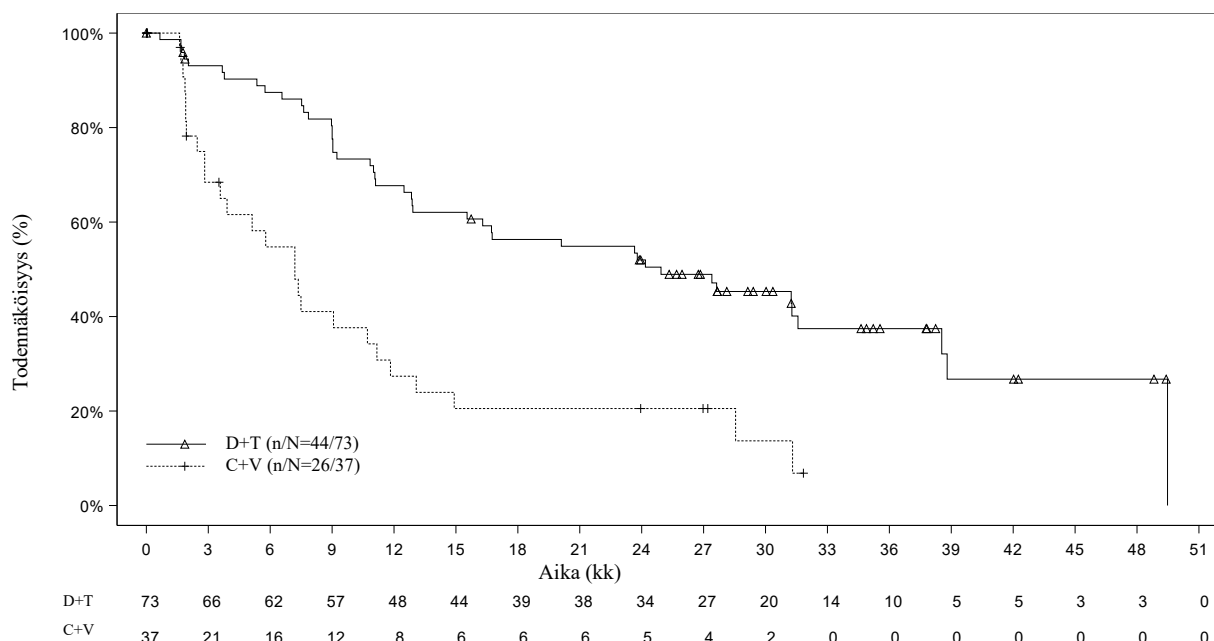
ei arv. = ei arvioitavissa.

¹ Neljä C + V -hoitoon satunnaistettua potilasta keskeytti tutkimukseen osallistumisen ennen hoidon aloittamista.

² Vetosuhde (D + T vs. C + V) ja 95 %:n lv on laskettu logistisella regressiolla hoidon ollessa ainoa kovariaatti (ts. vasteen havaitsemisen todennäköisyys D + T -ryhmässä vs. vasteen havaitsemisen todennäköisyys C + V -ryhmässä). Vetosuhde > 1 on D + T -hoidolle suotuisa.

Lopullisen analyysin ajankohtana (seurannan keston mediaani: 39,0 kk) riippumattomaan arviointiin perustuva kokonaisvasteprosentti oli 54,8 % D+T-ryhmässä ja 16,2 % C+V-ryhmässä vetosuhteen ollessa 6,26. Analyysi vahvisti myös, että etenemisvapaa elossaolo (PFS) parani solunsalpaajahoittoon verrattuna riippumattoman arvioinnin perusteella, ja taudin etenemisen / kuoleman riski pieneni arviolta 64 % (riskitehyssuhde 0,36). Etenemisvapaan elossaolon (PFS) mediaani oli D+T-ryhmässä 24,9 kk ja C+V-ryhmässä 7,2 kk. Kummassakaan ryhmässä ei raportoitu uusia kuolemantapauksia lopullisen analyysin ajankohtana.

Kuva 1 Riippumattomaan arviointiin perustuvaa etenemisvapaata elossaoloa G2201-avaintutkimuksessa kuvaavat Kaplan–Meier-käyrät (matala-asteisen gliooman kohortti, lopullinen analyysi)



Pediatristen potilaiden BRAF-mutaatiopositiivinen korkea-asteinen gliooma (WHO:n luokituksen asteet 3 ja 4)

Yksiaaraiseen korkea-asteisen gliooman kohorttiin otettiin 41 potilasta, joilla oli uusiutunut tai hoitoon reagoimaton korkea-asteinen gliooma. Potilaat saivat dabrafenibi-trametinibihoitoa. Iän mediaani oli 13,0 vuotta; potilaista 5 (12,2 %) oli iältään 12 kk – < 6 vuotta, 10 (24,4 %) oli 6 – < 12 vuotta ja 26 (63,4 %) oli 12 – < 18 vuotta. 56 % potilaista oli naispuolisia. Ensidiagnoosin hetkellä gliooma oli 20 potilaalla (48,8 %) histologista astetta 4; 13 potilaalla (31,7 %) astetta 3; neljällä potilaalla (9,8 %) astetta 2; kolmella potilaalla (7,3 %) astetta 1; yhdeltä potilaalta (2,4 %) puuttui tieto histologisesta asteesta. Yleisimmät kasvaintyyppit olivat glioblastoma multiforme (31,7 %), anaplastinen pleomorfinen ksantoastroosytooma (14,6 %), tarkemmin määrittelemätön korkea-asteinen gliooma (9,8 %) ja pleomorfinen ksantoastroosytooma (9,8 %). Aiempia leikkauksia raportoitiin 40 potilaalla (97,6 %); näistä potilaista 24:llä (58,5 %) viimeisin kirurginen toimenpide oli ollut resektio. Aiempi syövän solunsalpaajahoito raportoitiin 33 potilaalla (80,5 %). Aiempi sädehoito raportoitiin 37 potilaalla (90,2 %). Systeemisten kortikosteroidien käyttöä tutkimushoidon aikana raportoitiin 24 potilaalla (58,5 %).

Lopullisen analyysin ajankohtana (seuranta-ajan mediaani: 45,2 kk) riippumattomaan arviointiin perustuva kokonaisvasteprosentti oli 56,1 % (23/41; 95 %:n lv 39,7–71,5): täydellinen vaste saavutettiin 14 potilaalla (34,1 %) ja osittainen vaste 9 potilaalla (22,0 %). Vasteen keston mediaani oli 27,4 kk (95 %:n lv 9,2 – ei arvioitavissa).

5.2 Farmakokinetiikka

Dabrafenibin farmakokineettisiä ominaisuuksia on määritetty pääasiassa aikuispotilailla, jotka käyttivät kiinteää valmistemuotoa (kapseleita). Dabrafenibin farmakokinetiikkaa painon mukaan määritetyn kerta-annoksen tai toistuvien annosten jälkeen arvioitiin myös 243 pediatrisella potilaalla. Populaatiofarmakokineettisen analyysin potilaista 61 oli iältään 1 – < 6-vuotiaita, 77 oli 6 – < 12-vuotiaita ja 105 oli 12 – < 18-vuotiaita. Puhdistuma oli verrattavissa aikuisilla todettuun puhdistumaan. Painon todettiin olevan dabrafenibipuhdistuman merkittävä kovariaatti. Ikä ei ollut merkittävä lisäkovariaatti. Pediatristen potilaiden farmakokineettiset dabrafenibialtistukset suositelluilla painon mukaisilla annoksilla asettuivat aikuisilla havaittujen altistusten vaihteluvälille.

Imeytyminen

Dispergoituvista dabrafenibitableteista valmistettu suspensio imeytyi nopeasti: mediaaniaika plasman huippupitoisuuteen oli 1,5 tuntia annoksesta. Suun kautta annettujen dabrafenibikapseleiden absoluuttinen biologinen hyötyosuus oli keskimäärin 94,5 %. Suspension biologinen hyötyosuus on oletettavasti 20 % pienempi. Kapselimuotoista valmistetta käyttäneillä aikuispotilailla havaittiin toistuvien annosten aikana altistuksen pienenemistä, mikä johtui todennäköisesti siitä, että lääkeaine indusoi omaa metaboliaansa. Kumuloitumissuhde eli 18. päivän ja 1. päivän AUC-arvojen suhde oli 0,73 (keskiarvo).

Dabrafenibialtistus ($C_{\max}$ ja AUC) suureni suorassa suhteessa annokseen 12–300 mg:n kerta-annosten jälkeen, mutta kaksi kertaa vuorokaudessa annettujen toistuvien annosten jälkeen altistus suureni vähemmän kuin suhteessa annokseen.

Pediatrisessa avaintutkimuksessa vakaan tilan $C_{\max}$ -arvon geometrinen keskiarvo (%CV) oli matala-asteisen gliooman kohortissa 1 330 ng/ml (93,5 %) ja korkea-asteisen gliooman kohortissa 1 520 ng/ml (65,9 %). Vakaan tilan AUC_{tau} -arvon geometrinen keskiarvo (%CV) oli matala-asteisen gliooman kohortissa 4 910 ng*h/ml (54,0 %) ja korkea-asteisen gliooman kohortissa 4 300 ng*h/ml (44,7 %).

Ruoan vaikutus

Terveillä aikuisilla vapaaehtoisilla tehdyissä tutkimuksissa dispergoituvista tableteista valmistetun suspension (150 mg kerta-annos) annostelu vähärasvaisen ja vähäkalorisen aterian kanssa pienensi dabrafenibin biologista hyötyosuutta ($C_{\max}$ -arvo pieneni 35 % ja AUC-arvo 29 %) ja hidasti dabrafenibin imeytymistä verrattuna annosteluun paasto-olosuhteissa.

Jakautuminen

Dabrafenibi sitoutuu ihmisen plasman proteiineihin ja sitoutumisaste on 99,7 %. Vakaan tilan aikainen jakautumistilavuus laskimoon annetun mikroannoksen jälkeen oli aikuisilla 46 litraa.

Biotransformaatio

Dabrafenibi metaboloituu pääasiassa CYP2C8:n ja CYP3A4:n välityksellä hydroksidabrafenibiksi, joka hapettuu edelleen CYP3A4:n välityksellä karboksidabrafenibiksi. Karboksidabrafenibi voi dekarboksyloitua muiden kuin entsyymattisten prosessien kautta desmetyylidabrafenibiksi. Karboksidabrafenibi erittyy sappeen ja virtsaan. Desmetyylidabrafenibia saattaa muodostua myös suolistossa ja se voi imeytyä takaisin. Desmetyylidabrafenibi metaboloituu CYP3A4:n välityksellä oksidatiivisiksi metaboliiteiksi. Hydroksidabrafenibin terminaalinen puoliintumisaika vastaa lähtöaineen puoliintumisaikaa, joka on 10 tuntia, mutta karboksi- ja desmetyylimetaboliittien puoliintumisajat olivat pitempiä (21–22 tuntia). Pediatrisilla potilailla keskimääräinen metaboliitin ja kanta-aineen AUC-arvojen suhdetta kuvaava arvo (%CV) oli kapselien tai dispergoituvista tableteista valmistetun suspension toistuvan annon jälkeen hydroksidabrafenibilla 0,64 (28 %), karboksidabrafenibilla 15,6 (49 %) ja desmetyylidabrafenibilla 0,69 (62 %). Altistuksen, suhteellisen voimakkuuden ja farmakokineettisten ominaisuuksien perusteella sekä hydroksi- että desmetyylidabrafenibi myötävaikuttavat todennäköisesti dabrafenibin kliiniseen tehoon, mutta karboksidabrafenibilla ei todennäköisesti ole merkittävää vaikutusta.

Eliminaatio

Dabrafenibin terminaalinen puoliintumisaika laskimoon annetun yksittäisen mikroannoksen jälkeen oli aikuispotilailla 2,6 tuntia. Dabrafenibin suun kautta dispergoituvina tabletteina otetun kerta-annoksen terminaalinen puoliintumisaika oli 11,5 tuntia (CV 67,7 %) terveillä aikuisilla vapaaehtoisilla tehdyssä tutkimuksessa. Pediatrisilla potilailla (mediaanipaino 38,7 kg) dabrafenibin näennäinen puhdistuma oli 11,8 l/h (CV 49 %).

Dabrafenibi eliminoituu suun kautta otetun annoksen jälkeen pääasiassa metaboloitumalla CYP3A4- ja CYP2C8-entsyymien välityksellä. Dabrafenibista peräisin oleva materiaali erittyi pääasiassa ulosteeseen. 71 % suun kautta otetusta annoksesta erittyi ulosteeseen ja 23 % annoksesta erittyi ainoastaan metaboliitteina virtsaan.

Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa

Muiden lääkevalmisteiden vaikutus dabrafenibiin

Dabrafenibi on ihmisen P-glykoproteiinin (P-gp:n) ja ihmisen BCRP:n substraatti *in vitro*. Näillä kuljetusproteiineilla on hyvin vähäinen vaikutus suun kautta otetun dabrafenibin hyötyosuuteen ja eliminoitumiseen, ja kliinisesti merkittävien yhteisvaikutusten riski P-gp:n tai BCRP:n estäjien kanssa on vähäinen. Dabrafenibin tai sen kolmen päämetaboliitin ei osoitettu olevan P-gp:n estäjiä *in vitro*.

Dabrafenibin vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

Vaikka dabrafenibi ja sen metaboliitit hydroksidabrafenibi, karboksidabrafenibi ja desmetyylidabrafenibi olivat ihmisen orgaanisten anionien kuljettajien (OAT) 1 ja OAT3 estäjiä *in vitro* ja dabrafenibin ja sen desmetyylimetaboliitin havaittiin olevan orgaanisten kationien kuljettaja 2:n (OCT2:n) estäjiä *in vitro*, on näihin kuljettajiin liittyvä lääkeaine-yhteisvaikutusten riski minimaalinen dabrafenibin ja sen metaboliittien kliinisen altistuksen perusteella.

Erityisryhmät

Maksan vajaatoiminta

Aikuispotilaita koskeva populaatiofarmakokineettinen analyysi osoittaa, että lievästi koholla olevat bilirubiini- ja/tai ASAT-arvot (NCI [National Cancer Institute] -luokituksen mukaan) eivät vaikuta merkittävästi suun kautta otetun dabrafenibin puhdistumaan. Bilirubiini- ja ASAT-arvoihin perustuva lievä maksan vajaatoiminta ei vaikuttanut merkittävästi myöskään dabrafenibimetaboliittien pitoisuuteen plasmassa. Keskivaikeaa tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavista potilaista ei ole tutkimustietoa. Koska dabrafenibi ja sen metaboliitit eliminoituvat ensisijaisesti metaboloitumalla maksassa ja erittymällä sappeen, dabrafenibin käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Aikuispotilaita koskeva populaatiofarmakokineettinen analyysi viittaa siihen, ettei lievä munuaisten vajaatoiminta vaikuta suun kautta otetun dabrafenibin puhdistumaan. Vaikka tiedot keskivaikeasta munuaisten vajaatoiminnasta ovat vähäiset, niiden perusteella näyttäisi siltä, ettei kliinisesti merkityksellistä vaikutusta ole. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavista potilaista ei ole tutkimustietoa (ks. kohta 4.2).

Etninen tausta

Aikuispotilaita koskevassa populaatiofarmakokineettisessä analyysissä ei havaittu merkittäviä eroja dabrafenibin farmakokinetiikassa aasialaisten ja valkoihoisten potilaiden välillä. Tietoja ei ole riittävästi, jotta muiden etnisten taustojen mahdollista vaikutusta dabrafenibin farmakokinetiikkaan voitaisiin arvioida.

Sukupuoli

Aikuisia ja pediatria potilaita koskeneiden populaatiofarmakokineettisten analyysien perusteella dabrafenibin arvioitu puhdistuma oli naispuolisilla potilailla hieman pienempi, mutta eroa ei pidetty kliinisesti merkittävänä.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Dabrafenibilla ei ole tehty karsinogeenisuustutkimuksia. Dabrafenibi ei ollut mutageeninen eikä klastogeeninen bakteereissa ja viljellyissä nisäkässoluissa tehdyissä *in vitro* -testeissä eikä jyrsijöiden mikrotumatestissä *in vivo*.

Rotilla tehdyissä naaraiden hedelmällisyyttä, varhaista alkionkehitystä sekä alkion- ja sikiönkehitystä selvittelevissä yhdistetyissä tutkimuksissa tiineiden naaraiden munasarjojen keltarauhasten määrät pienenevät annostuksen ollessa 300 mg/kg/vrk (noin 3-kertainen altistus verrattuna ihmisen kliiniseen altistukseen AUC-arvon perusteella), mutta kiimakiertoon, paritteluun tai hedelmällisyysindekseihin kohdistuvia vaikutuksia ei havaittu. Yksilönkehitykseen kohdistuvaa toksisuutta, kuten alkiokuolleisuutta ja kammioväliseinä vaurioita ja muutoksia kateenkorvan muodossa havaittiin annostasolla 300 mg/kg/vrk ja luuston kehityksen viivästymistä sekä sikiön painon laskua annostasolla ≥ 20 mg/kg/vrk ($\geq 0,5$ -kertainen altistus verrattuna ihmisen kliiniseen altistukseen AUC-arvon perusteella).

Dabrafenibin vaikutuksia urosten hedelmällisyyteen ei ole tutkittu. Toistuvilla annoksilla tehdyissä tutkimuksissa havaittiin kuitenkin rottien ja koirien kivesten degeneraatiota/depleetiota (altistuksen ollessa $\geq 0,2$ -kertainen verrattuna ihmisen kliiniseen altistukseen AUC-arvon perusteella). Rottien ja koirien kivesmuutokset olivat havaittavissa vielä 4 viikon toipumisjakson jälkeen (ks. kohta 4.6).

Sydän- ja verisuonivaikutuksia, kuten sepelvaltimoiden degeneraatiota/nekroosia ja/tai verenvuotoa, sydämen eteis-kammio-läppien hypertrofiaa/verenvuotoa ja eteisten fibrovaskulaarista proliferaatiota havaittiin koirilla (altistuksen ollessa ≥ 2 -kertainen verrattuna ihmisen kliiniseen altistukseen AUC-arvon perusteella). Fokaalista valtimoiden/perifeeristen verisuonten tulehdusta havaittiin hiirillä eri kudoksissa (altistuksen ollessa $\geq 0,6$ -kertainen ihmisen kliiniseen altistukseen verrattuna). Rotilla havaittiin maksavaltimoiden degeneraation ja spontaanin sydänlihassolujen degeneraation ja tulehduksen (spontaanin kardiomyopatian) ilmaantuvuuden lisääntymistä (altistuksen ollessa $\geq 0,5$ -kertainen ihmisen kliiniseen altistukseen verrattuna). Maksaan kohdistuvia vaikutuksia, mukaan lukien hepatosellulaarinen nekroosi ja tulehdus, havaittiin hiirillä (altistuksen ollessa $\geq 0,6$ -kertainen ihmisen kliiniseen altistukseen verrattuna). Keuhkojen bronkoalveolaarinen tulehdus havaittiin useilla koirilla annostasolla ≥ 20 mg/kg/vrk (≥ 9 -kertainen altistus verrattuna ihmisen kliiniseen altistukseen AUC-arvon perusteella), ja siihen liittyi pinnallinen ja/tai vaikeutunut hengitys.

Dabrafenibia saaneilla koirilla ja rotilla on havaittu korjautuvia hematologisia vaikutuksia. Enintään 13 viikkoa kestäneissä tutkimuksissa havaittiin koirilla ja rotilla retikulosyyttien ja/tai punasolumassan vähenemistä (kun altistus oli koirilla ≥ 10 -kertainen ja rotilla 1,4-kertainen ihmisen kliiniseen altistukseen verrattuna).

Rotilla tehdyissä nuorten eläinten toksisuustutkimuksissa havaittiin kasvuun kohdistuvia vaikutuksia (pitkien luiden lyhenemistä), munuaistoksisuutta (kertymiä tubuluksissa, munuaiskuoren kystien ja tubulusten basofilian ilmaantuvuuden lisääntymistä sekä korjautuvaa urea- ja/tai kreatiniinipitoisuuden suurenemista) sekä kivistoksisuutta (degeneraatiota ja siementiehyiden laajenemista) ($\geq 0,2$ -kertainen altistus verrattuna ihmisen kliiniseen altistukseen AUC-arvon perusteella).

Dabrafenibi oli fototoksista *in vitro* hiirten 3T3 fibroblastien NRU-testissä (Neutral Red Uptake) ja *in vivo* suun kautta otetuilla ≥ 100 mg/kg annoksilla (> 44 -kertainen altistus verrattuna ihmisen kliiniseen altistukseen $C_{\max}$ -arvon perusteella) karvattomilla hiirillä tehdyssä fototoksisuustutkimuksessa.

Käyttö yhdessä trametinibin kanssa

Kun koirille annettiin tutkimuksessa dabrafenibin ja trametinibin yhdistelmää 4 viikon ajan, niillä havaittiin maha-suolikanavan haittojen ja kateenkorvan imukudoksen solukkuuden vähenemisen merkkejä, kun altistukset olivat pienempiä kuin pelkkää trametinibia saaneilla koirilla. Muutoin havaittiin samankaltaisia haittoja kuin vertailukelpoisissa monoterapiatutkimuksissa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mannitoli (E421)

Mikrokiteinen selluloosa (E460)

Krospovidoni (E1202)

Hypromelloosi (E464)

Asesulfaamikalium (E950)

Magnesiumstearaatti (E470b)

Keinotekoinen marja-aromi (maltodekstriini, propyleeniglykoli [E1520], keinotekoiset aromit, trietyylisitraatti [E1505], bentsyyialkoholi [E1519])

Piidioksidi, kolloidinen, vedetön (E551)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

Dispergoituva tabletti

2 vuotta.

Dispergoituvista tableteista valmistettu suspensio

Käytettävä 30 minuutin kuluessa annoksen valmistamisesta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Läpinäkymätön valkoinen HDPE-purkki, jossa on polypropeenista valmistettu turvasuljin (kierrekorkki) ja piidioksidigeeliä kuivatusaineena.

Yhdessä purkissa on 210 dispergoituvaa tablettia ja kaksi 2 g:n kuivatusainesäiliötä. Potilaita on ohjeistettava pitämään kuivatusainesäiliöt purkissa ja olemaan nielemättä niitä.

Pakkauksissa on:

- 1 purkki (210 dispergoituvaa tablettia) ja 2 annosmittaa.
- 2 purkkia (420 dispergoituvaa tablettia) ja 2 annosmittaa.

Annosmittojen tilavuus on 30 ml, ja niissä on tilavuusmerkinnät 5 ml:n välein.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Suspension valmistaminen dispergoituvista tableteista

- Pane lääkärin määräämä annos dispergoituvia Finlee-tabletteja annosmittaan, jossa on noin 5 ml tai 10 ml hiilihapotonta juomavettä.
- Hiilihapottoman juomaveden määrä riippuu dispergoituvien tablettien määrästä. Jos annos on 1–4 dispergoituvaa tablettia, käytä noin 5 ml vettä; jos annos on 5–15 dispergoituvaa tablettia, käytä noin 10 ml vettä.
- Voi kestää 3 minuuttia (tai kauemmin), että tabletit hajoavat täydellisesti.
- Sekoita tabletti-vesiseosta varovasti ruostumattomasta teräksestä valmistetun teelusikan varsiosalla ja anna suspensio potilaalle välittömästi.
- Anna suspensio viimeistään 30 minuutin kuluttua sen valmistamisesta (tablettien täydellisestä hajoamisesta). Jos valmistamisesta on kulunut yli 30 minuuttia, suspensiota ei saa käyttää.
- Annosmittaan jää suspension annon jälkeen tablettijäämiä, joita voi olla vaikea havaita. Lisää tyhjään annosmittaan noin 5 ml hiilihapotonta juomavettä. Sekoita ruostumattomasta teräksestä valmistetun teelusikan varsiosalla, jotta annosmittaan jääneistä hiukkasista muodostuu uusi suspensio. Anna annosmitan sisältö kokonaan potilaalle.

Anto syöttöletkulla tai mittaruiskulla

- Kun suspensio on valmis, vedä se kokonaan annosmitasta ruiskuun, joka soveltuu syöttöletkun kanssa käytettäväksi tai suun kautta tapahtuvaan antoon.
- Jos suspensio annetaan syöttöletkun kautta, huuhtelee syöttöletku hiilihapottomalla juomavedellä ennen antamista ja ruiskuta suspensio letkuun valmistajan ohjeiden mukaisesti. Huuhtelee syöttöletku hiilihapottomalla juomavedellä antamisen jälkeen.
- Jos suspensio annetaan mittaruiskulla suun kautta, pane ruisku potilaan suuhun siten, että ruiskun kärki koskettaa jommankumman posken sisäpintaa. Paina mäntä hitaasti pohjaan asti niin, että potilas saa koko annoksen.

Katso täydelliset ja kuvitetut käyttöohjeet pakkausselosteen lopusta kohdasta ”Käyttöohjeet”.

Hävittäminen

Annosmittaa voidaan käyttää enintään 4 kuukauden ajan ensimmäisen käyttökerran jälkeen. 4 kuukauden kuluttua annosmitta voidaan hävittää talousjätteiden mukana.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/23/1767/001-002

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

15. marraskuuta 2023

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<https://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT

Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimet ja osoitteet

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

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova ulica 57
1000, Ljubljana
Slovenia

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

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nürnberg
Saksa

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määriteltä Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III
MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Finlee 10 mg dispergoituvat tabletit
dabrafenibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi dispergoituva tabletti sisältää dabrafenibimesilaattia määrän, joka vastaa 10 mg:aa dabrafenibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää bentsyylialkoholia. Ks. lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Dispergoituva tabletti

Yksi 210 dispergoituvan tabletin purkki + 2 annosmittaa
420 (kaksi 210 tabletin purkkia) dispergoituvaa tablettia + 2 annosmittaa

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta
Tabletit liuotetaan veteen ennen nielemistä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Sisältää kuivatusainetta, ei saa poistaa eikä niellä.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP
Käytettävä 30 minuutin kuluessa annoksen valmistamisesta.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

EU/1/23/1767/001

Yksi 210 dispergoituvan tabletin purkki + 2 annosmittaa

EU/1/23/1767/002

420 (kaksi 210 tabletin purkkia) dispergoituvaa tablettia + 2 annosmittaa

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Finlee 10 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunniste.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PURKIN ETIKETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Finlee 10 mg dispergoituvat tabletit
dabrafenibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi dispergoituva tabletti sisältää dabrafenibimesilaattia määrän, joka vastaa 10 mg:aa dabrafenibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää bentsyylialkoholia. Ks. lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Dispergoituvat tabletit

210 dispergoituvaa tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta
Tabletit liuotetaan veteen ennen nielemistä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP
Käytettävä 30 minuutin kuluessa annoksen valmistamisesta.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Novartis Europharm Limited

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/23/1767/001

EU/1/23/1767/002

Yksi 210 dispergoituvan tabletin purkki + 2 annosmittaa

420 (kaksi 210 tabletin purkkia) dispergoituvaa tablettia + 2 annosmittaa

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Finlee 10 mg dispergoituvat tabletit dabrafenibi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin lapsesi aloittaa tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain lapsellesi eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin lapsellasi.
- Jos havaitset haittavaikutuksia lapsellasi, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.
- Tämän pakkausselosteen tiedot on tarkoitettu sinulle tai lapsellesi, mutta käytämme tässä pakkausselosteessa vain muotoa ”lapsellesi”.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Finlee on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin annat Finlee-valmistetta
3. Miten Finlee-valmistetta annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Finlee-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Finlee on ja mihin sitä käytetään

Finlee on lääke, jonka vaikuttava aine on dabrafenibi.

Finlee-valmistetta käytetään yhdessä toisen lääkkeen (trametiniboraaliliuos) kanssa vähintään 1-vuotiaille lapsille gliooma-nimisen aivokasvaimen hoitoon.

Finlee-valmistetta voidaan käyttää potilailla, joilla on

- matala-asteinen gliooma
- korkea-asteinen gliooma, kun potilaalle on aiemmin annettu vähintään yhtä sädehoitoa ja/tai solunsalpaajahoitoa.

Finlee-valmistetta käytetään potilaille, joiden aivokasvaimessa on spesifinen mutaatio (muutos) ns. BRAF-geenissä. Tämä mutaatio saa kehon tuottamaan viallisia proteiineja, mikä puolestaan voi aiheuttaa kasvaimen kehittymisen. Lääkäri tutkii ennen hoidon aloittamista, onko lapsellasi tämä mutaatio.

Yhdessä trametinibin kanssa Finlee vaikuttaa näihin viallisiin proteiineihin ja hidastaa näin kasvaimen etenemistä tai pysäyttää sen. **Lue myös trametiniboraaliliuoksen pakkausseloste.**

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin annat Finlee-valmistetta

Älä anna Finlee-valmistetta

- **jos lapsesi on allerginen dabrafenibille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).**

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin annat Finlee-valmistetta. Kerro lääkärille, jos lapsellasi:

- on **silmävaivoja**, mm. verkkokalvon laskimotukos tai silmän turvotus, joka voi johtua nesteiden kertymisestä.
- on **sydänvaivoja**, kuten sydämen vajaatoiminta tai sydämen sykkeen häiriö.
- on tai on ollut **munuaisvaivoja**.
- on tai on ollut **maksavaivoja**.
- on tai on ollut **keuhko- tai hengitysvaivoja**, mm. hengitysvaikeuksia, joihin usein liittyy kuiva yskä, hengenahdistus ja väsymys.
- on tai on ollut **ruoansulatuselimistöön liittyviä vaivoja**, kuten divertikuliitti (tulehtuneita umpipusseja [divertikkeleitä] paksusuolen keskiosassa) tai etäpesäkkeitä maha-suolikanavan alueella.

Komplikaatioiden välttämiseksi lääkäri tekee lapsellesi tarkastuksia ennen Finlee-hoidon aloittamista, hoidon aikana ja sen jälkeen.

Ihon tutkiminen

Finlee voi aiheuttaa ihosyöpää. Yleensä nämä ihomuutokset jäävät paikallisiksi ja ne voidaan poistaa leikkauksella ja Finlee-hoitoa voidaan jatkaa keskeytyksettä. Lääkäri saattaa tarkastaa lapsesi ihon ennen hoitoa ja säännöllisesti hoidon aikana.

Tarkista lapsesi iho kuukausittain hoidon aikana ja 6 kuukauden ajan tämän lääkkeen käytön lopettamisen jälkeen. **Ota** mahdollisimman pian **yhteys lääkäriin**, jos huomaat muutoksia lapsesi ihossa, kuten uuden syylän, ihon haavauman tai punoittavan kohouman, joka vuotaa tai ei parane, tai muutoksen luomen koossa tai värissä.

Tuumorilyysioireyhtymä

Jos lapsellasi on seuraavia oireita, **kerro niistä heti lääkärille**, sillä kyseessä voi olla hengenvaarallinen tila: pahoinvointi, hengenahdistus, epäsäännöllinen sydämen syke, lihaskrampit, kouristuskohaukset, virtsan samenumminen, virtsanerityksen väheneminen ja väsymys. Nämä voivat johtua joukosta metabolisia komplikaatioita, joita voi esiintyä syövän hoidon aikana ja jotka johtuvat kuolevien syöpäsolujen hajoamistuotteista (tuumorilyysioireyhtymä tai TLS) ja voivat johtaa muutoksiin munuaisten toiminnassa (ks. myös kohta 4).

Alle 1-vuotiaat lapset

Finlee-valmisteen vaikutusta alle 1-vuotiaisiin lapsiin ei tunneta. Siksi Finlee-valmisteen käyttöä tässä ikäryhmässä ei suositella.

Yli 18-vuotiaat potilaat

Tietoa yli 18-vuotiaiden glioomapotilaiden hoidosta on vain vähän. Tämän vuoksi lääkärin on arvioitava, jatketaanko hoitoa aikuisiällä.

Muut lääkevalmisteet ja Finlee

Ennen kuin aloitat hoidon, kerro lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos lapsesi parhaillaan ottaa, on äskettäin ottanut tai saattaa ottaa muita lääkkeitä. Näihin kuuluvat myös lääkkeet, joita lääkäri ei ole määrännyt.

Jotkut lääkkeet voivat vaikuttaa Finlee-valmisteen tehoon tai lisätä haittavaikutusten riskiä. Finlee voi myös vaikuttaa joidenkin muiden lääkkeiden tehoon. Näitä ovat:

- hormoneja sisältävät ehkäisyvalmisteet, kuten ehkäisytabletit, ehkäisyinjektiot tai ehkäisyalaistarit
- verenohennuslääkkeet, kuten varfariini ja asenokumaroli
- sydäntautien hoidossa käytettävät lääkkeet, kuten digoksiini
- sieni-infektioiden hoitoon käytettävät lääkkeet, kuten itrakonatsoli, vorikonatsoli ja posakonatsoli
- Cushingin taudin hoitoon käytettävät lääkkeet, kuten ketokonatsoli

- jotkut verenpainelääkkeinä käytettävät kalsiumkanavan salpaajat, kuten diltiatseemi, felodipiini, nikardipiini, nifedipiini tai verapamiili
- syöpälääkkeet, kuten kabatsitakseli
- jotkut veren rasva-arvoja (lipidi-arvoja) alentavat lääkkeet, kuten gemfibrotsiili
- jotkut psyykkisten sairauksien hoidossa käytettävät lääkkeet, kuten haloperidoli
- jotkut antibiootit, kuten klaritromysiini, doksisykliini ja telitromysiini
- jotkut tuberkuloosilääkkeet, kuten rifampisiini
- jotkut kolesteroliarvoja alentavat lääkkeet, kuten atorvastatiini ja simvastatiini
- jotkut immuunijärjestelmää lamaavat lääkkeet, kuten siklosporiini, takrolimuusi ja sirolimuusi
- jotkut tulehduslääkkeet, kuten deksametasoni ja metyyliiprednisoloni
- jotkut HIV-infektion hoidossa käytettävät lääkkeet, kuten ritonaviiri, amprenaviiri, indinaviiri, darunaviiri, delavirdiini, efavirentsi, fosamprenaviiri, lopinaviiri, nelfinaviiri, tipranaviiri, sakinaviiri ja atatsanaviiri
- jotkut nukkumista edistävät lääkkeet, kuten diatsepaami, midatsolaami, tsolpideemi
- jotkut kipua lievittävät lääkkeet, kuten fentanyl ja metadoni
- kouristuskohautusten (epilepsian) hoidossa käytettävät lääkkeet, kuten fenytoiini, fenobarbitaali, primidoni, valproiinihappo tai karbamatsepiini
- masennuslääkkeet, kuten nefatsodoni ja rohdosvalmiste mäkikuisma (*Hypericum perforatum*).

Kerro lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos lapsesi käyttää jotakin näistä (tai jos olet epävarma). Lääkäri saattaa muuttaa annosta.

Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

Raskaus

- Jos lapsesi on raskaana tai epäilet lapsesi olevasi raskaana, kysy lääkäriltä tai sairaanhoitajalta neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä. Finlee saattaa vahingoittaa syntymätöntä lasta.
- Kerro heti lääkärille, jos lapsesi tulee raskaaksi tämän lääkkeen käytön aikana.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö Finlee ihmisen rintamaitoon. Sinun on kerrottava lääkärille, jos lapsesi imettää tai suunnittelee imettämistä. Sinä, lapsesi ja lääkäri päätätte, käyttääkö lapsesi Finlee-valmistetta vai imettääkö.

Hedelmällisyys

Finlee saattaa pienentää siittiöiden määrää ja siittiömäärä ei välttämättä palaudu normaalitasolle Finlee-hoidon päättymisen jälkeen.

Finlee-valmisteen käyttö yhdessä trametinibioraaliliuoksen kanssa: trametinibi saattaa heikentää hedelmällisyyttä sekä miehillä että naisilla.

Keskustele lääkärin kanssa ennen Finlee-hoidon aloittamista siitä, kuinka voit parantaa lapsesi mahdollisuuksia saada lapsia myöhemmin.

Ehkäisy

- Jos lapsesi voi tulla raskaaksi, hänen on käytettävä luotettavaa ehkäisymenetelmää Finlee-valmisteen ja trametinibioraaliliuoksen yhdistelmän käytön aikana ja vähintään 16 viikon ajan Finlee-valmisteen ja trametinibin yhdistelmän viimeisen annoksen jälkeen.
- Hormoneja sisältävät ehkäisyvalmisteet (kuten ehkäisytabletit, ehkäisyinjektiot tai ehkäisylaastarit) eivät ehkä tehoa yhtä hyvin Finlee-valmisteen ja trametinibioraaliliuoksen yhdistelmän käytön aikana. Raskauden riskin välttämiseksi on yhdistelmähoidon aikana käytettävä jotakin muuta tehokasta ehkäisymenetelmää. Kysy neuvoa lääkäriltä tai sairaanhoitajalta.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Finlee voi aiheuttaa haittavaikutuksia, jotka saattavat vaikuttaa lapsesi ajokykyyn, kykyyn pyöräillä tai ajaa skootteria, kykyyn käyttää koneita tai kykyyn osallistua muihin tarkkuutta vaativiin tehtäviin. Jos lapsellasi on näköongelmia, jos hän tuntee itsensä väsyneeksi tai hänellä on heikottava tai voimaton olo, hänen on vältettävä tällaista toimintaa.

Näitä vaikutuksia kuvataan tarkemmin kohdassa 4. Lue koko pakkausseloste opastukseksi.

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa, jos olet epävarma jostakin. Myös lapsesi sairaus, oireet ja hoitotilanne voivat vaikuttaa hänen kykyyn osallistua tällaiseen toimintaan.

Finlee sisältää kaliumia

Tämä lääkevalmiste sisältää kaliumia alle 1 mmol (39 mg) per vuorokauden enimmäisannos, eli sen voidaan sanoa olevan ”kaliumiton”.

Finlee sisältää bentsyylialkoholia

Tämä lääkevalmiste sisältää < 0,00078 mg bentsyylialkoholia per dispergoituva tabletti.

Bentsyylialkoholi saattaa aiheuttaa allergisia reaktioita.

Kysy lääkäriltä tai apteekkihenkilökunnalta neuvoa, jos lapsesi on raskaana tai imettää, sillä suuria määriä bentsyylialkoholia voi kertyä elimistöön ja aiheuttaa haittavaikutuksia (kuten metabolista asidoosia).

Kysy lääkäriltä tai apteekkihenkilökunnalta neuvoa, jos lapsellasi on maksa- tai munuaissairaus, sillä suuria määriä bentsyylialkoholia voi kertyä elimistöön ja aiheuttaa haittavaikutuksia (kuten metabolista asidoosia).

3. Miten Finlee-valmistetta annetaan

Anna tätä lääkettä lapsellesi juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta tai sairaanhoitaja on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä, apteekista tai sairaanhoitajalta, jos olet epävarma.

Kuinka paljon lääkettä annetaan

Lääkäri määrittää oikean Finlee-annoksen lapsesi painon perusteella.

Lääkäri saattaa päättää pienentää annosta, jos lapsellasi esiintyy haittavaikutuksia.

Miten lääke annetaan

Lue tämän pakkausselosteen lopusta käyttöohjeet. Niissä kerrotaan, miten dispergoituvista tableteista valmistettu liuos valmistellaan ja annetaan.

- Anna **Finlee kahdesti vuorokaudessa**. Finlee kannattaa antaa samaan aikaan joka päivä, jotta sen antaminen on helpompaa muistaa. Anna Finlee-annokset noin 12 tunnin välein. Trametiniboraaliliuos otetaan vain kerran päivässä. Anna trametiniboraaliliuos **joko** aamulla **tai** illalla otettavan Finlee-annoksen kanssa.
- Anna Finlee tyhjään mahaan eli vähintään tunti ennen ateriaa tai vähintään kaksi tuntia aterian jälkeen. Tämä tarkoittaa seuraavaa:
 - Kun lapsesi on ottanut Finlee-annoksen, hänen on odotettava **vähintään 1 tunti** ennen kuin hän voi syödä.
 - Kun lapsesi on syönyt, hänen on odotettava **vähintään 2 tuntia** ennen kuin hän voi ottaa Finlee-annoksen.
 - Rintamaitoa ja/tai äidinmaidonkorviketta voidaan antaa tarpeen mukaan.

Jos annat enemmän Finlee-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos annat liikaa Finlee-valmistetta, **kysy neuvoa lääkäriltä, apteekista tai sairaanhoitajalta**. Näytä heille Finlee-pakkaus ja tämä pakkausseloste, jos mahdollista.

Jos unohtat antaa Finlee-valmistetta

Jos unohtanut annos on alle 6 tuntia myöhässä, anna se heti kun muistat sen.

Jos unohtanut annos on 6 tuntia tai yli 6 tuntia myöhässä, jätä annos väliin. Anna seuraava annos normaaliin aikaan ja jatka sitten Finlee-valmisteen antamista säännöllisesti normaalin aikataulun mukaan.

Älä anna kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

Jos lapsesi oksentaa Finlee-valmisteen ottamisen jälkeen

Jos lapsesi oksentaa Finlee-valmisteen ottamisen jälkeen, älä anna uutta annosta, vaan anna seuraava annos tavanomaiseen aikaan.

Jos lopetat Finlee-valmisteen antamisen

Anna Finlee-valmistetta niin kauan kuin lääkäri suosittelee. Älä lopeta sen antamista, paitsi jos lääkäri kehottaa sinua tekemään niin.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Lopeta tämän lääkkeen antaminen ja hakeudu kiireellisesti lääkärin hoitoon, jos lapsellasi on jokin seuraavista oireista:

- verta ysköksissä, verivirtsaisuutta, verta oksennuksessa tai oksennukset muistuttavat kahvinporoja, punaisia tai mustia tervamaisia ulosteita. Nämä voivat olla merkkejä verenvuodosta.
- kuume (38 °C tai korkeampi).
- rintakipu tai hengenahdistus, joihin liittyy joskus kuumetta tai yskää. Nämä voivat olla merkkejä pneumoniitista tai keuhkotulehduksesta (interstitiaalinen keuhkosairaus).
- näön hämärtyminen, näön menetys tai muut näön muutokset. Nämä voivat olla merkkejä verkkokalvon irtaumasta.
- silmän punoitus, silmäkipu, lisääntynyt valonarkuus. Nämä voivat olla merkkejä uveitista.
- selittämätön lihaskipu, lihaskrampit tai lihasheikkous, virtsan tumma väri. Nämä voivat olla merkkejä rabdomyolysisista.
- voimakas vatsakipu. Tämä voi olla merkki haimatulehduksesta.
- samanaikainen kuume, turvonneet imusolmukkeet, mustelmat tai ihottuma. Nämä voivat olla merkkejä tilasta, jossa immuunijärjestelmä tuottaa liikaa infektiota torjuvia soluja, jotka voivat aiheuttaa erilaisia oireita (hemofagosyyttinen lymfohistiosytoosi).
- pahoinvointi, hengenahdistus, epäsäännöllinen sydämen syke, lihaskrampit, kouristuskohaukset, virtsan sameneneminen, virtsanerityksen väheneminen ja väsymys. Nämä voivat olla merkkejä tilasta, joka johtuu syöpäsolujen nopeasta hajoamisesta ja joka voi joillakin ihmisillä johtaa kuolemaan (tuumorilyysioireyhtymä tai TLS).
- vartalolle kehittyvät punoittavat, pyöreät tai maalitaulua muistuttavat läiskät, joiden keskellä on tai ei ole rakkuloita; ihon kesiminen; haavaumat suun, nielun, nenän, sukuelinten ja silmien alueella. Nämä voivat olla merkkejä vakavasta ihottumasta, jotka voivat olla hengenvaarallisia ja niitä voi edeltää kuume ja flunssan kaltaiset oireet (Stevens–Johnsonin oireyhtymä) tai laajalle levinnyt ihottuma, kuume ja imusolmukkeiden suurentuminen (DRESS-oireyhtymä).

Muut mahdolliset haittavaikutukset

Hyvin yleiset (voi esiintyä yli 1 käyttäjällä 10:stä)

- päänsärky
- huimaus
- yskä
- ripuli, pahoinvointi, oksentelu, ummetus, vatsakipu
- iho-ongelmat, kuten ihottuma, aknen kaltainen ihottuma, ihon kuivuus tai kutina, ihon punoitus
- sylän kaltaiset kasvaimet (papilloomat)
- kynsimarron tulehdus
- kipu käsivarsissa, jaloissa tai nivelissä
- voimattomuus, heikotus tai väsymys
- painonnousu
- ylähengitystieinfektiot, joiden oireita ovat esimerkiksi kurkkukipu ja nenän tukkoisuus (nenänielutulehdus)
- verikokeissa havaittu maksaentsyymiarvojen suureneminen
- veren valkosolujen väheneminen (neutropenia, leukopenia)
- veren punasolujen väheneminen (anemia).

Yleiset (voi esiintyä enintään 1 käyttäjällä 10:stä)

- tiheä virtsaamistarve ja kipu tai kirvely virtsatessa (virtsatietulehdus)
- ihovaivat, kuten syvä ihotulehdus (selluliitti), karvatuppitulehdus, tulehtunut hilseilevä iho (yleistynyt eksfoliativinen dermatiitti), ihon uloimman kerroksen paksuuntuminen (hyperkeratoosi)
- ruokahalun heikentyminen
- matala verenpaine (hypotensio)
- korkea verenpaine (hypertensio)
- hengenahdistus
- suun aristus tai haavaumat, limakalvotulehdus
- ihonalaisen rasvakerroksen tulehdus (pannikuliitti)
- poikkeava hiustenlähtö tai hiusten oheneminen
- käsien ja jalkaterien punoitus ja kipu (käsi-jalkaoireyhtymä)
- lihasspasmit (lihassupistukset)
- vilunväristykset
- allerginen reaktio (yliherkkyys)
- nestehukka
- näköongelmat, kuten näön hämärtyminen
- hidastunut sydämen syke (bradykardia)
- väsymys, epämiellyttävä tunne rinnassa, pyörrytys, sydämentykytys (ejektiofraktion pieneneminen)
- kudosten turvotus (edeema)
- lihaskipu
- väsymys, vilunväristykset, kurkkukipu, nivel- tai lihassärky (influenssankaltainen sairaus)
- poikkeavat verikoetulokset koskien kreatiinifosfokinaasia (entsyymi, jota esiintyy pääasiassa sydämessä, aivoissa ja luustolihaksissa)
- verensokeriarvojen kohoaminen
- veren natriumpitoisuuden tai fosfaattipitoisuuden pieneneminen
- verihiutaleiden määrän väheneminen (soluja, jotka auttavat verta hyytymään)
- ihon lisääntynyt auringonvaloherkkyys.

Melko harvinaiset (voi esiintyä enintään 1 käyttäjällä 100:sta)

- epäsäännöllinen sydämen syke (eteis-kammiokatkos)
- paksusuolitulehdus (koliitti)
- ihon halkeilu
- yöhikoilu

- liikkahikoilu
- pääasiassa käsivarsissa, jaloissa, kasvoissa ja kaulassa esiintyvät koholla olevat, kivuliaat, punaiset tai tummanpunertavanvioletit läiskät tai haavaumat iholla ja kuume (merkkejä akuutista kuumeisesta neutrofiilisestä dermatoosista).

Lisäksi seuraavia haittavaikutuksia on toistaiseksi ilmoitettu ainoastaan aikuisilla, mutta niitä saattaa esiintyä myös lapsilla:

- hermojen ongelma, joka voi aiheuttaa kipua, tuntoaistin heikkenemistä tai pistelyä käsissä ja jaloissa ja/tai lihasheikkoutta (perifeerinen neuropatia)
- suun kuivuus
- munuaisten vajaatoiminta
- ihon hyvänlaatuinen kasvain (ihopolyyppi)
- pääasiassa ihoon, keuhkoihin, silmiin ja imusolmukkeisiin vaikuttava tulehdussairaus (sarkoidoosi)
- munuaistulehdus
- mahan tai suolen puhkeama (perforaatio)
- sydänlihastulehdus, joka voi aiheuttaa hengenahdistusta, kuumetta, sydämentykytystä ja rintakipua
- tatuointeihin liittyvät paikalliset ihoreaktiot
- sädehoidon haittavaikutusten paheneminen.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset tai lapsesi havaitsee haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Finlee-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä purkin etiketissä ja kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää. Anna liuos viimeistään 30 minuutin kuluttua tablettien liukenemisestä.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Finlee sisältää

- Vaikuttava aine on dabrafenibi. Yksi dispergoituva tabletti sisältää dabrafenibimesilaattia määrän, joka vastaa 10 mg:aa dabrafenibia.
- Muut aineet ovat: mannitoli (E421), mikrokiteinen selluloosa (E460), krospovidoni (E1202), hypromelloosi (E464), asesulfaamikalium (E950) (ks. kohta 2), magnesiumstearaatti (E470b), keinotekoinen marja-aromi (maltodekstriini, propyleeniglykoli [E1520], keinotekoiset aromit, trietyylisitraatti [E1505], bentsyylialkoholi [E1519] [ks. kohta 2]) ja vedetön kolloidinen piidioksidi (E551).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

Finlee 10 mg dispergoituvat tabletit ovat valkoisia tai kellertäviä, pyöreitä tabletteja, joiden toiselle puolelle on kaiverrettu ”D” ja toiselle puolelle ”NVR”. Tablettien koko on 6 mm.

Purkit ovat valkoista muovia, ja niissä on muoviset kierrekorkit.

Purkeissa on sisällä myös kuivatusainetta, piidioksidigeeliä, joka on pakattu pieniin lieriömuotoisiin säiliöihin. Kuivatusainesäiliöitä ei saa poistaa purkista, eikä niitä saa syödä.

Finlee 10 mg dispergoituvat tabletit ovat saatavilla pakkauksissa, joissa on 1 tai 2 purkkia (210 tai 420 dispergoituvaa tablettia) ja 2 annosmittaa.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC

Verovškova ulica 57
1000, Ljubljana
Slovenia

Novartis Farmacéutica S.A.

Gran Via de les Corts Catalanes 764
08013 Barcelona
Espanja

Novartis Pharma GmbH

Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nürnberg
Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

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

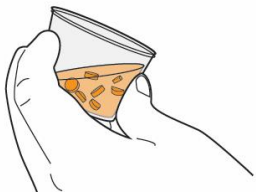
Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

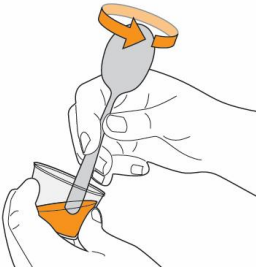
Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<https://www.ema.europa.eu>.

KÄYTTÖOHJEET

KOHTA A LÄÄKKEEN ANTAMINEN ANNOSMITALLA	
Tabletit on liuotettava veteen ennen Finlee-valmisteen antamista. Noudata alla esitettyjä ohjeita, joissa kerrotaan, miten tabletit liuotetaan veteen. Jos Finlee-liuosta joutuu iholle, pese ihoalue huolellisesti saippualla ja vedellä. Jos Finlee-liuosta joutuu silmiin, huuhtelee silmät huolellisesti viileällä vedellä. Jos Finlee-liuosta läikkyä pinnoille, noudata kohdan ”ROISKEIDEN PUHDISTUS” ohjeita.	
1	
Pese ja kuivaa kädet ennen Finlee-valmisteen antamista.	
2	
Lisää annosmittaan hiilihapotonta juomavettä: ○ Noin 5 ml, jos annos on 1–4 tablettia ○ Noin 10 ml, jos annos on 5–15 tablettia	
3	
Poista lapsiturvallinen korkki painamalla sitä alaspäin ja kääntämällä sitä vastapäivään.	
4	
Ota käteesi lääkärin määräämä määrä tabletteja ja laita ne annosmittaan. Purkin sisällä on kaksi muovisäiliötä. Niissä on kuivatusainetta, piidioksidigeeliä, joka pitää tabletit kuivina. Jos kuivatusainesäiliö tippuu purkista, laita se takaisin purkkiin. Älä heitä kuivatusainesäiliöitä pois. Sulje purkki korkilla. Säilytä suljettu purkki pahvikotelossa poissa lasten ulottuvilta ja näkyviltä.	

5 Kallista annosmittaa hieman ja sekoita varovasti ruostumattomasta teräksestä valmistetun teelusikan varsiosalla, kunnes tabletit ovat täysin lienneet (tämä voi kestää 3 minuuttia tai kauemmin). Liuos on samea ja valkoinen, kun se on valmis. Liuos on annettava viimeistään 30 minuutin kuluttua tablettien liukenemisesta.	
6 Varmista, että lapsesi juo kaiken liuoksen annosmitasta.	
7 Lisää noin 5 ml hiilihapotonta juomavettä tyhjään annosmittaan ja sekoita ruostumattomasta teräksestä valmistetun teelusikan varsiosalla (annosmittaan jää tablettijäämiä, joita voi olla vaikea havaita).	
8 Varmista, että lapsesi juo myös kaiken tämän liuoksen annosmitasta.	
9 Jos määrätty annos on 5–15 tablettia: toista vaiheet 7 ja 8.	
10 Puhdistusohjeet, ks. kohta C.	

KOHTA B LÄÄKKEEN ANTAMINEN MITTARUISKUN TAI SYÖTTÖLETKUN AVULLA

Syöttöletkun vähimmäiskoko:

Annos	Vähimmäiskoko
1–3 tablettia	10 FG (French gauge)
4–15 tablettia	12 FG (French gauge)

1	
Liuota tabletit kohdan A vaiheiden 1–5 mukaisesti. Siirry sitten tämän kohdan vaiheeseen 2.	
2	
Vedä liuos kokonaan annosmitasta ruiskuun, joka soveltuu syöttöletkun kanssa käytettäväksi tai suun kautta tapahtuvaan antoon.	
3a	
Antaminen mittaruiskulla: Pane ruisku suuhun siten, että ruiskun kärki koskettaa jommankumman posken sisäpintaa. Paina mäntä hitaasti pohjaan asti niin, että koko annos tulee annetuksi. VAROITUS: Jos Finlee-annos ruiskutetaan nieluun tai jos mäntää painetaan liian nopeasti, seurauksena voi olla tukehtuminen.	
3b	
Antaminen syöttöletkun kautta: Ruiskuta liuos letkuun letkun valmistajan ohjeiden mukaisesti.	
4	
Lisää noin 5 ml hiilihapotonta juomavettä tyhjään annosmittaan ja sekoita ruostumattomasta teräksestä valmistetun teelusikan varsiosalla jäämien irrottamiseksi (annosmittaan jää tablettijäämiä, joita voi olla vaikea havaita).	
5	
Vedä liuos kokonaan annosmitasta ruiskuun, joka soveltuu syöttöletkun kanssa käytettäväksi tai suun kautta tapahtuvaan antoon.	
6	
Ruiskuta liuos syöttöletkuun tai posken sisäpinnalle.	
7	
Toista vaiheet 4–6 yhteensä kolme kertaa, jotta koko annos tulee annetuksi.	

8	
Puhdistusohjeet, ks. kohta C.	

KOHTA C PUHDISTUS

Annosmitta

- Huuhtelev annosmitta vedellä heti lääkkeen antamisen jälkeen. Älä käytä kuumaa vettä, koska annosmitta voi muuttaa muotoaan.
- Ravista annosmitta mahdollisimman kuivaksi ja kuivaa se lopuksi puhtaalla paperipyyhkeellä.
- Säilytä annosmitta aina erillään keittiötavaroista kontaminaation välttämiseksi.
- Jos pakkauksen molemmat annosmitat likaantuvat niin, ettei niitä pysty puhdistamaan pelkällä vedellä, käänny apteekkihenkilökunnan puoleen saadaksesi uuden annosmitan.

Teelusikka

- Pese teelusikka käsin lämpimällä saippuavedellä tai pese se astianpesukoneessa.

Mittaruisku

Jos lääkkeen antoon käytettiin mittaruiskua, puhdista se seuraavasti:

1. Täytä juomalasi lämpimällä saippuavedellä.
2. Pane mittaruisku juomalasiin lämpimään saippuaveteen.
3. Vedä mittaruiskuun saippuavettä ja ruiskuta se pois. Toista 4–5 kertaa.
4. Vedä mäntä pois ruiskusta.
5. Huuhtelev juomalasi, mäntä ja ruiskun runko-osa lämpimällä hanavedellä.
6. Anna männän ja ruiskun runko-osan kuivua kuivalla pinnalla seuraavaa antokertaa varten.

Annosmittaa voi käyttää enintään 4 kuukauden ajan ensimmäisen käyttökerran jälkeen.

4 kuukauden kuluttua annosmitta on hävitettävä talousjätteiden mukana.

ROISKEIDEN PUHDISTUS

Toimi seuraavasti, jos läikytät Finlee-liuosta:

1. Pue muovikäsineet.
2. Imeytä kaikki läikkynyt liuos imukykyiseen materiaaliin, esimerkiksi paperipyyhkeeseen, joka on kostutettu veden ja kotitalouskäyttöön tarkoitetun desinfiointiaineen seoksella.
3. Puhdista alue uudella, edellä mainitusti kostutetulla imukykyisellä materiaalilla vähintään kolmesti tai niin monta kertaa, että alue tulee puhtaaksi.
4. Kuivaa alue paperipyyhkeellä.
5. Pane kaikki läikkynyt lioksen siivoamisessa käyttämäsi kertakäyttömateriaalit suljettavaan muovipussiin.
6. Kysy muovipussin hävittämisestä apteekista.
7. Pese kädet huolellisesti saippualla ja vedellä.

LIITE IV

TIETEELLISET PÄÄTELMÄT JA PERUSTEET MYYNTILUPIEN EHTOJEN MUUTTAMISELLE

Tieteelliset päätelmät

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt dabrafenibia koskevista määräaikaista turvallisuuskatsauksista (PSUR), PRAC:n tieteelliset päätelmät ovat seuraavat:

Kun otetaan huomioon sädereaktion uusiutumista (radiation recall) ja sädehoidolle herkistymistä koskevat kliiniset tutkimukset, kirjallisuudesta ja spontaaneista raporteista saatavilla olevat tiedot (mukaan lukien jotkin tapaukset, joissa on läheinen ajallinen yhteys), tapahtuman sijainti sädehoidetulla alueella, sekä todennäköinen vaikutusmekanismi, lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) katsoo, että dabrafenibin ja sädehoidon toksisuuden vahvistumisen välillä on ainakin kohtalainen mahdollinen syy-yhteys. PRAC katsoi, että dabrafenibia sisältävien valmisteiden valmistetietoja on muutettava vastaavasti.

Arvioituaan PRAC:n suosituksen CHMP on samaa mieltä PRAC:n yleisistä päätelmistä ja suosituksen perusteista.

Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet

Dabrafenibia koskevien tieteellisten päätelmien perusteella lääkevalmistekomitea katsoo, että dabrafenibia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haittasapaino on muuttumaton edellyttäen, että valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

Lääkevalmistekomitea suosittelee myyntiluvan (myyntilupien) muuttamista.