

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Finlee 10 mg diszpergálódó tabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

10 mg dabrafenibet tartalmaz (dabrafenib-mezilát formájában) diszpergálódó tablettánként.

Ismert hatású segédanyag

Minden diszpergálódó tabletta <0,00078 mg benzil-alkoholt tartalmaz.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Diszpergálódó tabletta.

Fehér vagy enyhén sárga, kerek, mindkét oldalán domború, 6 mm-es tabletta, egyik oldalán „D”, a másik oldalán „NVR” mélynyomású jelzéssel.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Alacsony fokozatú glioma

A Finlee, trametinibbel kombinációban, alacsony fokozatú gliomában (low-grade glioma, LGG) szenvedő, BRAF V600E-mutációval rendelkező, szisztémás kezelést igénylő, 1 éves vagy annál idősebb gyermekek, valamint serdülők kezelésére javallott.

Magas fokozatú glioma

A Finlee, trametinibbel kombinációban, magas fokozatú gliomában (high-grade glioma, HGG) szenvedő, BRAF V600E-mutációval rendelkező, 1 éves vagy annál idősebb gyermekek, valamint serdülők kezelésére javallott, akik korábban legalább egy radioterápiás és/vagy kemoterápiás kezelésben részesültek.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Finlee-kezelést a daganatellenes gyógyszerek alkalmazásában jártas szakorvosnak kell megkezdenie és felügyelnie.

A Finlee szedése előtt a betegeknél igazolni kell a BRAF V600E mutációt egy megfelelő rendeltetésű, CE jelöléssel ellátott *in vitro* diagnosztikai (IVD) orvostechnikai eszköz alkalmazásával. Amennyiben nem áll rendelkezésre CE jelöléssel ellátott IVD eszköz, alternatív, validált teszttel kell igazolni a BRAF V600E mutációt.

A Finlee-t trametinib por belsőleges oldathoz készítménnyel kombinációban kell alkalmazni. A trametinib por belsőleges oldathoz adagolását annak alkalmazási előírása tartalmazza.

A Finlee nem helyettesíthető más gyógyszerformájú dabrafenib-készítményekkel, ugyanis nem igazolták a bioekvivalenciát (lásd 5.2 pont).

Adagolás

A Finlee javasolt, naponta kétszer alkalmazandó dózisát a testtömeg alapján kell meghatározni (1. táblázat).

1. táblázat Testtömeg szerinti adagolási rend

Testtömeg*	Javasolt dózis (mg dabrafenib) naponta kétszer	Javasolt dózis (10 mg-os tabletták száma) naponta kétszer
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

*A testtömeget szükség esetén kerekíteni kell a legközelebbi egész kilogrammra.
Nem határoztak meg javasolt dózist 8 kg alatti testtömegű betegek számára.
A trametinib Finlee-vel történő együttes alkalmazására vonatkozó adagolási utasításokat kérjük, olvassa el a trametinib por belsőleges oldathoz készítmény alkalmazási előírásában az „Adagolás”, valamint az „Az alkalmazás módja” című bekezdésben.

A kezelés időtartama

A Finlee-kezelést a betegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan toxicitás megjelenéséig kell folytatni. Korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre 18 évesnél idősebb, gliómában szenvedő betegeknél, ennél fogva a kezelés felnőttkorban történő folytatásáról a kezelőorvosnak kell döntenie az adott betegnél elérhető előnyök és a fennálló kockázatok alapján.

Kimaradt vagy késleltetett adagok

Amennyiben kimarad a Finlee egy adagja, csak akkor kell bevenni azt, ha még több mint 6 óra van hátra a következő esedékes adag bevételeig. Ha a Finlee bevétele után hányás lép fel, nem szabad egy újabb dózist bevenni, csak akkor, amikor az legközelebb esedékessé válik.

Dózismódosítás

A mellékhatások megfelelő kezelése érdekében szükségessé válhat a dózis csökkentése, a terápia felfüggesztése vagy a kezelés abbahagyása (lásd 2. és 3. táblázat).

Amennyiben kezeléssel kapcsolatos toxicitások fordulnak elő, egyidejűleg kell csökkenteni a dabrafenib és a trametinib dózisát, illetve alkalmazásukat átmenetileg vagy véglegesen felfüggeszteni. Azok a kivételek, ahol csak a két hatóanyag egyikének dózismódosítása szükséges, alább, az uveitisszel, RAS mutáció-pozitív, nem bőreredetű malignitásokkal (elsődlegesen a dabrafenibbel kapcsolatos), balkamrai ejekciós frakció (left ventricular ejection fraction, LVEF) csökkenéssel, retinalis véna okklúzióval (RVO), retinalis pigment epithelium szakadással (retinal pigment epithelial detachment, PRED), interstitialis tüdőbetegséggel (interstitial lung disease, ILD)/pneumonitisszel (elsődlegesen a trametinibbel kapcsolatos) összefüggésben kerülnek részletezésre.

A mellékhatásként megjelenő bőreredetű malignitások esetén nem ajánlott az adag módosítása vagy a kezelés felfüggesztése (lásd 4.4 pont).

2. táblázat Útmutató az adagolás módosításához, bármely mellékhatás súlyossági fokozata alapján (a láz kivételével)

Nemkívánatos esemény súlyossági fokozata (CTC-AE)*	A dabrafenib dózis ajánlott módosítása
1-es vagy 2-es fokozatú (tolerálható)	A kezelés folytatása és a beteg állapotának klinikai szükségletek alapján történő rendszeres ellenőrzése.
2-es fokozatú (tolerálhatatlan) vagy 3-as fokozatú	A kezelés felfüggesztése a 0 - 1-es fokozatú toxicitás eléréséig, majd a kezelés folytatásakor a dózis egy adagolási lépcsővel történő csökkentése. Az adagolási szinttel kapcsolatos útmutatás a 3. táblázatban található.
4-es fokozatú	A kezelés végleges abbahagyása vagy 0 - 1-es fokozat eléréséig történő felfüggesztése, majd a kezelés folytatásakor a dózis egy adagolási lépcsővel történő csökkentése. Az adagolási szinttel kapcsolatos útmutatás a 3. táblázatban található.

*A klinikai mellékhatások intenzitása, a Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) szerint osztályozva.

3. táblázat Mellékhatások esetén ajánlott dóziscsökkentési szintek

Testtömeg	Javasolt dózis (mg dabrafenib) naponta kétszer	Csökkentett dózis (10 mg-os tabletták száma) naponta kétszer		
		Első dóziscsökkentési szint	Második dóziscsökkentési szint	Harmadik dóziscsökkentési szint
8–9 kg	20 mg	1	n.a.	n.a.
10–13 kg	30 mg	2	1	n.a.
14–17 kg	40 mg	3	2	1
18–21 kg	50 mg	3	2	1
22–25 kg	60 mg	4	3	2
26–29 kg	70 mg	5	4	2
30–33 kg	80 mg	5	4	3
34–37 kg	90 mg	6	5	3
38–41 kg	100 mg	7	5	3
42–45 kg	110 mg	7	6	4
46–50 kg	130 mg	9	7	4
≥51 kg	150 mg	10	8	5

n.a.: nem alkalmazható
Végleg abba kell hagyni a Finlee alkalmazását, ha a beteg nem tolerál naponta kétszer 10 mg-ot, vagy a maximális 3 dóziscsökkentést.

Amennyiben a mellékhatások eredményesen kezelhetők, a dózis újbóli növelése mérlegelhető ugyanazon adagolási lépcsők követésével, mint amelyek alapján a dóziscsökkentés történt. A dabrafenib dózis nem lehet magasabb, mint az 1. táblázat szerinti javasolt dózis.

Dózismódosítások bizonyos kiválasztott mellékhatások esetén

Láz

Ha a beteg testhőmérséklete eléri vagy meghaladja a 38 °C-ot, meg kell szakítani a dabrafenib- és trametinib-kezelést. Ha a láz nem először alakul ki, a kezelés a láz első tünetének fellépésekor is megszakítható. Lázcsillapítókat, például ibuprofént vagy acetaminofént/paracetamolt kell adni. Ha a lázcsillapítók elégtelennek bizonyulnak, meg kell fontolni *per os* kortikoszteroidok alkalmazását. A betegeket ki kell vizsgálni, nem állnak-e fenn fertőzés jelei és tünetei, szükség esetén pedig a helyi gyakorlatnak megfelelő kezelést kell nyújtani (lásd 4.4 pont). Ha a beteg tünetmentes legalább 24 óráig, a kezelést újra kell kezdeni (1) ugyanazon az adagolási szinten, vagy (2) ha a láz nem először fordul elő és/vagy egyéb súlyos tünetek, például kiszáradás, hypotonia vagy veseelégtelenség kísérték, akkor eggyel kisebb adagolási szinten.

Adagmódosítási kivételek (ahol a két hatóanyag közül csak az egyik dózisát kell csökkenteni) bizonyos kiválasztott mellékhatások esetén

Uveitis

Uveitis esetén nincs szükség dózismódosításra mindaddig, amíg a szemgyulladás hatásos helyi kezelésekkal kontrollálható. Ha az uveitis nem reagál a helyi szemészeti kezelésekre, a dabrafenib alkalmazását a szemgyulladás rendeződéséig fel kell függeszteni, majd egy dózisszinttel alacsonyabban kell újraindítani. A dabrafenibbel kombinációban szedett trametinib dózisának módosítása nem szükséges (lásd 4.4 pont).

RAS mutáció-pozitív nem bőreredetű malignitások

A dabrafenib-kezelés folytatása előtt RAS mutációt hordozó nem bőreredetű malignitás esetén mérlegelni kell a terápiás előnyöket és kockázatokat. A dabrafenibbel kombinációban szedett trametinib dózisának módosítása nem szükséges (lásd 4.4 pont).

Csökkent balkamrai ejekciós frakció (LVEF) / Bal kamra dysfunctio

Ha >10%-os abszolút LVEF-csökkenés áll fenn a kiindulási értékhez képest, valamint az ejekciós frakció alacsonyabb, mint az adott intézményben alkalmazott normáltartomány alsó határértéke, kérjük, tanulmányozza a trametinib por belsőleges oldathoz készítmény alkalmazási előírását (a 4.2 pontban) a trametinib dózisának módosítására vonatkozóan. Nem szükséges a trametinibbel kombinációban szedett dabrafenib dózismódosítása (lásd 4.4 pont).

Retinális vénás elzáródás (RVO) és retinális pigment-epithelium leválás (RPED)

Amennyiben a betegek újonnan kialakuló látási zavarokról, pl. csökkent centrális látásról, homályos látásról vagy látásvesztésről számolnak be a kezelés bármely időpontjában, mialatt dabrafenib és trametinib kombinált kezelést kapnak, kérjük tanulmányozza a trametinib por belsőleges oldathoz készítmény alkalmazási előírását (a 4.2 pontban) a trametinib dózisának módosítására vonatkozóan. Nem szükséges a trametinibbel kombinációban szedett dabrafenib dózismódosítása RVO vagy RPED igazolt eseteiben.

Interstitialis tüdőbetegség (ILD) / pneumonitis

A trametinibbel kombinációban dabrafenibbel kezelt betegeknél gyanítottILD vagy pneumonitis esetén, beleértve azokat a betegeket is, akik új vagy progrediáló tüdőtünetekkel és leletekkel jelentkeznek, köztük köhögéssel, dyspnoéval, hypoxiával, pleuralis folyadékgyülemmel vagy beszűrődésekkel, és akiknél folyamatban van a klinikai kivizsgálás, kérjük tanulmányozza a trametinib por belsőleges oldathoz készítmény alkalmazási előírását (a 4.2 pontban) a trametinib dózisának módosítására vonatkozóan. Nem szükséges a trametinibbel kombinációban szedett dabrafenib dózismódosítása ILD-ben vagy pneumonitisben.

Különleges betegcsoportok

Májkárosodás

Enyhe májkárosodásban szenvedő betegeknek nincs szükség a dózis módosítására. Nincsenek rendelkezésre álló klinikai adatok közepesen súlyos, illetve súlyos májkárosodás esetén, és nem állapítható meg a dózismódosítás esetleges szükségessége (lásd 5.2 pont). A dabrafenib és metabolitjai kiürülésének elsődleges útja a májban történő metabolizmus és az epével való kiválasztódás, és a közepesen súlyos, illetve súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknek megnőhet a hatóanyag-expozíció mértéke. A dabrafenibet közepesen súlyos, illetve súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknek óvatosan kell alkalmazni.

Vesekárosodás

Enyhe, illetve közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknek nincs szükség a dózis módosítására. Nincsenek rendelkezésre álló klinikai adatok súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek vonatkozásán, és nem állapítható meg a dózismódosítás esetleges szükségessége (lásd 5.2 pont). A dabrafenibet óvatosan kell alkalmazni súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknek.

Gyermekek és serdülők

A dabrafenibbel és trametinibbel végzett kombinációs kezelés biztonságosságát és hatásosságát 1 évesnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok. Fiatal állatokon végzett vizsgálatokban a dabrafenib olyan hatásait mutatták ki, amelyeket nem figyeltek meg felnőtt állatokban (lásd 5.3 pont). Jelenleg korlátozottan állnak rendelkezésre gyermekektől és serdülőtől származó hosszú távú biztonságossági adatok.

Az alkalmazás módja

A Finlee szájon át alkalmazandó.

A Finlee bevételekor nem szabad ételt fogyasztani. Legalább egy órával étkezés előtt vagy legalább két órával étkezés után kell bevenni (lásd 5.2 pont). Ha a beteg megéhezik, igény szerint meg lehet szoptatni vagy csecsemőtápszerrel megetetni.

Ajánlott, hogy a Finlee adagját a betegek naponta közel azonos időben vegyék be, körülbelül 12 óras intarvallumot hagyva az adagok bevétele között. A trametinib napi egyszeri adagját minden nap ugyanakkor, a Finlee reggeli vagy esti dóziséval egy időben kell bevenni.

Ha a beteg nem tud nyelni és gyomorszondán keresztül táplálásban részesül, a Finlee tablettából készített szuszpenzió a szondán keresztül is beadható.

Az elkészítésre és a beadásra vonatkozó utasításokat a 6.6 pont ismerteti.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A Finlee diszpergálódó tablettát trametinib por belsőleges oldathoz készítménnyel kombinációban kell alkalmazni, ugyanis a dabrafenib-monoterápia és a trametinib-monoterápia hatásosságával kapcsolatosan korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre BRAF V600 mutáció-pozitív glioma esetében. A kezelés megkezdése előtt át kell tanulmányozni a trametinib por belsőleges oldathoz készítmény alkalmazási előírását. A trametinib-kezeléssel kapcsolatos további különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések vonatkozásában kérjük, tanulmányozza át a trametinib por belsőleges oldathoz készítmény alkalmazási előírását.

BRAF V600E teszt

A dabrafenib hatásosságát és biztonságosságát nem igazolták vad típusú BRAF gliomában. A dabrafenib nem alkalmazható vad típusú BRAF gliomás betegeknél (lásd 5.1 pont).

Újonnan kialakuló malignitások

Bőreredetű és nem bőreredetű új malignitások fordulhatnak elő, ha a dabrafenibet trametinibbel kombinációban szedik.

Bőreredetű malignitások

Trametinibbel kombinált dabrafenib-kezelést kapó felnőtt betegeknél bőreredetű malignitásokat, például cutan laphámsejtes carcinomát (cutaneous squamous cell carcinoma, cuSCC) – köztük keratoacanthomát –, valamint új elsődleges melanomát észleltek (lásd 4.8 pont). Bőrgyógyászati vizsgálat javasolt a dabrafenib-kezelés megkezdése előtt és a kezelés alatt havonta, valamint legfeljebb 6 hónapig a kezelést követően. A rendszeres ellenőrzést a dabrafenib-kezelés befejezését követően 6 hónapon keresztül vagy egy másik daganatellenes kezelés megkezdéséig kell folytatni.

A gyanús bőrelváltozások excisióval kezelhetők, és nem igénylik a kezelés módosítását. A betegek figyelmét fel kell hívni arra, hogy azonnal tájékoztassák orvosukat, ha új bőrelváltozás jelentkezik.

Nem bőreredetű malignitások

BRAF vad-típusú, RAS-mutációval bíró sejtek *in vitro* vizsgálataiban a mitogén-aktivált protein kináz (MAP-kináz) jelátviteli folyamat paradox aktiválódását figyelték meg BRAF-inhibitor expozíció esetén. Ez növelheti a nem bőreredetű malignus daganatok kialakulásának kockázatát dabrafenib-expozíció esetén (lásd 4.8 pont), amikor RAS-mutáció áll fenn. RAS-mutációval összefüggő malignitásokat jelentettek felnőttekkel végzett klinikai vizsgálatokban más BRAF-inhibitor (chronicus myelocytás leukemia és nem bőreredetű laphámsejtes carcinoma a fejen és nyakon), valamint dabrafenib-monoterápia (hasnyálmirigy adenocarcinoma, epevezeték adenocarcinoma), továbbá dabrafenib és trametinib kombinációban történő alkalmazása (colorectális rák, hasnyálmirigyrák) során.

A dabrafenib alkalmazása előtt az előnyöket és kockázatokat mérlegelni kell az olyan betegeknél, akiknél korábban vagy jelenleg RAS-mutációkat hordozó rákbetegség állt, illetve áll fenn. A betegeknél a már fennálló okkult malignitásokra irányuló szűrést kell végezni.

A dabrafenib-kezelés befejezését követően folytatni kell a nem bőreredetű másodlagos/rekurrens malignitások rendszeres ellenőrzését legfeljebb 6 hónapig vagy egy másik daganatellenes terápia megkezdéséig. A kóros leleteket a klinikai gyakorlatnak megfelelően kell kezelni.

Haemorrhagia

A trametinibbel kombinált dabrafenibet szedő felnőtt, valamint gyermekkorú és serdülőkorú betegeknél beszámoltak haemorrhagiás eseményekről (lásd 4.8 pont). Major haemorrhagiás események és halálos kimenetelű haemorrhagiák fordultak elő a dabrafenibet trametinibbel kombinációban szedő felnőtt betegeknél. Ezen események valószínűségét alacsony (< 75 000/mm³) vérlemezkeszám esetén nem állapították meg, mert ezeket a betegeket kizárták a klinikai vizsgálatokból. A vérzési kockázat fokozódhat vérlemezkegátló vagy véralvadástgátló kezelések egyidejű alkalmazásával. Ha vérzés jelentkezik, a beteget a klinikai szükségleteknek megfelelően kell kezelni.

Látáskárosodás

A trametinibbel kombinált dabrafenibet szedő gyermekeknél és serdülőknél szemészeti reakciókról, köztük uveitistről és iridocyclitistről számoltak be (lásd 4.8 pont), amelyek néhány esetben több hónap elteltével jelentkeztek. Klinikai vizsgálatokban dabrafenibbel kezelt felnőtt betegeknél szemészeti reakciókat, köztük uveitist, iridocyclitist és iritist jelentettek. A kezelés során a betegeket ellenőrizni kell, figyelve a látással kapcsolatos jelekre és tünetekre (pl. a látás megváltozása, fotofóbia vagy szemfájdalom).

Uveitis esetén nincs szükség dózismódosításra mindaddig, amíg a szemfertőzés helyi kezeléssel kontrollálható. Ha az uveitis a helyi kezelésre nem reagál, a dabrafenib-kezelést fel kell függeszteni a szemfertőzés megszűntéig, majd egy dózisszinttel alacsonyabb adaggal újra kell kezdeni azt. Nem szükséges a dabrafenibbel kombinációban szedett trametinib dózisének módosítása az uveitis diagnózisának felállítását követően.

PRED és RVO fordulhat elő, amikor a dabrafenibet trametinibbel kombinációban szedik. Kérjük, tanulmányozza át a trametinib por belsőleges oldathoz készítmény alkalmazási előírását (4.4 pont).

Nem szükséges a trametinibbel kombinációban szedett dabrafenib dózisének módosítása RVO vagy RPED diagnózisát követően.

Láz

Lázat jelentettek a dabrafenibbel kapcsolatban felnőttek, valamint gyermekek és serdülők körében végzett klinikai vizsgálatokban (lásd 4.8 pont). A súlyos nem fertőzőes eredetű lázas eseményeket olyan lázként definiálták, amelyhez izommerevség, dehidráció, hypotonia és/vagy olyan pre-renális eredetű akut veseelégtelenség társult, amely a kiindulási időpontban még normális vesefunkciójú betegeknél fordult elő. Dabrafenibet trametinibbel kombinációban kapó gyermekek és serdülők esetében a láz első kialakulásáig eltelt idő mediánja 1,3 hónap volt. Azoknál az irreszekábilis vagy metasztatikus melanómában szenvedő felnőtt betegeknél, akik a dabrafenibet trametinibbel kombinációban szedték, és láz alakult ki, a láz első előfordulására mintegy felerészben a kezelés első hónapjában került sor, és a betegek kb. egyharmadánál észleltek 3 vagy több eseményt. A súlyos, nem fertőzőes eredetű lázas eseményt mutató betegek jól reagáltak az adagolás felfüggesztésére és/vagy a dóziscsökkentésre, illetve a támogató kezelésre.

A dabrafenib- és trametinib-kezelést meg kell szakítani, amennyiben a beteg testhőmérséklete eléri vagy meghaladja a 38 °C-ot (lásd 5.1 pont). Ha a láz nem először alakul ki, a kezelés a láz első tünetének fellépésekor is megszakítható. Lázcsillapítókat, például ibuprofént vagy acetaminofént/paracetamolt kell adni. Ha a lázcsillapítók elégtelenek bizonyulnak, meg kell fontolni *per os* kortikoszteroidok alkalmazását. A betegeket ki kell vizsgálni, hogy nincsenek-e fertőzésre utaló jelek vagy tünetek. A kezelés újratekinthető a láz elmúlását követően. Ha a lázhoz egyéb súlyos jelek vagy tünetek társulnak, a kezelés alkalmazását a láz elmúltát követően csökkentett dózissal, klinikai szempontból megfelelő módon újra el kell kezdeni (lásd 4.2 pont).

Csökkent balkamrai ejekciós frakció (LVEF) / Bal kamra dysfunctio

A trametinibbel kombinációban szedett dabrafenibről jelentették, hogy csökkenti az LVEF-t felnőtt, valamint gyermek- és serdülőkorú betegeknél egyaránt (lásd 4.8 pont). Gyermekek és serdülők bevonásával végzett klinikai vizsgálatokban az LVEF első csökkenéséig eltelt idő mediánja körülbelül egy hónap volt. Felnőtt betegeknél végzett klinikai vizsgálatokban a bal kamra dysfunctio, a szívelégtelenség és az LVEF-csökkenés első megjelenéséig tartó időtartam medián hossza 2-5 hónap között változott.

A dabrafenibet trametinibbel kombinációban kapó betegeknél esetenként myocarditis következtében kialakuló, súlyos, akut bal kamra dysfunkcióról számoltak be. A kezelés abbahagyásakor teljes felépülés volt megfigyelhető. Az orvosoknak gondolniuk kell a myocarditis lehetőségére azoknál a betegeknél, akiknél új vagy súlyosbodó cardialis jelek vagy tünetek alakulnak ki. Kérjük, tanulmányozza át a trametinib por belsőleges oldathoz készítmény alkalmazási előírását (4.4 pont) további információkért. A trametinibbel kombinációban szedett dabrafenib dózisát nem kell módosítani.

Veseelégtelenség

A dabrafenibet trametinibbel kombinációban kapó felnőtt betegek $\leq 1\%$ -ánál észleltek veseelégtelenséget. A felnőtt betegeknél megfigyelt esetek rendszerint lázzal és dehidrációval társultak, és jól reagáltak a kezelés felfüggesztésére, valamint az általános szupportív intézkedésekre. Granulomatous nephritist is jelentettek felnőtt betegeknél. A betegeknél a kezelés során rendszeresen ellenőrizni kell a szérum kreatininszintet. Ha a kreatininszint emelkedik, a kezelés adását fel kell függeszteni, amennyiben az klinikailag indokolt. A dabrafenibet nem tanulmányozták veseelégtelenségben (definíciója: a normálérték felső határánál több mint 1,5-szer nagyobb kreatininszintek) szenvedő betegeknél, így ilyen esetben alkalmazása során óvatosság szükséges (lásd 5.2 pont).

Májjal kapcsolatos mellékhatások

Májjal kapcsolatos mellékhatásokat jelentettek trametinibbel kombinált dabrafenibbel végzett klinikai vizsgálatokban felnőtt, valamint gyermek- és serdülőkorú betegeknél (lásd 4.8 pont). A betegek májfunkcióját ajánlott a kezelés megkezdését követő 6 hónapban 4 hetente ellenőrizni. A májfunkció monitorozása ezt követően folytatható aszerint, ahogy az klinikailag indokolt.

A vérnyomás változásai

Hyperteniáról és hypoteniáról egyaránt beszámoltak trametinibbel kombinált dabrafenibbel végzett klinikai vizsgálatokban résztvevő betegeknél (lásd 4.8 pont). A vérnyomást a kezelés kiindulási időpontjában meg kell mérni, és a kezelés során folyamatosan ellenőrizni kell, szükség esetén kontrollálva a hyperteniát a szokásos kezeléssel.

Interstitialis tüdőbetegség (ILD) / pneumonitis

Trametinibbel kombinált dabrafenib-kezelés során tüdőgyulladás vagyILD eseteket jelentettek felnőtt betegeknél végzett klinikai vizsgálatokban. További információért kérjük, olvassa el a trametinib por belsőleges oldathoz készítmény alkalmazási előírását.

Bőrkiütés

Klinikai vizsgálatokban a dabrafenibet trametinibbel kombinációban szedő gyermekek és serdülők 47%-ánál figyeltek meg bőrkiütést (lásd 4.8 pont). Ezeknek az eseteknek a többsége 1. vagy 2. súlyossági fokú volt, és nem tette szükségessé a kezelés megszakítását vagy a dózis csökkentését.

Súlyos, bőrt érintő mellékhatások

Súlyos, bőrt érintő mellékhatásokról (severe cutaneous adverse reaction, SCAR), így az esetlegesen életveszélyes vagy akár halálos kimenetelű Stevens–Johnson-szindrómáról, valamint eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakcióról (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS) számoltak be a dabrafenib/trametinib kombinációs terápiával történő kezelés során felnőtt betegeknél. A kezelés megkezdése előtt a betegeket fel kell világosítani ezen bőrreakciók jeleiről és tüneteiről, és szoros megfigyelés alatt kell tartani őket. Ha SCAR-ra utaló jelek és tünetek jelentkeznek, a kezelést le kell állítani.

Rhabdomyolysis

A trametinibbel kombinált dabrafenibet szedő felnőtt betegeknél rhabdomyolysist jelentettek. A rhabdomyolysisre utaló jelek vagy tünetek megfelelő klinikai kivizsgálást és szükség esetén kezelést tesznek indokolttá. További információért kérjük, olvassa el a trametinib por belsőleges oldathoz készítmény alkalmazási előírását.

Pancreatitis

Klinikai vizsgálatokban pancreatitist észleltek trametinibbel kombinált dabrafenibbel kezelt felnőtt, valamint gyermek- és serdülőkorú betegeknél (lásd 4.8 pont). Az ismeretlen eredetű hasi fájdalmat azonnal ki kell vizsgálni, beleértve a szérum amiláz- és lipázszint mérését is. Egy pancreatitis-epizódot követően a betegeket szoros ellenőrzés alatt kell tartani a kezelés újrakezdése esetén.

Mélyvénás trombózis/Tüdőembólia

Tüdőembólia vagy mélyvénás trombózis fordulhat elő. Ha tüdőembólia vagy mélyvénás trombózis tünetei alakulnak ki, pl. légszomj, mellkasi fájdalom vagy kar-, illetve lábduzzanat, azonnali orvosi ellátás szükséges. Életveszélyes tüdőembólia esetén végleg abba kell hagyni a kezelést.

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek

Trametinibbel kombinált dabrafenibet szedő gyermek- és serdülőkorú betegeknél colitistről és enterocolitistről számoltak be (lásd 4.8 pont). Trametinibbel kombinált dabrafenibet szedő felnőtt betegeknél esetenként végzetes kimenetelű colitistről és gastrointestinalis perforációról számoltak be. További információért kérjük, olvassa el a trametinib por belsőleges oldathoz készítmény alkalmazási előírását.

Sarcoidosis

Sarcoidosis eseteit jelentették a dabrafenib és trametinib kombinációjával kezelt felnőtt betegeknél, amely elsősorban a bőrt, a tüdőt, a szemet és a nyirokcsomókat érintette. Az esetek többségében a dabrafenibbel és trametinibbel végzett kezelést folytatták. Sarcoidosis diagnózisa esetén mérlegelni kell a megfelelő kezelés alkalmazását.

Fogamzóképes nők/termékenység férfiaknál

A fogamzóképes nőket a kezelés megkezdése előtt megfelelő módon tájékoztatni kell a hatásos fogamzásgátlási módszerekről. A fogamzóképes nőknek hatásos fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés ideje alatt, valamint a dabrafenib abbahagyását követően 2 hétig és a trametinib abbahagyását követően 16 hétig. A dabrafenibet trametinibbel kombinációban szedő férfi betegeket tájékoztatni kell a károsodott spermatogenezis potenciális kockázatáról, amely irreverzibilis is lehet (lásd 4.6 pont).

Haemophagocytás lymphohistiocytosis

A forgalomba hozatalt követően haemophagocytás lymphohistiocytosist (HLH) figyeltek meg a dabrafenibbel kezelt felnőtt betegeknél, ha azt trametinibbel kombinációban alkalmazták. Körültekintéssel kell eljárni, ha a dabrafenibet trametinibbel kombinációban alkalmazzák. Amennyiben HLH-t diagnosztizálnak, a dabrafenib és a trametinib alkalmazását is le kell állítani, és meg kell kezdeni a HLH kezelését.

Más gyógyszerek hatása a dabrafenibre

A dabrafenib a CYP2C8 és a CYP3A4 szubsztrátja. Ezen enzimek hatékony induktorainak használatát kerülni kell, amennyiben lehetséges, mert ezek a szerek csökkenthetik a dabrafenib hatásosságát (lásd 4.5 pont).

A dabrafenib hatása más gyógyszerekre

A dabrafenib a metabolizáló enzimek induktora, amely számos, gyakran alkalmazott gyógyszer (példákat lásd a 4.5 pontban) esetében a hatásosság elvesztéséhez vezethet. Ezért a dabrafenib-kezelés megkezdésekor nélkülözhetetlen a beteg gyógyszeres kezeléseinek áttekintése. Általánosságban kerülni kell a dabrafenib egyidejű alkalmazását olyan gyógyszerekkel, amelyek bizonyos metabolikus enzimek érzékeny szubsztrátjai vagy transzporterei (lásd 4.5 pont), ha a hatásosság és az adagmódosítás rendszeres ellenőrzése nem lehetséges.

A dabrafenib warfarinnal történő egyidejű alkalmazása csökkent warfarin-expozíciót eredményez. Óvatosság szükséges, és a nemzetközi normalizált arány (international normalised ratio, INR) még rendszeresebb ellenőrzése ajánlott, ha a warfarinnal egyidejűleg dabrafenibet alkalmaznak, illetve akkor, amikor a dabrafenib alkalmazását abbahagyják (lásd 4.5 pont).

A dabrafenib digoxinnal történő egyidejű alkalmazása csökkent digoxin-expozíciót eredményez. Óvatosság szükséges, és a digoxinszint még gyakoribb ellenőrzése ajánlott, ha a digoxint (transzporter-szubsztrát) egyidejűleg alkalmazzák dabrafenibbel, valamint a dabrafenib alkalmazásának befejezésekor (lásd 4.5 pont).

Segédanyagok

Kálium

A maximális napi dózist tekintve a készítmény kevesebb mint 1 mmol (39 mg) káliumot tartalmaz, azaz gyakorlatilag „káliummentes”.

Benzil-alkohol

Ez a gyógyszer <0,00078 mg benzil-alkoholt tartalmaz diszpergálódó tablettánként.

A benzil-alkohol allergiás reakciót okozhat.

A 3 évesnél fiatalabb gyermekeknél légzőrendszeri tünetekre irányuló monitorozást kell végezni.

A terhes betegek – illetve azon betegek, akiknél fennáll a terhesség lehetősége – figyelmét fel kell hívni arra, hogy a segédanyagként használt benzil-alkohol potenciális kockázatot jelenthet a magzat számára, ugyanis idővel felhalmozódva metabolikus acidózist okozhat.

A dabrafenib diszpergálódó tablettát óvatosan kell alkalmazni máj- vagy vesekárosodásban szenvedő betegeknél, ugyanis a benzil-alkohol idővel felhalmozódva metabolikus acidózist okozhat.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

Más gyógyszerek hatása a dabrafenibre

A dabrafenib a CYP2C8 és a CYP3A4 metabolizáló enzim szubsztrátja, míg a hidroxidabrafenib és a dezmetil-dabrafenib, mint aktív metabolitok, a CYP3A4 szubsztrátjai. Azok a gyógyszerek, amelyek a CYP2C8, illetve a CYP3A4 erős inhibitorai vagy induktorai, ily módon valószínű, hogy a fentiek szerint növelik vagy csökkentik a dabrafenib koncentrációját. Amennyiben lehetséges, a dabrafenib alkalmazása során alternatív hatóanyagok adását kell mérlegelni. A dabrafenib alkalmazásakor óvatosság szükséges, ha erős inhibitorok (pl. ketokonazol, gemfibrozil, nefazodon, klaritromicin, ritonavir, szakvinavir, telitromicin, itraconazol, vorikonazol, pozakonazol, atanazavir) kerülnek egyidejű alkalmazásra a dabrafenibbel. A dabrafenib egyidejű használatát hatékony CYP2C8, illetve CYP3A4-induktorokkal (pl. rifampicinnel, fenitoinnal, karbamazepinnel, fenobarbitállal, közönséges orbáncfűvel [*Hypericum perforatum*]) kerülni kell.

A naponta egyszer adott 400 mg ketokonazol (CYP3A4-inhibitor) és a naponta kétszer adott 75 mg dabrafenib együttes alkalmazása 71%-kal növelte a dabrafenib AUC értékét és 33%-kal a C_{max} értékét a dabrafenib önmagában történő alkalmazásához képest. Az együttes alkalmazás növelte a hidroxidabrafenib és a dezmetil-dabrafenib AUC értékét (sorrendben 82%-os, illetve 68%-os emelkedés). A karboxi-dabrafenib esetében az AUC 16%-os csökkenését észlelték.

A naponta kétszer adott 600 mg gemfibrozil (CYP2C8-inhibitor) és a naponta kétszer adott 75 mg dabrafenib együttes alkalmazása 47%-kal növelte a dabrafenib AUC értékét, de nem változtatta meg a dabrafenib C_{max} -értékét a dabrafenib önmagában történő alkalmazásához képest. A gemfibrozilnak nem volt klinikailag releváns hatása a dabrafenib-metabolitok szisztémás expozíciójára ($\leq 13\%$).

A naponta egyszer adott 600 mg rifampin (CYP3A4/CYP2C8-induktor) és a naponta kétszer adott 150 mg dabrafenib a dabrafenib ismételt adagjai mellett észlelt C_{max} 27%-os és AUC 34%-os csökkenését eredményezte. A hidroxidabrafenib esetén nem észlelték az AUC lényeges változását. A karboxi-dabrafenib esetén az AUC 73%-kal emelkedett, a dezmetil-dabrafenib mellett pedig az AUC 30%-kal csökkent.

A 150 mg dabrafenib napi kétszeri, ismételt adagolása a naponta egyszer adott, pH-növelő 40 mg rabeprazollal egyidejűleg alkalmazva az AUC 3%-os növekedését és a C_{max} 12%-os csökkenését eredményezte. Ezeket a dabrafenib AUC- és C_{max} -értékeiben bekövetkezett változásokat nem tekintik klinikailag jelentősnek. A tápcsatorna felső szakaszának pH-értékét megváltoztató gyógyszerek (például protonpumpa-inhibitorok, H₂-receptor antagonisták, antacidok) várhatóan nem csökkentik a dabrafenib biohasznosulását.

A dabrafenib hatása más gyógyszerekre

A dabrafenib egy enziminduktor, és fokozza a gyógyszermetabolizáló enzimek (köztük a CYP3A4, a CYP2C-k és a CYP2B6) és esetlegesen a transzporterek szintézisét. Ez az említett enzimek által metabolizált gyógyszerek plazmaszintjeinek csökkenését eredményezi, és hatással lehet egyes transzportált hatóanyagokra is. A plazmakoncentrációk csökkenése e gyógyszerek klinikai hatásának elvesztéséhez vagy csökkenéséhez vezethet. Fennáll annak a kockázata is, hogy e hatóanyagok aktív metabolitjai fokozottabb mértékben keletkeznek. Az indukálható enzimek közé tartozik a CYP3A a májban és a bélben, a CYP2B6, a CYP2C8, a CYP2C9, a CYP2C19 és az UGT-k (glukuroniddal konjugált enzimek). A Pgp transzportprotein, továbbá egyéb transzporterek, pl. MRP-2 is indukálhatók lehetnek. Nem valószínű, hogy a BCRP és OATP1B1/1B3 indukciója egy, a rozuvasztatinnal végzett klinikai vizsgálat megfigyelésein alapul.

In vitro a dabrafenib dózisfüggő módon növelte a CYP2B6- és a CYP3A4-szintet. Egy klinikai gyógyszerkölcsonhatás vizsgálatban a *per os* adott midazolám (egy CYP3A4-szubsztrát) C_{max} értéke 47%-kal, AUC értéke 65%-kal csökkent a dabrafenib ismételt adagjaival egyidejűleg alkalmazva.

A dabrafenib és a warfarin egyidejű alkalmazása 37%-kal csökkentette az S-warfarin és 33%-kal az R-warfarin AUC-értékét az önmagában alkalmazott warfarinhoz képest. Az S-warfarin C_{max} értéke 18%-kal, míg az R-warfarin C_{max} értéke 19%-kal emelkedett.

Számos metabolizációval és aktív transzporttal kiürülő gyógyszerrel várható kölcsönhatás. Ha ezek terápiás hatása nagyon fontos a betegnek, és a dózismódosítás nem végezhető el könnyen a hatásosság vagy a plazmakoncentrációk rendszeres ellenőrzése alapján, akkor ezen gyógyszereket kerülni kell, vagy óvatosan kell használni. A paracetamol alkalmazását követő májkárosodás kockázata gyaníthatóan nagyobb az olyan betegeknél, akiket egyidejűleg enziminduktorokkal kezelnek.

Az érintett gyógyszerek száma várhatóan nagy, bár kölcsönhatásuk mértéke változó. Az esetlegesen érintett gyógyszerek csoportjába tartoznak a teljesség igénye nélkül az alábbiak:

- analgetikumok (pl. fentanil, metadon)
- antibiotikumok (pl. klaritromicin, doxiciklin)
- daganatellenes szerek (pl. kabazitaxel)
- antikoagulánsok (pl. acenokumarol, warfarin, lásd 4.4 pont)
- antiepileptikumok (pl. karbamazepin, fenitoin, primidon, valproinsav)
- antipszichotikumok (pl. haloperidol)
- kalciumcsatorna-blokkolók (pl. diltiazem, felodipin, nikardipin, nifedipin, verapamil)
- szívglükozidok (pl. digoxin, lásd 4.4 pont)
- kortikoszteroidok (pl. dexametazon, metilprednizolon)
- HIV-ellenes antivirális szerek (pl. amprenavir, atanazavir, darunavir, delavirdin, efavirenz, fozamprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, szakvinavir, tipranavir)
- hormonális fogamzásgátlók (lásd 4.6 pont)
- altatók (pl. diazepam, midazolám, zolpidem)
- immunszuppresszánsok (pl. ciklosporin, takrolimusz, szirolimusz)
- sztatínok, amelyek a CYP3A4-en metabolizálódnak (pl. atorvasztatin, szimvasztatin)

Az induktor hatás valószínűleg 3 nappal a dabrafenib ismételt adagokban való alkalmazása után kezdődik. A dabrafenib szedésének befejezését követően az induktor hatás csökkenése fokozatos, az érzékeny CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 és CYP2C19, UDP-glukuronozil-transzferáz (UGT) és transzporter szubsztrátok (pl. Pgp vagy MRP-2) szintje emelkedhet, és a betegeknél rendszeresen ellenőrizni kell a toxicitást, továbbá e szerek adagolását esetlegesen módosítani kell.

In vitro a dabrafenib egy mechanizmus-alapú CYP3A4-inhibitor. Ezért esetlegesen a CYP3A4 átmeneti gátlása figyelhető meg a kezelés első néhány napján.

A dabrafenib hatása a hatóanyagtranszport-rendszerekre

A dabrafenib a humán szerves aniontranszportáló polipeptid (OATP) 1B1 (OATP1B1), OATP1B3 és a BCRP *in vitro* inhibitora. A rozuvasztatin (OATP1B1, OATP1B3 és BCRP szubsztrát) egyszeri, és a dabrafenib ismételt adagjainak felnött betegeknél történő együttes alkalmazása a rozuvasztatin C_{max} -értéknek 2,6-szeresére való emelkedését eredményezte, míg az AUC csak minimálisan változott (7%-os növekedés). Nem valószínű, hogy a rozuvasztatin emelkedett C_{max} -értékének klinikai jelentősége lenne.

Kérjük, tanulmányozza át a trametinib por belsőleges oldathoz készítmény alkalmazási előírásának 4.4 és 4.5 pontjában ismertetett gyógyszerkölcsonhatásokat is.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők/nők fogamzásgátlása

Fogamzóképes korban lévő nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a dabrafenib kezelés alatt és legalább 2 hétig azt követően, illetve a trametinib abbahagyását követő 16 héten át.

A dabrafenib csökkentheti a szájon át alkalmazható vagy bármilyen szisztémás hormonális fogamzásgátlók hatásosságát, és ezért hatékony alternatív fogamzásgátló módszer – például barrier módszer – alkalmazása szükséges (lásd 4.5 pont).

Terhesség

A dabrafenib terhes nőknél való alkalmazásáról nem állnak rendelkezésre adatok. Állatkísérletekben nem észleltek reprodukív toxicitást és embriofoetális fejlődési toxicitást, beleértve a teratogén hatásokat (lásd 5.3 pont). A dabrafenibet nem szabad terhes nőknél alkalmazni, kivéve, ha a terápia lehetséges előnye az anyára nézve meghaladja annak lehetséges kockázatát a magzatra nézve. Ha a beteg teherbe esik, mialatt a dabrafenibet szedi, tájékoztatni kell őt a magzatot érintő esetleges kockázatot illetően. Kérjük, olvassa el a trametinib por belsőleges oldathoz készítmény alkalmazási előírását (4.6 pont) is a trametinibbel kapcsolatos további információkért.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a dabrafenib kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Az anyatejjel táplált gyermekre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. El kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy megszakítják a dabrafenib-kezelést, figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermekre nézve, valamint a terápia előnyét az anyára nézve.

Termékenység

Humán adatok nem állnak rendelkezésre a trametinibbel kombinációban szedett dabrafenibbel kapcsolatban. A dabrafenib károsíthatja a férfi és a női termékenységet, mivel állatokban a hím és a nőstény nemi szervekre gyakorolt hatásokat mutattak ki (lásd 5.3 pont). A férfibetegeket, akik a dabrafenibet trametinibbel kombinációban szedik, tájékoztatni kell a károsodott spermatogenezis potenciális kockázatáról, amely irreverzibilis is lehet. További információért kérjük, olvassa el a trametinib por belsőleges oldathoz készítmény alkalmazási előírását.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A dabrafenib kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A beteg klinikai állapotát és a dabrafenib mellékhatásprofilját is szem előtt kell tartani a beteg ítélőképességet igénylő feladatmegoldó, motoros és kognitív képességeinek mérlegelése során. A beteget tájékoztatni kell az ezen tevékenységeket befolyásoló fáradtság, szédülés vagy szempanaszok előfordulásának lehetőségéről.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Trametinibbel kombinációban alkalmazott dabrafenibbel kezelt gyermekek és serdülők klinikai vizsgálataiban a leggyakoribb ($\geq 20\%$ -os gyakorisággal jelentett) mellékhatások a következők voltak: láz (65%), kiütés (47%), fejfájás (40%), hányás (38%), kimerültség (35%), száraz bőr (34%), hasmenés (31%), haemorrhagia (30%), hányinger (26%), dermatitis acneiformis (26%), neutropenia (25%), hasi fájdalom (23%) és köhögés (22%). A leggyakrabban jelentett súlyos (3./4. fokozatú) mellékhatások a következők voltak: neutropenia (15%), láz (9%), transzaminázszint-emelkedés (6%) és testtömeggyarapodás (5%). A gyermekek és serdülők növekedésére és vázrendszerük érésére vonatkozóan jelenleg korlátozottan állnak rendelkezésre hosszú távú adatok (lásd 5.3 pont).

A gyermek- és serdülőkorú betegeknél tapasztalt biztonságossági profil nagymértékben hasonló volt, mint a felnőtt betegeknél korábban meghatározott biztonságossági profil. A következőkben felsorolt további mellékhatásokról eddig még csak dabrafenib kapszulával és trametinib tablettával kezelt felnőtt betegeknél számoltak be: a bőr laphámsejtes carcinomája, seborrhoeás keratózis, lymphoedema, szájszárazság, actinikus keratosis, fényérzékenység, veseelégtelenség (gyakori), melanoma, acrochordon, sarcoidosis, chorioretinopathia, pneumonitis, akut veseelégtelenség, nephritis, szívelégtelenség, bal kamrai dysfunctio, intersticiális tüdőbetegség, rhabdomyolysis (nem gyakori), gastrointestinalis perforatio, haemophagocytás lymphohistiocytosis (ritka), myocarditis, Stevens–Johnson-szindróma, eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció (nem ismert gyakoriság).

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A trametinibbel kombinációban alkalmazott dabrafenib biztonságosságát egy olyan összevont biztonságossági populációban értékelték, amelyet két vizsgálat 171 gyermek- és serdülőkorú, BRAF V600 mutációra pozitív, előrehaladott szolid daganatos betege alkotott. Négy beteg (2,3%) volt 1 - <2 éves, 39 beteg (22,8%) 2 - <6 éves, 54 beteg (31,6%) 6 - <12 éves, 74 beteg (43,3%) pedig 12 - <18 éves a beválasztásakor. A kezelés átlagos időtartama 80 hét volt.

Az összevont gyermekgyógyászati biztonságossági populációban előfordult mellékhatások (4. táblázat) MedRA szervrendszeri kategóriák szerinti bontásban, a következő gyakoriság szerint olvashatók az alábbiakban: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$) ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\ 000$) és nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

4. táblázat A trametinibbel kombinációban alkalmazott dabrafenib-kezelés kapcsán az összevont gyermekgyógyászati biztonságossági populációban jelentett mellékhatások (n=171)

Fertőző betegségek és parazita-fertőzések	
Nagyon gyakori	Paronychia
Gyakori	Húgyúti fertőzés, cellulitis, nasopharyngitis* ¹
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és a polipokat is)	
Gyakori	Bőrpapilloma
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	Neutropenia* ² , anaemia, leukopenia*
Gyakori	Thrombocytopenia*
Immunrendszeri betegségek és tünetek	
Gyakori	Túlérzékenység
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	
Gyakori	Dehydratio, étvágycsökkenés
Idegrendszeri betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	Fejfájás, szédülés* ³
Szembetegségek és szemészeti tünetek	
Gyakori	Homályos látás, látáskárosodás, uveitis* ⁴
Nem gyakori	Retinaleválás, periorbitalis oedema
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	
Gyakori	Csökkent ejekciós frakció, bradycardia*
Érbetegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	Haemorrhagia* ⁵
Gyakori	Hypertonia, hypotonia
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	Köhögés*
Gyakori	Dyspnoe
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	Hasi fájdalom*, székrekedés, hasmenés, hányinger, hányás
Gyakori	Pancreatitis, stomatitis
Nem gyakori	Colitis*
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	
Nagyon gyakori	Dermatitis acneiformis* ⁶ , száraz bőr* ⁷ , pruritus, kiütés* ⁸ , erythema
Gyakori	Generalizált exfoliatív dermatitis* ⁹ , alopecia, palmoplantaris erythrodysesthesia szindróma, folliculitis, bőrelváltozás, panniculitis, hyperkeratosis
Nem gyakori	Berepedezett bőr, éjszakai izzadás, hyperhidrosis

A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	
Nagyon gyakori	Arthralgia, végtagfájdalom
Gyakori	Myalgia*, izomgörcsök* ¹⁰
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	
Nagyon gyakori	Láz*, kimerültség* ¹¹ , testtömeg-gyarapodás
Gyakori	Nyálkahártya-gyulladás*, arcödéma, hideglelés, perifériás ödéma, influenzaszerű betegség
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	
Nagyon gyakori	Emelkedett transzaminázszintek* ¹²
Gyakori	Hyponatraemia, hypophosphataemia, hyperglykaemia, az alkalikus foszfatáz emelkedett vérszintje, emelkedett gamma-glutamil-transzferáz, emelkedett kreatin-foszfokinázszint a vérben
*Olyan terminus, amelyben kettő vagy több, klinikainak hasonlóan ítélt MedDRA preferált kifejezést vontak össze.	
1	a nasopharyngitisbe beletartozik a pharyngitis
2	a neutropeniába beletartozik: csökkent neutrofilszám és lázas neutropenia.
3	a szédülésbe beletartozik a vertigo
4	az uveitisbe beletartozik az iridocyclitis
5	a haemorrhagiába beletartozik az epistaxis, a haematuria, a contusio, a haematoma, a nemzetközi normalizált arány emelkedése, az analis haemorrhagia, a katéter bevezetésénél kialakuló haemorrhagia, a cerebralis haemorrhagia, az ecchymosis, az extraduralis haematoma, a gastrointestinalis haemorrhagia, a haematochezia, a petechiák, a postproceduralis haemorrhagia, a rectalis haemorrhagia, a csökkent vörösvértestszám, haemorrhagia a gastrointestinalis traktus felső szakaszán és haemorrhagia az uterusban
6	a dermatitis acneiformisbe beletartozik az acne és a pustulosus acne
7	a száraz bőrbe beletartozik a xerosis és a xeroderma
8	a kiütésbe beletartozik a maculo-papulosus kiütés, a pustulosus kiütés, az erythematosus kiütés, a papulosus bőrkiütés és a maculosus kiütés
9	a generalizált exfoliatív dermatitisbe beletartozik a bőrhámlás és az exfoliatív dermatitis
10	az izomgörcsökbe beletartozik a musculoskeletalis merevség
11	a kimerültségbe beletartozik a rosszullét és az asthenia
12	az emelkedett transzaminázszintekbe beletartozik az emelkedett glutamát-oxálacetát-transzamináz- (GOT) szint és az emelkedett glutamát-piruvát-transzamináz- (GPT) szint

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

Testtömeg-gyarapodás

A testtömeg gyarapodásáról csak gyermekeknél és serdülőknél számoltak be. Ezt a jelenséget a gyermekek és serdülők 16%-ánál jelentették nemkívánatos eseményként; a betegek 4,7%-ánál számoltak be 3-as fokozatú esetekről, a kezelés abbahagyásának aránya a betegek 0,6%-át tette ki. A bejelentett testtömeg-gyarapodás első kialakulásáig eltelt idő mediánja 3,1 hónap volt dabrafenibet trametinibbel kombinációban kapó gyermekek és serdülők esetében. A betegek 29,8%-ánál figyelték meg a testtömeg ≥ 2 életkornak megfelelő BMI- (testtömeg-index) percentilis kategóriájú gyarapodását a kiinduláshoz képest.

Haemorrhagia

A gyermek- és serdülőkorú betegek 30%-ánál számoltak be vérzéses eseményekről, amelyek a betegek 1,2%-ánál léptek fel 3-as súlyossági fokozattal. A leggyakoribb vérzéses eseményt (epistaxis) a gyermek- és serdülőkorú betegek 18%-ánál jelentették. A vérzéses események első kialakulásáig eltelt idő mediánja 2,4 hónap volt gyermekek és serdülők esetében. Haemorrhagiás események, köztük major és halálos kimenetelű haemorrhagiák fordultak elő a dabrafenibet trametinibbel kombinációban szedő felnőtt betegeknek.

A vérzési kockázat fokozódhat vérlemezkegátló vagy véralvadásgátló kezelések egyidejű alkalmazásával. Haemorrhagia esetén a beteget a klinikai szükségleteknek megfelelően kell kezelni (lásd 4.4 pont).

Csökkenő balkamrai ejekciós frakció (LVEF) / Bal kamra dysfunctio

Az LVEF csökkenéséről a gyermek- és serdülőkorú betegek 5,3%-ánál számoltak be, és a betegek <1%-ánál fordultak elő 3-as fokozatú események. Az LVEF első csökkenéséig eltelt idő mediánja körülbelül egy hónap volt.

Az intézményes normálérték alsó határánál alacsonyabb LVEF értékkel rendelkező betegeket nem vonták be a dabrafenibbel végzett klinikai vizsgálatokba. Dabrafenibet trametinibbel kombináló kezelés esetén óvatosan kell alkalmazni olyan állapotokban, amelyek károsíthatják a balkamrafunkciót (lásd 4.2 és 4.4 pont). Kérjük, olvassa el a trametinib por belsőleges oldathoz készítmény alkalmazási előírásának 4.4 pontját.

Láz

Lázat jelentettek a trametinibbel kombinációban szedett dabrafenibbel végzett klinikai vizsgálatokban (lásd 4.4 pont). Lázzal a gyermek- és serdülőkorú betegek 65%-ánál számoltak be és a betegek 8,8%-ánál léptek fel 3-as fokozatú események. A láz első előfordulása kb. felerészből a kezelés első hónapjában következett be felnőtteknél, és e betegek hozzávetőlegesen egyharmadánál 3 vagy több lázas epizódot jelentettek. Az integrált biztonságossági felnőtt populációban dabrafenibet monoterápiában szedő betegek 1%-ánál súlyos, nem fertőzőes eredetű lázas eseményeket észleltek, amelyhez súlyos izommerevség, dehidráció, hypotonia és/vagy pre-renális eredetű akut veseelégtelenség társult olyan betegeknél, akiknek a vesefunkciója a kiindulási időpontban normális volt. E súlyos, nem fertőzőes eredetű lázas események jellemzően a dabrafenib-monoterápia első hónapjában léptek fel. A súlyos nem fertőzőes eredetű lázas eseményt mutató betegek jól reagáltak az adagolás felfüggesztésére és/vagy a dóziscsökkentésre, illetve a támogató kezelésre (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Májjal kapcsolatos események

Hepaticus mellékhatásokat jelentettek a trametinibbel kombinációban szedett dabrafenibbel végzett klinikai vizsgálatokban felnőttek, valamint gyermekek és serdülők körében. A gyermekgyógyászati biztonságossági populációban a GPT és a GOT emelkedése nagyon gyakori volt, sorrendben a betegek 12,3%-ánál, illetve 15,2%-ánál fordultak elő (lásd 4.4 pont). További információért kérjük, olvassa el a trametinib por belsőleges oldathoz készítmény alkalmazási előírását.

A vérnyomás változásai

Hypertoniáról a gyermek- és serdülőkorú betegek 2,3%-ánál számoltak be, és a betegek 1,2%-ánál fordultak elő 3-as fokozatú események. A hipertónia első kialakulásáig eltelt idő mediánja 5,4 hónap volt gyermekek és serdülők esetében.

Hypotoniáról a gyermek- és serdülőkorú betegek 3,5%-ánál számoltak be, amely a betegek 2,3%-ánál lépett fel ≥ 3 -as súlyossági fokozattal. A hypotonia első kialakulásáig eltelt idő mediánja 1,5 hónap volt gyermekek és serdülők esetében.

A vérnyomást a kezelés kiindulási időpontjában meg kell mérni, és a kezelés során folyamatosan ellenőrizni kell, szükség esetén kontrollálva a hipertóniát a szokásos kezeléssel (lásd 4.4 pont).

Arthralgia

Arthralgiát nagyon gyakran jelentettek a trametinibbel kombinált dabrafenib integrált, felnőtteket és gyermekgyógyászati betegeket magában foglaló biztonságossági populációjában. A gyermekgyógyászati biztonságossági populációban a betegek 12,3%-ánál számoltak be arthralgiáról, és a betegek <1%-ánál fordultak elő 3-as súlyossági fokozatú események. Arthralgiát a felnőtt betegek 25%-ánál jelentettek, bár ezek fokozata főként 1-es és 2-es volt, míg 3-as fokozatú esetek nem gyakran (<1%) fordultak elő.

Hypophosphataemia

Hypophosphataemiát gyakran, sorrendben a betegek 4%-ánál, illetve 5,8%-ánál jelentettek a trametinibbel kombinált dabrafenib integrált, felnőtteket és gyermekgyógyászati betegeket magában foglaló biztonságossági populációjában. Megjegyzendő, hogy a felnőtt betegek 1%-ánál 3-as fokozatú események léptek fel. Gyermek- és serdülőkorú betegeknél csak 1-es és 2-es fokozatú hypophosphataemia jelentkezett.

Pancreatitis

Gyermek- és serdülőkorú betegek körében a betegek 1,2%-ánál számoltak be pancreatitistról, és a betegek <1%-ánál fordultak elő 3-as súlyossági fokozatú események. Felnőtt betegek klinikai vizsgálataiban egy pancreatitis esemény történt a dabrafenib adagolásának első napján egy metasztatikus melanómában szenvedő betegnél, és újból megjelent a kezelés csökkentett dózissal történt ismételt elkezdését követően. Az ismeretlen eredetű hasi fájdalmat azonnal ki kell vizsgálni, beleértve a szérum amiláz- és lipázszint mérését is. A beteget szoros, rendszeres ellenőrzés alatt kell tartani a kezelés pancreatitis epizódot követő újrakezdése esetén (lásd 4.4 pont).

Bőreredetű malignitások

A trametinibbel kombinált dabrafenib integrált felnőtt biztonságossági populációjában a betegek 2%-ánál fordult elő cutan laphámsejtes carcinoma (cuSCC), a megjelenésig eltelt medián időtartam 18-31 hét volt. A cuSCC első előfordulásának diagnózisáig eltelt medián időtartam 223 nap (időtartomány: 56-510 nap) volt. Azok a felnőtt betegek, akiknél cuSCC vagy új elsődleges melanoma alakult ki, mindannyian dózismódosítás nélkül folytatták a kezelést (lásd 4.4 pont).

Nem bőreredetű malignus folyamatok

BRAF vad-típusú sejtekben, BRAF-inhibitor expozíció esetén a MAP-kináz jelátviteli folyamat paradox aktiválódása a nem bőreredetű malignus folyamatok fokozott kockázatát eredményezheti, beleértve a RAS-mutált eseteket is (lásd 4.4 pont). Nem bőreredetű malignitásokat a trametinibbel kombinált dabrafenib integrált felnőtt biztonságossági populációjában a betegek <1%-ánál jelentettek. RAS-mutáció okozta malignitás eseteket figyeltek meg dabrafenibet trametinibbel kombináló kezelés alkalmazása mellett. A betegek állapotát rendszeresen ellenőrizni kell, ahogyan klinikailag indokolt.

Veseelégtelenség

A lázzal szövődött prerenális azotaemia okozta veseelégtelenség vagy granulomatosus nephritis nem fordult elő gyakran felnőtt betegeknél, azonban a dabrafenibet nem vizsgálták olyan betegeknél, akiknél veseelégtelenség állt fenn (definíciója: a normálérték felső határánál több mint 1,5-szer nagyobb kreatininszintek). Ilyen esetekben óvatosság ajánlott (lásd 4.4 pont).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Nem számoltak be akut túlادagolás tüneteiről olyan gyermek- és serdülőkorú betegeknél, akik dabrafenibet trametinibbel kombinációban kaptak klinikai vizsgálatokban. A túlادagolásnak nincs specifikus kezelése. Ha túlادagolás fordul elő, a betegeket támogató kezelésben kell részesíteni, szükség szerint megfelelő ellenőrző vizsgálatokkal.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Daganatellenes szerek, Protein-kináz inhibitorok, B-Raf szerin-treonin-kináz (BRAF) gátlók, ATC kód: L01EC02

Hatásmechanizmus

A dabrafenib egy RAF-kinázgátló. A BRAF onkogén mutációi a RAS/RAF/MEK/ERK jelátviteli út konstitutív aktiválódásához vezetnek. A leggyakrabban megfigyelt BRAF mutáció a V600E, amelyet a gyermekeknél és serdülőknél előforduló LGG 19%-ában, míg a gyermekeknél és serdülőknél előforduló HGG 5%-ában jelentettek.

Trametinibbel való kombináció

A trametinib egy reverzibilis, nagymértékben szelektív, allosztérikus mitogén-aktivált extracelluláris szignál-szabályozott kináz 1 (MEK1)- és MEK2-aktiváció-, valamint kináz-aktivitásgátló hatóanyag. A MEK fehérvék az extracelluláris szignál-regulált kináz (ERK) jelátviteli út összetevői. Humán daganatokban ezt az útvonalat gyakran a MEK-et aktiváló BRAF mutált formái aktiválják. A trametinib gátolja a MEK BRAF általi aktiválását és gátolja a MEK kináz aktivitását.

Ily módon a trametinib és a dabrafenib ezen a jelátviteli úton két kináz enzimet (MEK és RAF) gátolnak, és ezáltal ez a kombináció a jelátviteli út egyidejű gátlását eredményezi. A dabrafenib és a trametinib kombinációja *in vitro* tumorelles aktivitást mutat a BRAF V600 mutáció-pozitív rák sejtvonalakban és *in vivo* kísérleti a rezisztencia kialakulását a BRAF V600 mutáció-pozitív xenograftokban.

Farmakodinámiás hatások

A biokémiai vizsgálatokból származó preklinikai adatok azt igazolták, hogy a dabrafenib a BRAF-kinázokat a 600-as kodon mutációk aktiválásával gátolja (5. táblázat).

5. táblázat A dabrafenib kinázgátló aktivitása különböző RAF-kinázok esetén

Kináz	Gátlókoncentráció (IC₅₀) (nM)
BRAF V600E	0,65
BRAF WT	3,2
CRAF WT	5,0

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Gyermekek és serdülők

Egy multicentrikus, nyílt elrendezésű, II. fázisú vizsgálatot (EudraCT 2015-004015-20) végeztek a dabrafenib és trametinib alkotta kombinációs terápia hatásosságának és biztonságosságának meghatározására 1 és <18 éves közötti életkorú, BRAF V600-mutációra pozitív gliómában szenvedő gyermekek és serdülők körében. Az alacsony fokozatú (WHO 2016 szerinti 1-es és 2-es fokozatú) gliómában (LGG) szenvedő, első szisztémás kezelést igénylő betegek 2:1 arányú véletlen besorolás szerint vagy dabrafenibet és trametinibet, vagy pedig karboplatint és vinkrisztint kaptak, míg a relabáló vagy refrakter, magas fokozatú (WHO 2016 szerinti 3-as és 4-es fokozatú) gliómában (HGG) szenvedő betegeket egyetlen vizsgálati karra, egy dabrafenibet plusz trametinibet kapó kohorszba választották be.

A BRAF-mutációs státuszt prospektív jelleggel, helyben elvégzett vizsgálattal azonosították (vagy pedig központi laboratóriumban végzett valós idejű polimeráz láncreakció (PCR) segítségével, ha a vizsgálatot nem lehetett helyben elvégezni). Továbbá a központi laboratóriumban elvégezték a rendelkezésre álló daganatminták visszamenőleges elemzését a BRAF V600E-mutáció megerősítése céljából.

A klinikai vizsgálatban a dabrafenib és a trametinib adagolását az életkor és a testtömeg határozta meg: a dabrafenibet szájon át alkalmazták 2,625 mg/ttkg dózisban naponta kétszer <12 éveseknél, illetve 2,25 mg/ttkg dózisban naponta kétszer 12 éveseknél és idősebbeknél; a trametinibet pedig szájon át alkalmazták 0,032 mg/ttkg dózisban naponta egyszer <6 éveseknél, illetve 0,025 mg/ttkg dózisban naponta egyszer 6 éveseknél és idősebbeknél. A dabrafenib dózisa nem haladhatta meg a naponta kétszer 150 mg-ot, a trametinib dózisa pedig a naponta egyszer 2 mg-ot. A karboplatin és a vinkrisztin adagját az életkor és a testfelület alapján határozták meg sorrendben 175 mg/m², 1,5 mg/m² adagolás szerint, beadásukra pedig heti infúzió formájában került sor. A karboplatin és a vinkrisztin alkalmazására egy 10 hetes indukciós terápia, majd nyolc, egyenként 6 hetes ciklusban alkalmazott fenntartó kezelés formájában került sor.

Az elsődleges hatásossági végpont mindkettő kohorszban az általános válaszarány (overall response rate, ORR: az igazolt teljes válaszok [complete response, CR] és részleges válaszok [partial response, PR] összege) volt, amelyet független felülvizsgálattal határoztak meg a RANO (2017) kritériumok alapján az LGG kohorszban, illetve a RANO (2010) kritériumok alapján a HGG csoportban. Az elsődleges elemzésre akkor került sor, amikor mindkét kohorszban az összes beteg teljesített legalább 32 heti kezelést.

BRAF mutáció-pozitív, alacsony (WHO szerinti 1-es és 2-es) fokozatú glioma gyermekeknél és serdülőknél

Az alacsony fokozatú gliomás kohorszban 110 beteg kapott véletlen besorolás szerint dabrafenibet és trametinibet (n=73), illetve karboplatint és vinkrisztint (n=37). A medián életkor 9,5 év volt: 34 beteg (30,9%) 12 hónap és <6 év közötti, 36 beteg (32,7%) 6 és <12 év közötti, 40 beteg (36,4%) pedig 12 és <18 év közötti volt. A lányok aránya 60%-ot tett ki. A betegek többségénél (80%) 1-es fokozatú glioma állt fenn a kezdeti diagnózis felállításakor. A leggyakoribb kórállapotok a pilocytás astrocytoma (30,9%), a ganglioglioma (27,3%) és a másként nem besorolt (not otherwise specified, NOS) LGG (18,2%) voltak. Kilenc betegnél (8,2%) volt jelen áttét. Korábbi műtétről 91 betegnél (82,7%) számoltak be, közülük a legutóbbi reszekciós műtét volt 28 beteg (25,5%) esetében. Kortikoszteroidok szisztémás alkalmazásáról 36 betegnél (32,7%) számoltak be.

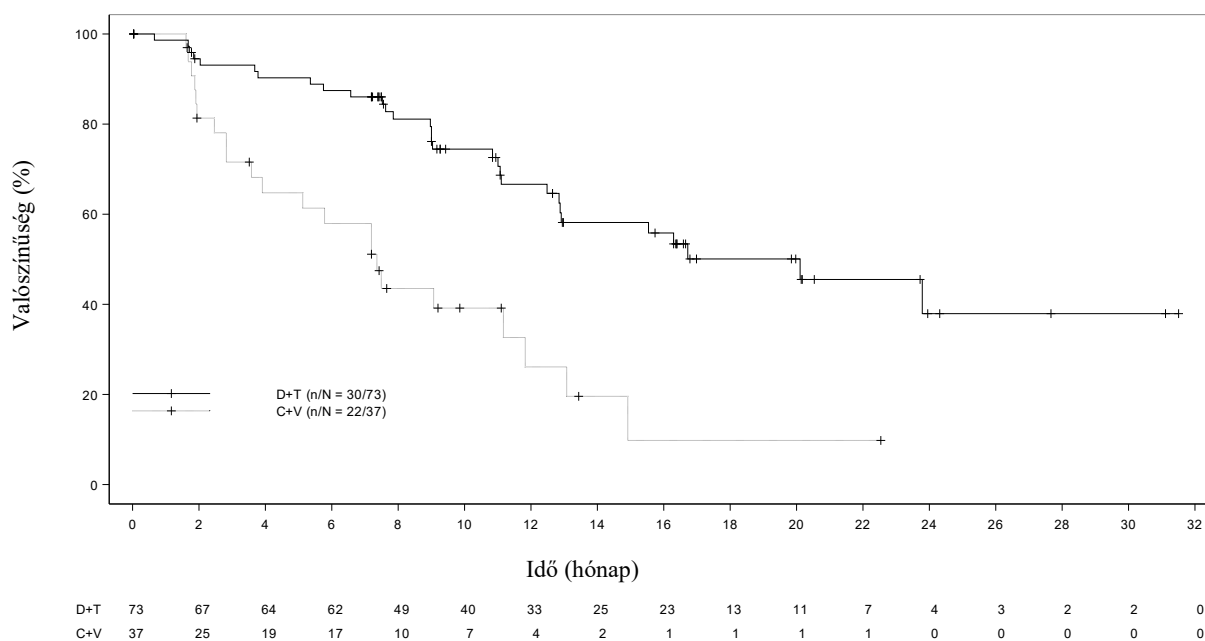
Az ORR a dabrafenib + trametinib vizsgálati karon statisztikailag szignifikánsan javult a karboplatin + vinkrisztinhez képest. Az ezt követő hierarchikus tesztelés szintén a progressziómentes túlélés (progression-free survival, PFS) statisztikailag szignifikáns javulását igazolta a kemoterápiához viszonyítva (6. táblázat).

Az elsődleges elemzés időpontjában (amelyre akkor került sor, amikor az összes beteg legalább 32 heti kezelésben részesült, vagy korábban abbahagyta azt) a teljes túlélés (overall survival, OS) adatai még kiforratlanok voltak (egy halálesetről számoltak be a karboplatin + vinkrisztin (C+V) vizsgálati karon).

6. táblázat Válasz és progressziómentes túlélés a G2201 pivotális vizsgálatban (LGG kohorsz, elsődleges elemzés)

	Dabrafenib + trametinib (D+T) N=73	Karboplatin + vinkrisztin (C+V) N=37
A legjobb általános válasz		
Teljes válasz (CR), n (%)	2 (2,7)	1 (2,7)
Részleges válasz (PR), n (%)	32 (43,8)	3 (8,1)
Stabil betegség (stable disease, SD), n (%)	30 (41,1)	15 (40,5)
Progrediáló betegség (progressive disease, PD), n (%)	8 (11,0)	12 (32,4)
Nem ismert, n (%)	1 (1,4)	6 (16,2) ¹
Általános válaszarány		
ORR (CR+PR), 95%-os CI	46,6%, (34,8 – 58,6%)	10,8%, (3,0 – 25,4%)
Esélyhányados ²	7,19 (2,3 – 22,4), p<0,001	
Kockázat különbsége	35,8% (20,6 – 51,0)	
Progressziómentes túlélés (PFS)		
PFS (hónapok), (95%-os CI)	20,1 (12,8 – NÉ)	7,4 (3,6 – 11,8)
Kockázatarány (95%-os CI), p-érték	0,31 (0,17 – 0,55), p<0,001	
NÉ: nem értékelhető		
¹ A C+V alkalmazására randomizáltak közül 4 beteg kilépett a vizsgálatból a kezelés beadása előtt.		
² Az esélyhányados (D+T és C+V összevetése) és a 95%-os CI logisztikus regresszióból származik, amelynek a kezelés az egyetlen együtjtárázó változója, vagyis ez annak esélye, hogy válasz észlelhető a D+T vizsgálati karon, összevetve annak esélyével, hogy válasz észlelhető a C+V vizsgálati karon. Ha az esélyhányados >1, az a D+T előnyét jelzi.		

1. ábra A progressziómentes túlélés Kaplan–Meier-görbéje a G2201 pivotális vizsgálatban (LGG kohorsz, elsődleges elemzés)



BRAF mutáció-pozitív, magas (WHO szerinti 3-es és 4-es) fokozatú glioma gyermekeknél és serdülőknél

A magas fokozatú gliomás betegek egyetlen vizsgálati karból álló kohorszába 41 relabált vagy refrakter HGG-ben szenvedő beteget választottak be, akiket 72,7 hetes medián időtartamon át kezeltek dabrafenibbel és trametinibbel. A medián életkor 13,0 év volt: 5 beteg (12,2%) 12 hónap és <6 év közötti, 10 beteg (24,4%) 6 és <12 év közötti, 26 beteg (63,4%) pedig 12 és <18 év közötti volt. A lányok aránya 56%-ot tett ki. A szövettani fokozatbesorolás a kiindulási diagnózis idején 4-es fokozat volt 20 betegnél (48,8%), 3-as fokozat 13 betegnél (31,7%), 2-es fokozat 4 betegnél (9,8%), 1-es fokozat 3 betegnél (7,3%), míg 1 betegnél nem állt rendelkezésre (2,4%). A leggyakoribb kórállapotok a glioblastoma multiforme (31,7%), az anaplasticus pleomorph xanthoastrocytoma (14,6%), a másként nem besorolt HGG (9,8%) és a pleomorph xanthoastrocytoma (9,8%) voltak. Korábbi műtétről 40 betegnél (97,6%) számoltak be, közülük a legutóbbi reszekciós műtét volt 24 beteg (58,5%) esetében. Korábbi daganatellenes kemoterápiáról 33 betegnél (80,5%), korábbi radioterápiáról 37 betegnél (90,2%) számoltak be. Kortikoszteroidok vizsgálati kezelés közbeni szisztémás alkalmazásáról 21 betegnél (51,2%) számoltak be.

Az ORR ebben a kohorszban 56,1% volt (23/41), 95%-os CI (39,7%, 71,5%): CR 12 betegnél (29,3%) és PR 11 betegnél (26,8%). A válasz időtartamának (duration of response, DOR) mediánja 22,2 hónap (95%-os CI: 7,6–NÉ) volt úgy, hogy 15 beteget (65,2%) cenzoráltak az elsődleges elemzés időpontjában.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A dabrafenib farmakokinetikai tulajdonságait elsősorban felnőtt betegeknek határozták meg szilárd (kapszula) gyógyszerforma alkalmazásával. A dabrafenib testtömeghez igazított egyszeri vagy ismételt adagolás utáni farmakokinetikáját 243 gyermekgyógyászati betegnél is értékelték. A populációs farmakokinetikai elemzésben 61 egy és <6 év közötti életkorú beteg, 77 hat és <12 év közötti életkorú beteg, valamint 105 tizenkettő és <18 év közötti beteg vett részt. A clearance összehasonlítható volt a felnőtt betegek clearance-ével. A testtömeget a dabrafenib clearance-e szignifikáns együttjáró változójaként azonosították. Az életkor nem volt szignifikáns kiegészítő együttjáró változó. A dabrafenib farmakokinetikai expozíciója az ajánlott, testtömeghez igazított dózisban gyermek- és serdülőkorú betegek körében a felnőtteknél megfigyelt tartományon belül volt.

Felszívódás

A dabrafenib diszpergálódó tablettából keletkező szuszpenzió gyorsan felszívódott, a maximális plazma csúcskoncentráció kialakulásához szükséges medián időtartam 1,5 óra a bevételt követően. A per os dabrafenib átlagos abszolút biohasznosulása 94,5%-os volt. A szuszpenzió biohasznosulása várhatólag 20%-kal alacsonyabb. Felnőtt betegeknek a kapszula gyógyszerformával nyert adatok alapján expozíciót figyeltek meg, valószínűleg a saját metabolizmus indukciója miatt. A 18. napi/1. napi átlagos akkumulációs AUC arány 0,73 volt.

A dabrafenib expozíció (C_{max} és AUC) egyszeri adag bevitelét követően 12 mg és 300 mg között dózisarányos módon emelkedik, de az emelkedés mértéke naponta kétszeri, ismételt adagolás mellett a dózissal arányosnál alacsonyabb volt.

A pivotális gyermekgyógyászati vizsgálatban a dinamikus egyensúlyi mértani átlag (%CV), C_{max} és AUC_{tau} 1330 ng/ml (93,5%) és 4910 ng×h/ml (54,0%) volt az LGG kohorszban, valamint 1520 ng/ml (65,9%) és 4300 ng×h/ml (44,7%) volt a HGG kohorszban.

Az étel hatása

Nem vizsgálták, milyen hatást fejt ki az étel a diszpergálódó tablettából készült szuszpenzió farmakokinetikájára. Egy egészséges, felnőtt önkéntesekkel végzett vizsgálatban a kapszula formájában alkalmazott dabrafenib étkezés közbeni alkalmazása esetén csökkent a dabrafenib biohasznosulása (a C_{max} 51%-kal, az AUC 31%-kal csökkent) és később következett be a felszívódása, mint éhomi alkalmazás esetén.

Eloszlás

A dabrafenib 99,7%-ban kötődik a humán plazmafahérjékhez. A dinamikus egyensúlyi eloszlási térfogat mikroadag intravénás beadását követően 46 liter volt felnőtteknél.

Biotranszformáció

A dabrafenib metabolizmusa elsősorban a CYP2C8 és a CYP3A4 enzim közreműködésével történik, és hidroxidabrafenib keletkezik, amely tovább oxidálódik a CYP3A4-en karboxidabrafenibbé. A karboxidabrafenib nem enzimátikus folyamatban dezmetildabrafenibbé dekarboxilálódhat. A karboxidabrafenib kiválasztódik az epével és a vizelettel. Dezmetildabrafenib a bélben is képződhet, és újból felszívódhat. A dezmetildabrafenibet a CYP3A4 oxidációs metabolitokká alakítja át. A hidroxidabrafenib terminális felezési ideje 10 óra, ami ugyanolyan, mint az anyavegyületé, míg a karboxi- és a dezmetil-metabolitok esetében a felezési idő hosszabb (21-22 óra). Gyermekek- és serdülőkorú betegeknél a metabolit/anyavegyület AUC arányok átlagértéke (%CV) a kapszula vagy a diszpergálódó tablettából készült szuszpenzió ismételt adagjainak alkalmazása esetén a hidroxidabrafenibnél 0,64 (28%), a karboxidabrafenibnél 15,6 (49%), míg a dezmetildabrafenibnél 0,69 (62%) volt. Az expozíció, a relatív hatásosság és a farmakokinetikai tulajdonságok alapján feltehetően mind a hidroxidabrafenib, mind pedig a dezmetildabrafenib is hozzájárul a dabrafenib klinikai hatásosságához, míg a karboxidabrafenib aktivitása valószínűleg nem jelentős.

Elimináció

Egyszeri mikroadag intravénás beadását követően a dabrafenib terminális felezési ideje 2,6 óra volt felnőtt betegeknél. A dabrafenib terminális felezési ideje egyszeri per os adag diszpergálódó tablettá bevitelét követően 11,5 óra volt (CV: 67,7%) egy egészséges felnőtt önkéntesekkel végzett vizsgálatban. A dabrafenib látszólagos clearance-e 11,8 l/h (CV: 49%) volt gyermek- és serdülőkorú betegeknél (medián testtömeg: 38,7 kg).

Egy per os adag bevitelét követően a dabrafenib eliminációjának fő útját a metabolizmus jelenti, amely a CYP3A4 és a CYP2C8 enzimen zajlik. A dabrafenibből származó vegyületek elsősorban a széklettel ürültek; a per os adag 71%-át nyerték vissza a székletből. A dózisnak 23%-át nyerték vissza a vizeletből, csak metabolitok formájában.

Gyógyszerkölcsönhatások

Egyéb gyógyszerek hatása a dabrafenibre

A dabrafenib *in vitro* szubsztrátja a humán P-glikoproteinek (Pgp) és a humán BCRP-nek. Azonban ezen transzporterek minimális hatással vannak a dabrafenib orális biohasznulására és eliminációjára, illetve a klinikailag jelentős gyógyszerkölcsönhatások kockázata a Pgp és BCRP inhibitorokkal alacsony. Sem a dabrafenib, sem annak 3 fő metabolitja esetén nem igazolták, hogy *in vitro* Pgp-inhibitorok lennének.

A dabrafenib hatása egyéb gyógyszerekre

Noha a dabrafenib és annak metabolitjai, a hidroxidabrafenib, a karboxidabrafenib és a dezmetildabrafenib a humán szerves anion transzporter (OAT) 1 és OAT3 inhibitorai voltak *in vitro*, illetve megállapították, hogy a dabrafenib és annak dezmetil metabolitja a szerves kation transzporter 2 (OCT2) inhibitorai *in vitro*, a dabrafenib és metabolitjainak klinikai expozíciója alapján a gyógyszerkölcsönhatás kockázata minimális ezekkel a transzporterekkel.

Különleges betegcsoportok

Májkárosodás

A populáció farmakokinetikai analízis felnőtt betegeknél azt mutatja, hogy az enyhén emelkedett bilirubin- és/vagy GOT-szintek a Nemzeti Rákkutató Intézet (National Institute of Cancer [NCI]) osztályozása szerint nem befolyásolják jelentős mértékben a dabrafenib *per os* clearance értékét. Ezen felül az enyhe májkárosodás (a bilirubin- és a GOT-szint alapján definiálva) nem gyakorol jelentős hatást a dabrafenib metabolitok plazmakoncentrációira. Nem állnak rendelkezésre adatok a közepesen súlyos, illetve súlyos májkárosodásban szenvedő betegekről. Mivel a dabrafenib és metabolitjai eliminációjának legfőbb útját a májban zajló metabolizmus és az epével történő kiválasztódás jelenti, a dabrafenibet óvatosan kell alkalmazni közepesen súlyos, illetve súlyos májkárosodás esetén (lásd 4.2 pont).

Vesekárosodás

A populáció farmakokinetikai analízis felnőtt betegeknél arra utal, hogy az enyhe vesekárosodás nem befolyásolja a dabrafenib *per os* clearance-ét. Bár csak korlátozott adatok állnak rendelkezésre közepesen súlyos veseelégtelenségben szenvedő betegekről, ezek nem jeleznek klinikailag releváns hatást. Nem állnak rendelkezésre adatok súlyos vesekárosodásban szenvedő betegekről (lásd 4.2 pont).

Rassz

Populációs farmakokinetikai analízis felnőtt betegeknél azt mutatta, hogy a dabrafenib farmakokinetikai tulajdonságai között nincsenek jelentős különbségek az ázsiai és a fehér bőrű betegeknél. Nem áll rendelkezésre elegendő adat a többi rassz dabrafenib farmakokinetikájára gyakorolt potenciális hatásáról.

Nem

Felnőtt és gyermekgyógyászati betegek populációs farmakokinetikai elemzése alapján a dabrafenib becsült clearance-e kissé alacsonyabb volt nőbetegeknél, ezt a különbséget azonban nem tekintették klinikailag relevánsnak.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A dabrafenibbel nem végeztek karcinogenitási vizsgálatokat. A dabrafenib nem volt mutagén vagy klasztrogén *in vitro* vizsgálatokban baktériumokon és emlőssejt-tenyészetekben, továbbá egy *in vivo* rágszáló micronucleus vizsgálatban.

Kombinált nőstény fertilitási, korai embrionális és embriofetális fejlődési vizsgálatokban patkányokon a petefészek sárgatestek száma a 300 mg/ttkg/nap (az AUC alapján a humán klinikai expozíció kb. 3-szorosát kitevő) adagot kapó nőstényeknél csökkent, de nem tapasztaltak az oestrus ciklusra, a párzásra és a fertilitási indexekre gyakorolt hatásokat. Napi 300 mg/ttkg adagnál fejlődési toxicitást (beleértve a magzati mortalitást és a septum defectusokat, valamint a thymus alakjának variációját, napi ≥ 20 mg/ttkg adagnál késleltetett vázfejlődést és csökkent magzati testtömeget észleltek (az AUC alapján a humán klinikai expozíciónál $\geq 0,5$ -ször nagyobb).

A dabrafenibbel nem végeztek hím fertilitási vizsgálatokat. Azonban ismételt dózisú vizsgálatokban patkányokon és kutyákon here-degenerációt/depletiót észleltek (az AUC alapján a humán klinikai expozíciónál $\geq 0,2$ -szer nagyobb adagnál). A hereelváltozások patkányokban és kutyákban még egy 4 hetes regenerálódási időszakot követően is fennálltak (lásd 4.6 pont).

Kutyáknál cardiovascularis hatásokat, köztük koszorúér-degenerációt/nekrózist és/vagy vérzést, az atrioventricularis billentyűk megvastagodását/vérzését és pitvari fibrovascularis proliferációt észleltek (az AUC alapján a humán klinikai expozíciónál ≥ 2 -szer nagyobb adagnál). Különböző szöveteket érintő focalis arterialis/perivascularis gyulladást figyeltek meg egerekben, valamint a májartéria degeneráció és a gyulladással szövődött spontán szívizom-degeneráció (spontán cardiomyopathia) magasabb előfordulási gyakoriságát figyelték meg patkányokban (az AUC alapján a humán klinikai expozíció $\geq 0,5$ -szeresénél patkányoknál és $\geq 0,6$ -szeresénél egereknél). Hepaticus hatásokat, köztük hepatocellularis necrosist és gyulladást figyeltek meg egereknél (a humán klinikai expozíció $\geq 0,6$ -szeresénél). Több kutyában felületes és nehézlégzéssel társult bronchoalveolaris gyulladást észleltek ≥ 20 mg/kg/nap (az AUC alapján a humán klinikai expozíciónál ≥ 9 -szer nagyobb) adagnál.

Reverzibilis haematológiai hatásokat figyeltek meg olyan kutyákon és patkányokon, amelyeknek dabrafenibet adtak. Legfeljebb 13 hétig tartó vizsgálatokban kutyákon és patkányokon a vörösvértestszám és/vagy a vörösvértest tömeg csökkenését figyelték meg (a humán klinikai expozíciónál kutyáknál ≥ 10 -szer, patkányokon pedig 1,4-szer nagyobb).

Juvenilis patkányokon végzett toxikológiai vizsgálatokban a növekedésre gyakorolt hatást (a hosszú csontok megrövidülését), valamint vesetoxicitást (tubularis lerakódásokat, a corticalis cysták fokozott előfordulását, tubularis basophiliát és a karbamid és/vagy kreatinin koncentrációk reverzibilis emelkedését) és heretoxicitást (degenerációt és tubularis dilatációt) figyeltek meg (az AUC alapján a humán klinikai expozíciónál $\geq 0,2$ -szer nagyobb).

A dabrafenib egy *in vitro* egér fibroblast 3T3 Neutral Red Uptake (NRU) vizsgálatban, valamint *in vivo* ≥ 100 mg/kg dózisoknál (a C_{max} alapján a humán klinikai expozíciónál >44 -szer nagyobb) szőrtelen egereken végzett per os fototoxicitási vizsgálatban fototoxikus volt.

Trametinibbel való kombináció

Kutyákon végzett vizsgálatban, amelyben dabrafenibet és trametinibet adtak kombinációban 4 héten át, gastrointestinalis toxicitás jeleit és a thymus csökkent lymphoid cellularitását figyelték meg alacsonyabb expozíciós értékeknél, mint a csak trametinibet kapó kutyák esetében. Más tekintetben hasonló toxicitási jellemzőket észleltek, mint az ezzel a vizsgálattal összevethető monoterápiás vizsgálatokban.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Mannit (E 421)

Mikrokristályos cellulóz (E 460)

Kroszpovidon (E 1202)

Hipromellóz (E 464)

Aceszulfám-kálium (E 950)

Magnézium-sztearát (E 470b)

Mesterséges erdei gyümölcs-aroma (maltodextrin, propilén-glikol [E 1520], mesterséges ízanyagok, trietil-citrát [E 1505], benzil-alkohol [E 1519])

Vízmentes kolloid szilícium-dioxid (E 551)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Diszpergálódó tabletta

2 év.

A diszpergálódó tablettából készült szuszpenzió

Elkészítés után 30 percen belül felhasználandó.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Nem átlátszó, fehér, nagysűrűségű polietilén (HDPE) tartály, gyermekzáras polipropilén csavaros kupakkal és szilikagél nedvességmegkötővel.

Tartályonként 210 db diszpergálódó tablettát és kettő darab, 2 g nedvességmegkötőt tartalmazó tégelyt tartalmaz. A betegek figyelmét fel kell hívni arra, hogy a nedvességmegkötő tégelyeket ne vegyék ki a tartályból és ne nyeljék le azokat.

A csomagok tartalma:

- 1 tartály (210 diszpergálódó tabletta) és 2 adagoló pohár.
- 2 tartály (420 diszpergálódó tabletta) és 2 adagoló pohár.

Az egyes adagoló poharak térfogata 30 ml, 5 ml-es beosztásokkal.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Szuszpenzió készítése a diszpergálódó tablettákból

- A Finlee diszpergálódó tabletta előírt dózisait a körülbelül 5 ml vagy 10 ml szénsavmentes ivóvizet tartalmazó adagoló pohárba kell tenni.
- A szénsavmentes ivóvíz mennyisége a diszpergálódó tabletták előírt számától függ. Ha az adag 1-4 diszpergálódó tabletta, akkor körülbelül 5 ml vizet, 5-15 diszpergálódó tablettából álló adag esetén pedig körülbelül 10 ml vizet kell beletölteni.
- A tabletták teljes szétesése akár 3 percet (vagy hosszabb időt) is igénybe vehet.
- Az adagoló pohár tartalmát finoman el kell keverni egy rozsdamentes acélból készült teáskanál nyelével, majd azonnal be kell adni.
- A szuszpenziót elkészítése (a tabletták teljes szétesése) után 30 percen belül be kell adni. Ha több mint 30 perc telt el, nem szabad felhasználni a szuszpenziót.
- Az elkészített szuszpenzió beadása után a tablettából apró darabok maradnak az adagoló pohárban. Ezeket a maradványokat nem mindig könnyű észrevenni. Öntsön körülbelül 5 ml szénsavmentes ivóvizet a kiürült adagoló pohárba, és a rozsdamentes acélból készült teáskanál nyelével újra keverje el a megmaradt darabkákat. Az adagoló pohár teljes tartalmát be kell adni.

Táplálósondával vagy szájfecskendővel történő beadás

- Az elkészített szuszpenziót maradéktalanul fel kell szívni az adagoló pohárból a táplálósondával kompatibilis, illetve *per os* alkalmazáshoz megfelelő fecskendőbe.
- Táplálósondán keresztüli beadás esetén mossa át a táplálósondát szénsavmentes ivóvízzel beadás előtt, majd a gyártó utasításait követve adagolja a szuszpenziót a táplálósondába, beadás után pedig mossa át a táplálósondát szénsavmentes ivóvízzel.
- Szájfecskendővel történő beadás esetén tegye a szájfecskendő végét a beteg szájába úgy, hogy a szájfecskendő vége az orcák egyikének belső felületével érintkezzen. A dugattyút lassan, ütközésig lenyomva adja be a teljes dózist.

A készítmény alkalmazására vonatkozó teljes körű, illusztrációkkal ellátott utasítások a betegtájékoztató végén, a „Használati utasítás” c. részben olvashatók.

Ártalmatlanítás

Az adagoló pohár az első alkalmazást követően még legfeljebb 4 hónapig használható. A 4 hónap elteltével az adagoló poharat ki lehet dobni a háztartási hulladékkal együtt.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/23/1767/001-002

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

2023. november 15.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓK**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓK

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártók neve és címe

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

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova ulica 57
1000, Ljubljana
Szlovénia

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Németország

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

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Finlee 10 mg diszpergálódó tablettá
dabrafenib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

10 mg dabrafenibet tartalmaz (dabrafenib-mezilát formájában) diszpergálódó tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Benzil-alkoholt tartalmaz. További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Diszpergálódó tablettá

1 db 210 diszpergálódó tablettát tartalmazó tartály + 2 pohár

420 db diszpergálódó tablettá (2 db 210 diszpergálódó tablettát tartalmazó tartály) + 2 pohár

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra.

Bevétel előtt a tablettákat el kell oszlatni vízben.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Nedvességmegkötőt tartalmaz. Ne távolítsa el, és ne egye meg!

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

Elkészítés után 30 percen belül felhasználandó.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/23/1767/001	1 db 210 diszpergálódó tablettát tartalmazó tartály + 2 pohár
EU/1/23/1767/002	420 db diszpergálódó tableta (2 db 210 diszpergálódó tablettát tartalmazó tartály) + 2 pohár

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Finlee 10 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

TARTÁLY CÍMKESZÖVEG

1. A GYÓGYSZER NEVE

Finlee 10 mg diszpergálódó tableta
dabrafenib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

10 mg dabrafenibet tartalmaz (dabrafenib-mezilát formájában) diszpergálódó tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Benzil-alkoholt tartalmaz. További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Diszpergálódó tableta

210 db diszpergálódó tableta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.
Bevétel előtt a tablettákat el kell oszlatni vízben.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP
Elkészítés után 30 percen belül felhasználandó.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Novartis Europharm Limited

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/23/1767/001

1 db 210 diszpergálódó tablettát tartalmazó tartály + 2 pohár

EU/1/23/1767/002

420 db diszpergálódó tablettát (2 db 210 diszpergálódó tablettát tartalmazó tartály) + 2 pohár

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK****17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD****18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Finlee 10 mg diszpergálódó tabletta dabrafenib

Mielőtt gyermeke elkezd szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon a kezelőorvoshoz, a gyógyszerészhez vagy a gondozást végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag az Ön gyermekének írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei a gyermeke tüneteire hasonlók.
- Ha gyermekénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről a kezelőorvost, a gyógyszerészt vagy a gondozást végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.
- A betegtájékoztatóban foglalt információk Önre vagy gyermekére egyaránt vonatkozhatnak, a szövegezésben azonban csak „az Ön gyermeke” megfogalmazás szerepel.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Finlee és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Finlee adása előtt
3. Hogyan kell beadni a Finlee-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Finlee-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Finlee és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Finlee a dabrafenib nevű hatóanyagot tartalmazó gyógyszer.

Egy másik gyógyszerrel (trametinibet tartalmazó belsőleges oldattal) együttesen alkalmazzák 1 éves vagy annál idősebb gyermekeknél és serdülőknél a glióma nevű agydaganat kezelésére.

A Finlee a következő betegségekben szenvedő betegeknek alkalmazható:

- alacsony fokozatú glióma
- magas fokozatú glióma, abban az esetben, ha a beteg már részesült legalább egy sugárkezelésben és/vagy kemoterápiás kezelésben.

A Finlee olyan betegek kezelésére szolgál, akiknek az agydaganatában fennáll a BRAF nevű gén egy meghatározott mutációja (megváltozása). Ez a mutáció hibás fehérjék termelésére készíti a szervezetet, ennek következtében pedig daganat fejlődhet ki. A kezelés megkezdése előtt a kezelőorvos erre a mutációra irányuló tesztet fog végezni.

A trametinibbel kombinációban alkalmazott Finlee ezeket a hibás fehérjéket veszi célba és lelassítja vagy leállítja a daganat fejlődését. **Kérjük, a trametinibet tartalmazó belsőleges oldat betegtájékoztatóját is olvassa el.**

2. Tudnivalók a Finlee adása előtt

Ne adjon Finlee-t

- **ha gyermeke allergiás** a dabrafenibre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Finlee adása előtt beszéljen a kezelőorvossal. A kezelőorvosnak tudnia kell, ha gyermekének:

- **szempanasza** van, köztük a szem vénás keringésének elzáródása (retinális vénaelzáródás) vagy vizenyő a szemben, amit folyadékiszvárgás okozhat (korioretinopátia).
- **szívbetegsége**, például szívelégtelensége vagy szívritmuszavara van.
- jelenleg vagy korábban bármilyen **vesebetegsége** van, illetve volt.
- jelenleg vagy korábban bármilyen **májbetegsége** van, illetve volt.
- bármilyen **tüdőbetegsége vagy légzési panasza** van vagy volt korábban bármikor, köztük gyakran száraz köhögéssel kísért légzési nehézsége, légszomja és kimerültsége.
- jelenleg vagy korábban bármilyen **emésztőrendszeri problémája**, például divertikulitise (a vastagbél falán lévő tasakszerű kitüremkedések gyulladása) van vagy volt, vagy a tápcsatornát érintő áttétei vannak, vagy korábban voltak.

A szövődmények elkerülése érdekében a kezelőorvos vizsgálatokat fog elvégezni, mielőtt gyermeke megkezdené a Finlee szedését, valamint a kezelés során és azt követően.

A bőr vizsgálata

A Finlee bőrrákot okozhat. Ezek a bőrelváltozások általában lokálisak maradnak, nem terjednek tovább, és műtéttel eltávolíthatók, a Finlee-kezelés pedig megszakítás nélkül folytatható. A kezelőorvos megvizsgálhatja gyermeke bőrét a kezelés előtt, majd a kezelés során rendszeresen.

Havonta ellenőrizze gyermeke bőrét a kezelés során, valamint a gyógyszer abbahagyását követően még 6 hónapig. A lehető leghamarabb **tájékoztassa a kezelőorvost**, ha bármilyen változást észlel a gyermeke bőrén, például új szemölcs, bőrfekély vagy vérző, nem gyógyuló vörös duzzanat alakul ki, illetve ha megváltozik egy anyajegy nagysága vagy színe.

1 évesnél fiatalabb gyermekek

A Finlee hatásai nem ismertek 1 év alatti gyermekeknél. Emiatt a Finlee nem javasolt ebben a korcsoportban.

18 évesnél idősebb betegek

Korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre 18 évesnél idősebb, gliomában szenvedő betegeknél, ennél fogva a kezelés felnőttkorban történő folytatását a kezelőorvosnak kell meghatároznia.

Egyéb gyógyszerek és a Finlee

Feltétlenül tájékoztassa a kezelőorvost, a gyógyszerészt vagy a gondozást végző egészségügyi szakembert a gyermeke által jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszerekről. Ez a vény nélkül kapható gyógyszerekre is vonatkozik.

Egyes gyógyszerek befolyásolhatják a Finlee hatását vagy fokozhatják annak valószínűségét, hogy gyermekénél mellékhatások alakulnak ki. A Finlee is befolyásolhatja más gyógyszerek hatását. Ezek közé tartoznak az alábbiak:

- fogamzásgátlásra alkalmazott hormontartalmú gyógyszerek, pl. tabletták, injekciók vagy tapaszok;
- véralvadásgátlóként („vérhígítóként”) használt gyógyszerek, pl. warfarin és acenokumarol;
- szívbetegségek kezelésére alkalmazott gyógyszerek, pl. digoxin;
- gombás fertőzések kezelésére alkalmazott gyógyszerek, pl. itrakonazol, vorikonazol és pozakonazol;
- a Cushing-kór kezelésére alkalmazott gyógyszerek, pl. a ketokonazol;
- egyes úgynevezett kalciumcsatorna-gátló gyógyszerek, amelyeket magas vérnyomás kezelésére alkalmaznak, pl. diltiazem, felodipin, nikardipin, nifedipin vagy verapamil;
- rák kezelésére alkalmazott gyógyszerek, pl. kabazitaxel;
- a vérben lévő zsírok (lipidek) szintjének csökkentésére alkalmazott egyes gyógyszerek, pl. gemfibrozil;
- bizonyos pszichiátriai kórképek kezelésére szolgáló gyógyszerek, pl. haloperidol;
- egyes antibiotikumnak nevezett gyógyszerek, pl. klaritromicin, doxiciklin és telitromicin;
- egyes, a tuberkulózis (tbc, tüdőgümőkór) kezelésére alkalmazott gyógyszerek, pl. rifampicin;
- egyes koleszterinszint-csökkentésre alkalmazott gyógyszerek, pl. atorvasztatin és szimvasztatin;
- egyes, az immunrendszer működését elnyomó (úgynevezett *immunszuppresszáns*) gyógyszerek, pl. ciklosporin, takrolimusz és sziolimusz;
- egyes gyulladáscsökkentőnek nevezett gyógyszerek, pl. dexametazon és metilprednizolon;
- egyes, a HIV-betegség kezelésére alkalmazott gyógyszerek, pl. ritonavir, amprenavir, indinavir, darunavir, delavirdin, efavirenz, fozamprenavir, lopinavir, nelfinavir, tipranavir, szakvinavir és atazanavir;
- egyes alvászsegítő gyógyszerek, pl. a diazepam, midazolám, zolpidem;
- egyes fájdalomcsillapító gyógyszerek, mint pl. fentanil és metadon;
- egyes görcsrohamok kezelésére alkalmazott (epilepszia elleni) gyógyszerek, pl. fenitoin, fenobarbitál, primidon, valproinsav és karbamazepin;
- depresszió elleni gyógyszerek (úgynevezett antidepresszánsok), pl. nefazodon és a közönséges orbáncfű (*Hypericum perforatum*) tartalmú gyógynövénykészítmények.

Tájékoztassa a kezelőorvost, a gyógyszerészt vagy a gondozást végző egészségügyi szakembert, ha gyermeke a fenti gyógyszerek bármelyikét szedi (vagy ha nem biztos ebben). A kezelőorvos esetleg változtatni fog a gyógyszer adagolásán.

Terhesség, szoptatás és termékenység

Terhesség

- Ha gyermeke terhes, illetve ha Ön úgy gondolja, hogy fennáll gyermekénél a terhesség lehetősége, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen a kezelőorvossal vagy a gondozást végző egészségügyi szakemberrel. A Finlee árthat a magzatnak.
- Ha gyermeke teherbe esik, mialatt ezt a gyógyszert szedi, azonnal tájékoztassa az orvost.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a Finlee átjut-e az anyatejbe. Ha gyermeke szoptat, illetve ha szoptatni szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt ezt beszélje meg a kezelőorvossal. Ön, gyermeke és a kezelőorvos eldöntik, hogy gyermeke a Finlee-t szedje, vagy szoptasson.

Termékenység

A Finlee csökkenheti a hímivarsejtek számát, és lehet, hogy ez nem tér vissza a normális szintre a Finlee-kezelés abbahagyását követően.

A Finlee-t trametinibet tartalmazó belsőleges oldattal együtt alkalmazva: A trametinib károsíthatja mind a nők, mind a férfiak termékenységét.

A Finlee-kezelés megkezdése előtt beszéljen a kezelőorvossal azokról a lehetőségekről, amelyek növelhetik annak az esélyét, hogy gyermekének a jövőben gyermeke születhessen.

Fogamzásgátlás

- Ha gyermeke teherbe eshet, megbízható születésszabályozási (fogamzásgátló) módszert kell használnia, mialatt a Finlee-t és a trametinibet tartalmazó belsőleges oldatot együtt szedi, és még legalább 16 hétig a trametinibbel kombinációban alkalmazott Finlee utolsó adagját követően.
- A hormontartalmú fogamzásgátló gyógyszerek (például tabletták, injekciók vagy tapaszok) esetlegesen nem hatnak olyan jól a Finlee és a trametinibtartalmú belsőleges oldat együttes alkalmazása során. Egy másik, hatékony fogamzásgátló módszert kell használni a teherbe esés elkerülésére ennek a gyógyszerkombinációnak az alkalmazása során. Forduljon tanácsért a kezelőorvoshoz vagy a gondozást végző egészségügyi szakemberhez.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Finlee-nek lehetnek olyan mellékhatásai, amelyek befolyásolhatják a gyermeke gépjárművezetéshez, kerékpározáshoz/rollerezéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeit, illetve azt, hogy odafigyelést igénylő egyéb tevékenységekben vegyen részt. Ha gyermekének látási panaszai vannak vagy fáradt, illetve gyenge, vagy kevés az energiája, kerülje az ilyen tevékenységeket.

Ezen hatások leírása a 4. pontban található. További útmutatásért olvassa el az ebben a betegtájékoztatóban szereplő összes információt.

Beszéljen a kezelőorvossal, a gyógyszerésszel vagy a gondozást végző egészségügyi szakemberrel mindenről, amiben bizonytalan. A gyermeke betegsége, tünetei és aktuális kezelése is befolyásolhatja az ilyen tevékenységek végzéséhez szükséges képességeit.

A Finlee káliumot tartalmaz

A maximális napi dózist tekintve a készítmény kevesebb mint 1 mmol (39 mg) káliumot tartalmaz, azaz gyakorlatilag „káliummentes”.

A Finlee benzil-alkoholt tartalmaz

Ez a gyógyszer <0,00078 mg benzil-alkoholt tartalmaz diszpergálódó tablettánként.

A benzil-alkohol allergiás reakciót okozhat.

Ha gyermeke terhes vagy szoptat, kérje ki a kezelőorvos vagy a gyógyszerész tanácsát. Erre azért van szükség, mert nagy mennyiségű benzil-alkohol halmozódhat fel a gyermeke szervezetében és mellékhatásokat (úgynevezett metabolikus acidózist) okozhat.

Kérje ki a kezelőorvos vagy a gyógyszerész tanácsát, ha gyermeke máj- vagy vesebetegségben szenved. Erre azért van szükség, mert nagy mennyiségű benzil-alkohol halmozódhat fel a gyermeke szervezetében és mellékhatásokat (úgynevezett metabolikus acidózist) okozhat.

3. Hogyan kell beadni a Finlee-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvos, a gyógyszerész vagy a gondozást végző egészségügyi szakember által elmondottaknak megfelelően adja be gyermekének. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg a kezelőorvost, a gyógyszerészt vagy a gondozást végző egészségügyi szakembert.

Mennyi kell beadni?

A kezelőorvos a gyermeke testtömege alapján határozza meg a Finlee megfelelő adagját.

A kezelőorvos dönthet úgy, hogy gyermekének kisebb adagot kell szednie, ha mellékhatások lépnek fel nála.

Hogyan kell beadni?

Kérjük, olvassa el a betegtájékoztató végén található használati utasítást, amely további információkat tartalmaz a diszpergálódó tablettából készítendő oldat elkészítésével és beadásával kapcsolatban.

- **A Finlee-t naponta kétszer** kell beadni. Ha minden nap ugyanabban az időpontban adja be a Finlee-t, az segít, hogy eszébe jusson beadni a gyógyszert. A Finlee adagjainak beadása között körülbelül 12 óra teljen el. A trametinibet tartalmazó belsőleges oldatot naponta csak egyszer kell bevenni. A trametinib belsőleges oldatot **vagy** a Finlee reggeli, **vagy** az esti adagjával egy időben adja be.
- A Finlee-t éhgyomorra adja be, legalább egy órával étkezés előtt vagy két órával étkezés után, vagyis:
 - a Finlee bevitelét követően gyermekének **legalább 1 órát** kell várnia az étkezéssel.
 - étkezés után gyermekének **legalább 2 órát** kell várnia a Finlee beviteléig.
 - igény szerint, ha szükséges, a gyermeket meg lehet szoptatni vagy csecsemőtápszerrel megetetni.

Ha az előírtnál több Finlee-t adott be

Ha túl sok Finlee-t adott be, **keresse fel a kezelőorvost, a gyógyszerészt vagy a gondozást végző egészségügyi szakembert**. Ha lehetséges, mutassa meg nekik a Finlee csomagolását és ezt a betegtájékoztatót.

Ha elfelejtette beadni a Finlee-t

Ha az adagot kevesebb mint 6 órája felejtette el beadni, adja be a gyógyszert, amint eszébe jutott. Ha az adagot 6 órája vagy 6 óránál régebben felejtette el beadni, hagyja ki azt az adagot. Adja be a következő adagot a szokásos időpontban, majd ezt követően folytassa a Finlee adását a szokásos időpontokban.

Ne adjon be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Ha hányás lép fel gyermekénél a Finlee bevétele után

Ha gyermeke hány a Finlee bevétele után, a következő tervezett adag beviteléig ne adjon be neki újabb adagot.

Ha idő előtt abbahagyja a Finlee adását

Adja a Finlee-t addig, ameddig a kezelőorvos javasolja. Ne hagyja abba a gyógyszer szedését mindaddig, amíg a kezelőorvos ezt nem mondja.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg a kezelőorvost, a gyógyszerészt vagy a gondozást végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Hagyja abba a gyógyszer beadását és sürgősen forduljon orvoshoz, ha gyermekénél a következő tünetek bármelyike fellép:

- vér felköhögése, véres vizelet ürítése, vérhányás, vagy „öröltkávé-szerű” hányadék, vörös vagy fekete színű széklet, amely szurokhoz hasonlít. Ezek vérzés jelei lehetnek.
- láz (38 °C-os vagy azt meghaladó testhőmérséklet).
- mellkasi fájdalom vagy légszomj, időnként láz vagy köhögés kíséretében. Ezek pneumónitisz vagy tüdőgyulladás (intersticiális tüdőbetegség) jelei lehetnek.
- homályos látás, látásvesztés vagy a látást érintő egyéb változások. Ezek retinaleválás jelei lehetnek.
- a szem kivörösödése, szemfájdalom, fokozott fényérzékenység. Ezek a szemgolyó középső rétegét érintő gyulladás (uveitisz) jelei lehetnek.
- tisztázatlan eredetű izomfájdalom, izomgörcsök vagy izomgyengeség, sötét színű vizelet. Ezek rhabdomiolízis jelei lehetnek.
- erős hasi fájdalom. Ez hasnyálmirigy-gyulladás jele lehet.
- láz, duzzadt nyirokcsomók, véraláfutások vagy bőrkiütés egyidejű fennállása. Ezek egy olyan állapotot jelezhetnek, amelyben az immunrendszer túl sok fertőzéstől védő sejtet termel, ami különféle tüneteket (úgynevezett hemofagocitás limfohisztocitózist) okozhat.
- kör vagy céltábla alakú pirosas foltok a törzsön, központi hólyagokkal vagy anélkül; bőrhámlás, fekélyek a szájban, a torokban, az orrban, a nemi szerveken és a szemben. Ezek súlyos, akár életet veszélyeztető bőrkiütések jelei lehetnek, amelyeket (Stevens–Johnson-szindróma esetében) láz és influenzaszerű tünetek, (DRESS esetében) kiterjedt kiütés, láz és nyirokcsomó-megnagyobbodás előzhetnek meg.

További lehetséges mellékhatások

Nagyon gyakori (10-ből több mint 1 beteget érinthet)

- fejfájás,
- szédülés,
- köhögés,
- hasmenés, hányinger, hányás, székrekedés, gyomorfájdalom,
- bőrproblémák, például kiütés, akneszerű bőrkiütés, száraz vagy viszkető bőr, bőrpír,
- körömágyfertőzés,
- kar-, lábszár- vagy ízületi fájdalom,
- energiahány vagy gyengeség-, illetve fáradtságérzet,
- a testtömeg gyarapodása,
- májenzimek szintjének vérvizsgálattal kimutatható emelkedése,
- csökkent fehérvérsejtszám (neutropénia, leukopénia),
- csökkent vörösvértestszám (vérszegénység).

Gyakori (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- felső légúti fertőzések, amelyek például torokfájással és orrdugulással járhatnak (nazofaringitisz),
- gyakori vizeletürítés fájdalom vagy égő érzés kíséretében (húgyúti fertőzés),
- bőrön kialakuló mellékhatások, pl. a bőr fertőzése (cellulitisz), a bőrben lévő szőrtüszők gyulladása, gyulladt, pikkelyes bőr (generalizált exfoliatív dermatitisz), szemölcsszerű növekmények (bőrpapillóma), a bőr külső rétegének megvastagodása (hiperkeratózis),
- csökkent étvágy,
- alacsony vérnyomás (hipotónia),
- magas vérnyomás (hipertónia),
- légszomj,
- szájüregi sebek vagy szájüregi fekélyek, nyálkahártya-gyulladás,
- a bőr alatti zsírszövet gyulladása (pannikulitisz),
- szokatlan hajhullás vagy a hajszálak elvékonyodása,
- vörös, fájdalmas kezek és lábak (kéz-láb szindróma),
- izomgörcsök,
- hidegrázás,
- allergiás reakció (túlérzékenység),
- kiszáradás,
- látáspanaszok, beleértve a homályos látást,
- csökkent pulzusszám (bradikardia),
- fáradtság, kellemetlen érzés a mellkasban, szédülés, szívdobogásérzés (csökkent ejekciós frakció),
- szöveti duzzanat (ödéma),
- izomfájdalom (mialgia),
- fáradtság, hideglelés, torokfájdalom, ízületi vagy izomfájdalom (influenzaszerű betegség),
- eltérések a kreatinin-foszfokinázra vonatkozó laborvizsgálati eredményekben (ez egy főként a szívben, az agyban és a vázizmokban előforduló enzim),
- a vércukorszint emelkedése,
- alacsony nátriumszint a vérben vagy alacsony foszfátszint a vérben,
- a vérlemezék (a vér alvadását elősegítő sejtek) számának csökkenése.

Nem gyakori (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet)

- a belek gyulladása (vastagbélgyulladás),
- a bőr berepedezése,
- éjszakai izzadás,
- fokozott verejtékezés.

A fent ismertetett mellékhatások mellett a következő mellékhatásokról mindeddig csak felnőtt betegeknél számoltak be, mindazonáltal gyermekeknél is előfordulhatnak:

- szájszárazság,
- a bőr fokozott napfényérzékenysége,
- veseelégtelenség,
- jóindulatú bőrdaganat (akrokordon vagy lágy fibróma),
- egy, elsősorban a bőrt, a tüdőt, a szemet és a nyirokcsomókat érintő gyulladós betegség (szarkoidózis),
- vesegyulladás,
- gyomor- vagy bélfalátfúródás (perforáció),
- a szívizom gyulladása, amely légszomjat, lázat, szívdobogásérzést és mellkasi fájdalmat okozhat.

Mellékhatások bejelentése

Ha gyermekénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa a kezelőorvost, a gyógyszerészt vagy a gondozást végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az V. függelékben található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Finlee-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A tartály címkéjén és a dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

A tabletták feloldódása után legfeljebb 30 percen belül adja be az oldatot.

Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg a gyógyszerészt, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Finlee?

- A készítmény hatóanyaga a dabrafenib. 10 mg dabrafenibet tartalmaz (dabrafenib-mezilát formájában) diszpergálódó tablettánként.
- Egyéb összetevők: mannit (E 421), mikrokristályos cellulóz (E 460), kroszpovidon (E 1202), hipromellóz (E 464), aceszulfám-kálium (E 950) (lásd 2. pont), magnézium-sztearát (E 470b), mesterséges erdei gyümölcs-aroma (maltodextrin, propilén-glikol [E 1520], mesterséges ízanyagok, trietil-citrát [E 1505], benzil-alkohol [E 1519] [lásd 2. pont]) és vízmentes kolloid szilícium-dioxid (E 551).

Milyen a Finlee külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Finlee 10 mg diszpergálódó tablettá fehér vagy enyhén sárga, kerek, 6 mm-es tablettá, egyik oldalán „D”, a másik oldalán „NVR” mélynyomású jelzéssel.

A tartály fehér műanyag, csavaros műanyag kupakkal.

A tartály szilikagél nedvességmegkötőt is tartalmaz kisméretű, henger alakú tégelyekben. A nedvességmegkötőket a tégelyben kell tartani és tilos megenni.

A Finlee 10 mg diszpergálódó tablettá 1 vagy 2 tartályt (210 vagy 420 diszpergálódó tablettá) és 2 adagoló poharat tartalmazó csomagokban érhető el.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC

Verovškova ulica 57
1000, Ljubljana
Szlovénia

Novartis Pharma GmbH

Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Németország

Novartis Farmacéutica S.A.

Gran Via de les Corts Catalanes 764
08013 Barcelona
Spanyolország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom (Northern Ireland)

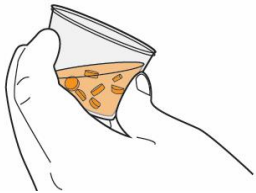
Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

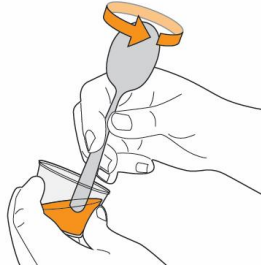

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

HASZNÁLATI UTASÍTÁS

„A” FEJEZET ALKALMAZÁS ADAGOLÓPOHÁRRAL	
<p>A Finlee beadása előtt el kell oszlatnia a tablettákat vízben. A tabletták vízben való eloszlatásához kövesse az alábbi utasításokat.</p> <p>Ha Finlee oldat kerül a bőrére, alaposan mossa le a területet szappannal és vízzel.</p> <p>Ha Finlee oldat kerül a szemébe, alaposan öblítse ki langyos vízzel.</p> <p>Ha az oldat kiömlik, a „KIÖMLÖTT OLDAT FELTAKARÍTÁSA” fejezetben leírtak szerint járjon el.</p>	
1	
<p>A Finlee beadása előtt mosson kezet és szárítsa meg a kezét.</p>	
2	
<p>Töltsön szénsavmentes ivóvizet az adagoló pohárba:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Körülbelül 5 ml-t 1–4 tablettához ○ Körülbelül 10 ml-t 5–15 tablettához 	
3	
<p>A gyermekzáras kupak eltávolításához nyomja le és fordítsa el azt az óramutató járásával ellentétes irányban.</p>	
4	
<p>Vegye a tenyerébe az előírt számú tablettát, majd tegye az adagoló pohárba.</p> <p>A gyógyszer tartálya 2 műanyag tégelyt is tartalmaz, amelyekben nedvességmegkötő szilikagél található a tabletták szárazon tartásához.</p> <p>Ha a tégelyek kiesnek az üvegből, tegye vissza azokat.</p> <p>Ne dobja ki a tégelyeket.</p> <p>Csavarja rá a kupakot a tartályra. A lezárt tartályt tartsa a dobozában, gyermekektől elzárva.</p>	
	

<p>5</p> <p>Kissé döntse meg az adagolópo­harat és óvatosan kevergesse egy rozsdamentes acél teáskanál nyelvél addig, amíg a tabletták teljesen fel nem oldódnak (ez 3 percig vagy tovább is eltarthat). A kész oldat zavaros fehér színű.</p> <p>Az oldatot a tabletták feloldódása után 30 per­cen belül be kell adni.</p>	
<p>6</p> <p>Ügyeljen arra, hogy gyermeke az oldat teljes mennyiségét megigya az adagolópo­hár­ból.</p>	
<p>7</p> <p>Töltsön körülbelül 5 ml szénsavmentes ivóvizet az üres adagolópo­hár­ba, majd keverje el a rozsdamentes acél teáskanál nyelvél (az adagolópo­hár belsejében nehezen észrevehető tablettamaradványok tapadnak meg).</p>	
<p>8</p> <p>Ügyeljen arra, hogy gyermeke ennek az oldatnak a teljes mennyiségét is megigya az adagolópo­hár­ból.</p>	
<p>9</p> <p>Ha 5–15 tablettát írtak fel: ismételje meg a 7–8. lépést.</p>	
<p>10</p> <p>A tisztításra vonatkozó utasításokat a „C” FEJEZET ismerteti.</p>	

„B” FEJEZET SZÁJFECSKENDŐVEL VAGY TÁPLÁLÓSZONDÁN KERESZTÜL TÖRTÉNŐ BEADÁS

A táplálószonda minimális mérete:

Az Ön adagja	Minimális méret
1–3 tabletta	10 French gauge
4–15 tabletta	12 French gauge

1

Az „A” FEJEZETBEN leírt 1–5. lépést elvégezve oldja fel a tablettákat, majd folytassa az ebben a fejezetben bemutatott 2. lépéssel.

2

Maradéktalanul szívja fel az oldatot az adagoló pohárból egy táplálószondával kompatibilis, illetve szájon át történő alkalmazáshoz megfelelő fecskendőbe.

3a

Beadás szájfecskendővel: Tegye a szájfecskendő végét a beteg szájába úgy, hogy a szájfecskendő vége az orcák egyikének belső felületével érintkezzen.

A dugattyút lassan, ütközésig lenyomva adja be a teljes adagot.

FIGYELMEZTETÉS: Ha a Finlee-t a torokba adják be vagy ha túl gyorsan nyomják le a dugattyút, fulladás léphet fel.



3b

Beadás táplálószondán keresztül: A táplálószonda gyártójának utasításait követve adagolja az oldatot a táplálószondába.

4

Töltsön körülbelül 5 ml szénsavmentes ivóvizet az üres adagoló pohárba, majd a rozsdamentes acél teáskanál nyelével kevergetve lazítsa fel a maradékot (az adagoló pohár belsejében nehezen észrevehető tablettamaradványok tapadnak meg).

5	Maradéktalanul szívja fel az oldatot az adagoló pohárból egy táplálószonduával kompatibilis, illetve szájon át történő alkalmazáshoz megfelelő fecskendőbe.
6	Adagolja az oldatot a táplálószonduába vagy az orca belső felületéhez.
7	Ismételje meg a 4–6. lépést összesen 3-szor, hogy a teljes adag bejusson a beteg szervezetébe.
8	A tisztításra vonatkozó utasításokat a „C” FEJEZET ismerteti.

„C” FEJEZET TISZTÍTÁS

Adagoló pohár

- Az adag bevétele után rögtön öblítse el az adagoló poharat vízzel. Ne használjon forró vizet, mert az adagoló pohár eldeformálódhat.
- Rázza le a felesleges vizet, majd törölje szárazra tiszta papír törlőkendővel.
- A szennyeződés elkerüléséhez az adagoló poharat mindig a konyhai eszközöktől elkülönítve tárolja.
- Amennyiben mindkettő adagoló pohár annyira bepiszkolódik, hogy a víz önmagában nem elegendő a megtisztításához, kérjen gyógyszerészétől új adagoló poharat.

Teáskanal

- Kézzel mossa el a teáskanalat meleg, szappanos vízben, vagy mossa el mosogatógépben.

Szájfecskendő

Szájfecskendő használata esetén a következők szerint kell azt megtisztítani:

1. Töltsön meg egy poharat szappanos meleg vízzel.
2. Tegye a szájfecskendőt a szappanos meleg vizet tartalmazó pohárba.
3. Szívjon fel vizet a szájfecskendőbe, majd ürítse ki 4-5 alkalommal ismételve.
4. Válassza le a dugattyút a fecskendőtestről.
5. Öblítse el a poharat, a dugattyút és a fecskendőtestet meleg csapvízzel.
6. Hagyja a dugattyút és a fecskendőtestet száraz felületen, ahol megszáradhatnak a következő felhasználásig.

Az adagoló pohár az első alkalmazást követően még legfeljebb 4 hónapig használható. A 4 hónap elteltével dobja ki az adagoló poharat a háztartási hulladékkal együtt.

KIÖMLÖTT OLDAT FELTAKARÍTÁSA

Ha kiöntött bármennyi Finlee oldatot, tegye a következőket:

1. Vegyen fel gumikesztyűt.
2. Maradéktaanul itassa fel az oldatot olyan nedvszívó anyaggal – például papír törőkendővel –, amelyet előtte víz és háztartási fertőtlenítőszer elegyével itatott át.
3. Ismétlje meg a tisztítást legalább 3-szor, minden alkalommal újonnan átitatott anyagot használva, amíg a terület meg nem tisztul.
4. Törölje szárazra a területet papír törőkendővel.
5. A kiömlés feltakarításához használt eldobható anyagokat tegye egy lezárható műanyag zsákba.
6. Kérdezze meg a gyógyszerészt, hogy hová kell kidobni a műanyag zsákot.
7. Alaposan mosson kezet szappanos vízzel.