

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Finlee 10 mg dreifitöflur

2. INNIHALDSLÝSING

Hver dreifitafla inniheldur dabrafenibmesilat sem jafngildir 10 mg af dabrafenibi.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver dreifitafla inniheldur <0,00078 mg af bensýlalkóhóli.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Dreifitafla.

Hvít eða örllítið gulleit kringlótt, tvíkúpt tafla, 6 mm að stærð, með „D“ þrykkt í aðra hliðina og „NVR“ í hina.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Tróðæxli af lágri gráðu

Finlee notað samhliða trametinibi er ætlað til meðferðar hjá börnum 1 árs og eldri sem eru með tróðæxli af lágri gráðu með BRAF V600E-stökkbreytingu og þurfa á altækri meðferð að halda.

Tróðæxli af hárrí gráðu

Finlee notað samhliða trametinibi er ætlað til meðferðar hjá börnum 1 árs og eldri sem eru með tróðæxli af hárrí gráðu með BRAF V600E-stökkbreytingu og hafa fengið a.m.k. eina geislameðferð og/eða krabbameinslyfjameðferð.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð með Finlee skal hafin af og vera undir eftirliti sérfræðilæknis með reynslu af notkun krabbameinslyfja.

Áður en notkun Finlee hefst skal staðfesta BRAF V600E-stökkbreytingu sjúklings með til þess ætluðum CE-merktum búnaði til *in vitro* greiningar (*in vitro* diagnostic (IVD) medical device). Ef CE-merktur IVD-búnaður er ekki tiltækur skal staðfesta BRAF V600E með öðru gilduðu prófi.

Finlee er notað samhliða trametinib mixtúrudufti, lausn. Sjá upplýsingar um skömmtun fyrir trametinib mixtúruduft, lausn í samantekt á eiginleikum lyfs.

Ekki á að skipta Finlee út fyrir önnur lyfjaform með dabrafenibi þar sem ekki hefur verið sýnt fram á jafngildi (sjá kafla 5.2).

Skammtar

Ráðlagður skammtur Finlee sem gefinn er tvisvar á sólarhring er ákvarðaður byggt á líkamspyngd (tafla 1).

Tafla 1 Skammtaáætlun eftir líkamspyngd

Líkamspyngd*	Ráðlagður skammtur (mg af dabrafenibi) tvisvar á sólarhring	Ráðlagður skammtur (fjöldi 10 mg tafna) tvisvar á sólarhring
8 til 9 kg	20 mg	2
10 til 13 kg	30 mg	3
14 til 17 kg	40 mg	4
18 til 21 kg	50 mg	5
22 til 25 kg	60 mg	6
26 til 29 kg	70 mg	7
30 til 33 kg	80 mg	8
34 til 37 kg	90 mg	9
38 til 41 kg	100 mg	10
42 til 45 kg	110 mg	11
46 til 50 kg	130 mg	13
≥51 kg	150 mg	15

*Námunda skal líkamspyngd að næsta kg, ef á þarf að halda.
Ráðlagður skammtur hefur ekki verið ákvarðaður fyrir sjúklinga með minni líkamspyngd en 8 kg.
Sjá skammtaleiðbeiningar fyrir meðferð með trametinibi þegar það er notað samhliða Finlee í köflunum „Skammtar“ og „Lyfjagjöf“ í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir trametinib mixtúruduft, lausn.

Lengd meðferðar

Halda skal meðferð áfram með Finlee þar til sjúkdómur versnar eða þar til óviðunandi eiturverkanir koma fram. Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga eldri en 18 ára með tróðæxli og því skal byggja áframhaldandi meðferð á fullorðinsárum á ávinningi og áhættu hjá hverjum sjúklingi fyrir sig samkvæmt mati læknisins.

Ef skammtar gleymast eða eru teknir síðar

Ef skammtur af Finlee gleymist skal aðeins taka hann ef meira en 6 klst. eru þar til taka á næsta skammt samkvæmt áætlun. Ef uppköst eiga sér stað eftir töku Finlee skal ekki gefa aukalegan skammt heldur skal taka næsta skammt á réttum tíma.

Aðlögun skammta

Til að hafa stjórn á aukaverkunum getur þurft að grípa til skammtalækkunar, meðferðarhlés eða meðferðarstöðvunar (sjá töflur 2 og 3).

Ef eiturverkanir sem tengjast meðferðinni koma fram skal minnka skammta, gera hlé á meðferð eða stöðva meðferð með bæði dabrafenibi og trametinibi á sama tíma. Undantekningar þar sem nauðsynlegt er að breyta skömmtum aðeins annars lyfsins eru tilgreindar hér fyrir neðan fyrir æðahjúpsbólgu, illkynja æxli sem ekki eru í húð og eru jákvæð fyrir RAS stökkbreytingu (tengist fyrst og fremst dabrafenibi), minnkað útfallsbrot vinstri slegils, sjónubláæðalokun (retinal vein occlusion (RVO)), litþekjulos í sjónhimnu og millivefslungnasjúkdóm/lungnabólgu (lungnabólga) (tengist fyrst og fremst trametinibi).

Ekki er mælt með breytingu á skömmtum eða meðferðarhléi vegna aukaverkana sem eru illkynja sjúkdómar í húð (sjá kafla 4.4).

Tafla 2 Áætlun um skammtaaðlögun með hliðsjón af stigi aukaverkana (fyrir utan hita)

Stig aukaverkana (CTCAE)*	Ráðleggingar varðandi breytingar á skömmtum af dabrafenibi
1. eða 2. stig (þolanlegar)	Haldið meðferð áfram og hafið viðeigandi eftirlit.
2. stig (óbærilegar) eða 3. stig	Gerið hlé á meðferð þar til eiturverkanir hafa náð stigi 0 til 1 og lækkið skammtinn um eitt þrep þegar meðferð er hafin að nýju. Sjá leiðbeiningar um skammtaþrep í töflu 3.
4. stig	Hættið meðferð varanlega eða gerið hlé á meðferð þar til stigi 0 til 1 er náð og lækkið skammtinn um eitt þrep þegar meðferð er hafin að nýju. Sjá leiðbeiningar um skammtaþrep í töflu 3.

*Alvarleikastig aukaverkana er metið samkvæmt almennum viðmiðunarmörkum fyrir aukaverkanir (Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE))

Tafla 3 Ráðleggingar um minnkun skammta vegna aukaverkana

Líkamsþyngd	Ráðlagður skammtur (mg af dabrafenibi) tvisvar á sólarhring	Minnkaður skammtur (fjöldi 10 mg taflna) tvisvar á sólarhring		
		Fyrsta minnkun	Önnur minnkun	Þriðja minnkun
8 til 9 kg	20 mg	1	ÁEV	ÁEV
10 til 13 kg	30 mg	2	1	ÁEV
14 til 17 kg	40 mg	3	2	1
18 til 21 kg	50 mg	3	2	1
22 til 25 kg	60 mg	4	3	2
26 til 29 kg	70 mg	5	4	2
30 til 33 kg	80 mg	5	4	3
34 til 37 kg	90 mg	6	5	3
38 til 41 kg	100 mg	7	5	3
42 til 45 kg	110 mg	7	6	4
46 til 50 kg	130 mg	9	7	4
≥51 kg	150 mg	10	8	5

ÁEV=á ekki við
Hætta skal gjöf Finlee ef viðkomandi þolir ekki 10 mg tvisvar á sólarhring eða eftir að skammtar hafa verið minnkaðir þrisvar að hámarki.

Þegar náðst hefur virk stjórn á aukaverkunum sjúklingsins má fhuga að hækka skammtinn aftur í sömu þrepum og hann var lækkaður. Skammturinn af dabrafenibi skal ekki fara yfir ráðlagðan skammt sem kemur fram í töflu 1.

Breytingar á skömmtum vegna tiltekinna aukaverkana

Hiti

Ef sjúklingur er með $\geq 38^\circ\text{C}$ hita á að gera hlé á meðferð með dabrafenibi og trametinibi. Ef þetta endurtekur sig má einnig gera hlé á meðferð við fyrstu einkenni um hita. Hefja á meðferð með hitalækkandi lyfjum eins og íbúprófeni eða parasetamóli. Íhuga skal notkun barkstera til inntöku í þeim tilvikum sem hitalækkandi lyf reynast ekki fullnægjandi. Meta á sjúklinga með tilliti til teikna og einkenna um sýkingu og veita meðferð samkvæmt staðbundnum leiðbeiningum ef nauðsyn krefur (sjá kafla 4.4). Ef sjúklingur hefur verið einkennalaus í að minnsta kosti 24 klukkustundir á að hefja á ný meðferð, annaðhvort (1) með sama skammti, eða (2) minnka skammt um eitt þrep ef hiti kemur endurtekið upp og/eða ef honum fylgja önnur svæsin einkenni, þ.m.t. vökvaskortur, lágþrýstingur og nýrnabilun.

Undantekningar á skammtabreytingum (þar sem skammtur einungis annars lyfsins er minnkaður) fyrir valdar aukaverkanir

Æðahjúpsbólga

Ekki er þörf á að breyta skömmtum vegna æðahjúpsbólgu svo lengi sem hægt er að hafa stjórn á bólgunni í augunum með virkri staðbundinni meðferð. Ef æðahjúpsbólga svarar ekki staðbundinni augnmeðferð, skal gera hlé á meðferð með dabrafenibi þar til bólga í augunum er gengin til baka og þá skal hefja meðferð með dabrafenibi að nýju með skammti sem minnkaður hefur verið um eitt skammtaþrep. Ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtum trametinibs þegar það er notað samhliða dabrafenibi (sjá kafla 4.4).

Illkynja æxli sem ekki eru í húð og eru jákvæð fyrir RAS stökkbreytingu

Íhuga þarf ávinning og áhættu áður en meðferð með dabrafenibi er haldið áfram hjá sjúklingum með illkynja æxli sem ekki eru í húð og eru jákvæð fyrir RAS stökkbreytingu. Ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtum trametinibs þegar það er notað samhliða dabrafenibi (sjá kafla 4.4).

Minnkað útfallsbrot vinstri slegils/starfstruflun í vinstri slegli

Vísað er í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir trametinib mixtúruduft, lausn (kafla 4.2) varðandi leiðbeiningar um breytingar á skömmtum trametinibs ef heildarminnkun á útfallsbroti vinstri slegils er >10% miðað við grunnildi og útfallsbrotið undir eðlilegum neðri mörkum. Ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtum dabrafenibs þegar það er notað samhliða trametinibi (sjá kafla 4.4).

Sjónubláæðalokun og litþekjuloss í sjónhimnu (retinal pigment epithelial detachment (RPED))

Vísað er í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir trametinib mixtúruduft, lausn (kafla 4.2) varðandi leiðbeiningar um breytingar á skömmtum trametinibs ef sjúklingar greina frá nýjum sjóntruflunum, svo sem skertri miðsjón, þokusýn eða sjóntapi á einhverjum tímapunkti meðan á samhliðameðferð með dabrafenibi og trametinibi stendur. Ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtum dabrafenibs þegar það er notað samhliða trametinibi fyrir staðfest tilvik sjónubláæðalokunar eða litþekjuloss í sjónhimnu.

Millivefslungnasjúkdómur/lungnabólga (pneumonitis)

Vísað er í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir trametinib mixtúruduft, lausn (kafla 4.2) varðandi leiðbeiningar um breytingar á skömmtum trametinibs hjá sjúklingum á meðferð með dabrafenibi samhliða trametinibi ef grunur er um millivefslungnasjúkdóm eða lungnabólgu, þ.m.t. sjúklingum sem fá ný eða ágeng einkenni frá lungum m.a. hósta, mæði, súrefnisskort, fleiðruvökva eða íferðir, þar til klínískar niðurstöður liggja fyrir. Ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtum dabrafenibs þegar það er notað samhliða trametinibi þegar um er að ræða millivefslungnasjúkdóm eða lungnabólgu.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert lifrarstarfsemi

Ekki þarf að aðlaga skammta hjá sjúklingum með væga skerðingu á lifrarstarfsemi. Engar klínískar upplýsingar liggja fyrir hjá sjúklingum með miðlungsmikla eða verulega skerðingu á lifrarstarfsemi og ekki hægt að meta hugsanlega þörf á skammtaaðlögun (sjá kafla 5.2). Helstu brotthvarfsleiðir dabrafenibs og umbrotsefna þess eru með umbrotum í lifur og gallseytingu og útsetning gæti verið aukin hjá sjúklingum með miðlungsmikla eða verulega skerðingu á lifrarstarfsemi. Gæta skal varúðar við notkun dabrafenibs hjá sjúklingum með miðlungsmikla eða verulega skerðingu á lifrarstarfsemi.

Skert nýrnastarfsemi

Ekki þarf að aðlaga skammta hjá sjúklingum með væga eða miðlungsmikla skerðingu á nýrnastarfsemi. Engar klínískar upplýsingar liggja fyrir hjá sjúklingum með verulega skerðingu á nýrnastarfsemi og ekki er hægt að meta hugsanlega þörf á skammtaaðlögun (sjá kafla 5.2). Gæta skal varúðar við notkun dabrafenibs hjá sjúklingum með verulega skerðingu á nýrnastarfsemi.

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun samhliðameðferðar með dabrafenibi og trametinibi hjá börnum yngri en 1 árs. Engar upplýsingar liggja fyrir. Rannsóknir á ungum dýrum hafa sýnt áhrif af völdum dabrafenibs sem ekki komu fram hjá fullorðnum dýrum (sjá kafla 5.3). Sem stendur liggja takmarkaðar upplýsingar fyrir um öryggi til lengri tíma litið hjá börnum.

Lyfjagjöf

Finlee er ætlað til inntöku.

Finlee skal taka án fæðu, a.m.k. einni klst. fyrir eða tveimur klst. eftir máltíð (sjá kafla 5.2). Gefa má brjóstamjólk og/eða þurrmjólk eftir þörfum ef sjúklingur þolir ekki að fasta.

Mælt er með því að skammtarnir af Finlee séu teknir á svipuðum tíma dag hvern þannig að um það bil 12 klst. líði á milli skammta. Taka skal sólarhringsskammtinn af trametinibi á sama tíma á hverjum degi annaðhvort með morgun- eða kvöldskammtinum af Finlee.

Ef sjúklingurinn getur ekki kyngt og er með magaslöngu um nef má gefa Finlee dreifitöfluna sem dreifu um slönguna.

Leiðbeiningar um undirbúning og lyfjagjöf er að finna í kafla 6.6.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Finlee dreifitöflur eru ætlaðar til notkunar samhliða trametinib mixtúrdufti, lausn þar sem takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um verkun einlyfjameðferðar með dabrafenibi og einlyfjameðferðar með trametinibi við tróðæxli með BRAF V600-stökkbreytingu. Lesa þarf samantekt á eiginleikum lyfs fyrir trametinib mixtúrduft, lausn áður en meðferð er hafin. Vísað er í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir trametinib mixtúrduft, lausn varðandi nánari upplýsingar um varnaðarorð og varúðarráðstafanir í tengslum við meðferð með trametinibi.

BRAF V600E-próf

Ekki hefur verið sýnt fram á verkun og öryggi dabrafenibs hjá sjúklingum með tróðæxli með BRAF af villigerð. Dabrafenib skal ekki nota hjá sjúklingum með tróðæxli með BRAF af villigerð (sjá kafla 5.1).

Nýir illkynja sjúkdómar

Nýir illkynja sjúkdómar, í húð og ekki í húð, geta komið fram þegar dabrafenib er notað samhliða trametinibi.

Illkynja sjúkdómar í húð

Vart hefur orðið við illkynja sjúkdóma í húð á borð við flöguþekjukrabbamein í húð, þ.m.t. hrynifrumuæxli og nýtt frumsortuæxli, hjá fullorðnum sem fá meðferð með dabrafenibi samhliða trametinibi (sjá kafla 4.8). Mælt er með húðrannsókn áður en meðferð með dabrafenibi er hafin og mánaðarlega meðan á meðferð stendur og í allt að sex mánuði eftir meðferð. Halda skal eftirliti áfram í 6 mánuði eftir að meðferð með dabrafenibi er hætt eða þar til önnur æxlishefjandi meðferð er hafin.

Meðhöndla skal grunsamlegar meinsemdir í húð með brottkurði á húð og ekki þarf að gera breytingar á meðferð. Sjúklingar skulu fá fyrirmæli um að láta lækinn strax vita ef ný sár myndast á húð.

Illkynja sjúkdómar ekki í húð

Í rannsóknum *in vitro* hefur verið sýnt fram á þversagnarkennda virkjun mítógenörvaðs próteínkínasa (MAP-kínasa) sem sendir merki í BRAF-villigerðarfrumum, með RAS stökkbreytingu við útsetningu fyrir BRAF-hemlum. Þetta getur aukið hættu á illkynja æxlum annars staðar en í húð við útsetningu fyrir dabrafenibi (sjá kafla 4.8), þegar RAS stökkbreytingar eru til staðar. Greint hefur verið frá illkynja æxlum í tengslum við RAS í klínískum rannsóknum hjá fullorðnum, bæði með öðrum BRAF-hemli (langvinnt einkyrningahvítblæði og flöguþekjukrabbamein ótengt húð, á höfði og hálsi) og einnig í einlyfjameðferð með dabrafenibi (krabbamein í briskirtli, kirtilkrabbamein í gallrás) og með dabrafenibi samhliða trametinibi (krabbamein í ristli og endaparmi, krabbamein í brisi).

Íhuga skal ávinning og áhættu áður en dabrafenib er gefið sjúklingum með krabbamein tengt RAS stökkbreytingum eða með sögu um slíkt krabbamein. Skima skal sjúklinga til að greina dulda illkynja sjúkdóma sem kunna að vera til staðar.

Eftir að notkun dabrafenibs er hætt skal hafa eftirlit með meðferðartengdum (secondary)/endurkomnum (recurrent) illkynja æxlum sem ekki eru í húð í allt að 6 mánuði eða þar til önnur æxlishefjandi meðferð er hafin. Það sem finnst athugasvert skal meðhöndla samkvæmt klínískum venjum.

Blæðingar

Greint var frá blæðingum hjá fullorðnum og börnum sem taka dabrafenib samhliða trametinibi (sjá kafla 4.8). Meiriháttar og banvænar blæðingar hafa komið fyrir hjá fullorðnum sjúklingum sem taka dabrafenib samhliða trametinibi. Ekki hefur verið sýnt fram á möguleikann á þessum aukaverkunum hjá sjúklingum með fáar blóðflögur ($<75.000/\text{mm}^3$) því slíkir sjúklingar voru útilokaðir frá klínískum rannsóknum. Hætta á blæðingum getur aukist við samhliðanotkun blóðflöguhemjandi eða segavarnandi lyfja. Ef blæðingar eiga sér stað skal meðhöndla sjúklinga samkvæmt klínískum ábendingum.

Sjónskerðing

Greint hefur verið frá augnviðbrögðum, svo sem æðahjúpsbólgu og litu- og brárkleggjabólgu, hjá börnum sem taka dabrafenib samhliða trametinibi (sjá kafla 4.8), sem komu í sumum tilfellum ekki fram fyrir en eftir nokkra mánuði. Greint hefur verið frá augnviðbrögðum, þ.m.t. æðahjúpsbólgu, litu- og brárkleggjabólgu og lithimnubólgu í klínískum rannsóknum hjá fullorðnum sjúklingum sem fá meðferð með dabrafenibi. Hafa skal reglulegt eftirlit með einkennum tengdum sjón og augum (svo sem breytingum á sjón, ljósnæmi og augnverk) meðan á meðferð stendur.

Ekki þarf að breyta skömmtum svo lengi sem hægt er að hafa stjórn á bólgunni í auganu með virkri staðbundinni meðferð. Ef æðahjúpsbólgan svarar ekki staðbundinni meðferð í auga skal gera hlé á meðferð með dabrafenibi þar til bólgan í auganu hefur gengið til baka og hefja þá meðferð með dabrafenibi að nýju með lægri skammti sem samsvarar einni skammtalækkun. Ekki þarf að breyta skömmtum trametinibs þegar það er notað samhliða dabrafenibi eftir greiningu á æðahjúpsbólgu.

Litþekjulos í sjónhimnu og sjónubláæðalokun getur komið fram þegar dabrafenib er notað samhliða trametinibi. Vísað er í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir trametinib mixtúruduft, lausn (kafla 4.4).

Ekki þarf að breyta skömmtum dabrafenibs þegar það er notað samhliða trametinibi eftir greiningu á sjónubláæðalokun eða litþekjulosi í sjónhimnu.

Hiti

Greint hefur verið frá hita í klínískum rannsóknum á notkun dabrafenibs hjá fullorðnum og börnum (sjá kafla 4.8). Alvarleg tilvik hita án sýkingar sem voru skilgreind sem hiti ásamt svæsum kuldahrolli, vökvaskorti, lágþrýstingi og/eða bráðri vanstarfsemi nýrna sem ekki er rakin til nýrna (pre-renal) komu fram hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi við grunnlínu. Hjá börnum sem fengu dabrafenib samhliða trametinibi, var miðgildi tíma þar til fyrst varð vart við hita 1,3 mánuðir.

Hjá fullorðnum sjúklingum með óskurðtækt sortuæxli eða sortuæxli með meinvörpum sem fengu meðferð með dabrafenibi samhliða trametinibi og fengu hita kom hiti fyrst fram á fyrsta mánuði meðferðar í u.þ.b. helmingi tilfella og þrjú eða fleiri tilvik hita komu fram hjá u.þ.b. einum þriðja sjúklinga. Sjúklingar með alvarleg tilvik hita án sýkingar svöruðu vel hléi á skömmtum og/eða skammtaminnkun og stuðningsmeðferð.

Gera skal hlé á meðferð með dabrafenibi og trametinibi ef hiti sjúklings er $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (sjá kafla 5.1). Ef þetta endurtekur sig má einnig gera hlé á meðferð við fyrstu einkenni um hita. Hefja á meðferð með hitalækkandi lyfjum eins og íbúprófeni eða parasetamóli. Íhuga skal notkun barkstera til inntöku í þeim tilvikum sem hitalækkandi lyf reynast ekki fullnægjandi. Meta á sjúklinga með tilliti til teikna og einkenna um sýkingu. Hefja má meðferð á ný þegar hitinn er gengin yfir. Ef hitanum fylgja önnur svæsin teikn eða einkenni á að hefja meðferð á ný með minni skammti þegar hitinn er genginn yfir og eftir því sem er klínískt viðeigandi (sjá kafla 4.2).

Minnkað útfallsbrot vinstri slegils/starfstruflun í vinstri slegli

Greint hefur verið frá skerðingu á útfallsbroti vinstri slegils af völdum samhliðameðferðar dabrafenibs og trametinibs, bæði hjá fullorðnum og börnum (sjá kafla 4.8). Í klínískum rannsóknum hjá börnum var miðgildi tíma að upphafi fyrsta tilviks minnkaðs útfallsbrot vinstri slegils u.þ.b. einn mánuður. Í klínískum rannsóknum hjá fullorðnum sjúklingum var miðgildi tíma að upphafi fyrsta tilviks starfstruflunar í vinstri slegli, hjartabilunar og skerðingar á útfallsbroti vinstri slegils 2 til 5 mánuðir.

Greint hefur verið frá einstaka tilvikum bráðrar, verulegrar starfstruflunar í vinstri slegli af völdum hjartavöðvabólgu hjá sjúklingum sem fá meðferð með dabrafenibi og trametinibi samhliða. Fullur bati kom fram þegar meðferð var hætt. Læknar skulu vera á verði gagnvart hugsanlegri hjartavöðvabólgu hjá sjúklingum sem fá ný eða versnandi einkenni frá hjarta. Nánari upplýsingar er að finna í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir trametinib mixtúrduft, lausn (kafla 4.4). Ekki þarf að breyta skömmtum dabrafenibs þegar það er notað samhliða trametinibi.

Nýrnabilun

Nýrnabilun hefur komið fram hjá $\leq 1\%$ sjúklinga sem fá meðferð með dabrafenibi samhliða trametinibi. Tilvik hjá fullorðnum sjúklingum tengdust yfirleitt hita og vökvaskorti og svöruðu vel skammtahléi og almennri stuðningsmeðferð. Einnig hefur verið greint frá hnúðanýrnabólgu (granulomatous nephritis) hjá fullorðnum sjúklingum. Hafa skal reglulegt eftirlit með kreatíníni í sermi meðan á meðferð stendur. Ef kreatínín hækkar getur þurft að gera hlé á meðferð eftir því sem klínískt á við. Notkun dabrafenibs hefur ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (skilgreind sem kreatínín $>1,5$ sinnum eðlileg efri mörk) og því skal gæta varúðar við slíkar aðstæður (sjá kafla 5.2).

Áhrif á lifur

Greint hefur verið frá aukaverkunum á lifur hjá fullorðnum og börnum í klínískum rannsóknum á meðferð með dabrafenibi samhliða trametinibi (sjá kafla 4.8). Mælt er með eftirliti með lifrastarfsemi á fjögurra vikna fresti í 6 mánuði eftir að meðferð er hafin. Eftir það skal hafa eftirlit með lifrastarfsemi samkvæmt klínískum ábendingum.

Breytingar á blóðþrýstingi

Bæði hefur verið greint frá háþrýstingi og lágþrýstingi hjá sjúklingum í klínískum rannsóknum með dabrafenibi samhliða trametinibi (sjá kafla 4.8). Mæla skal blóðþrýsting í upphafi og hafa eftirlit með honum meðan á meðferð stendur auk þess sem meðhöndla skal háþrýsting með hefðbundinni meðferð eftir því sem við á.

Millivefslungnasjúkdómur/lungnabólga (pneumonitis)

Greint hefur verið frá lungnabólgu eða millivefslungnasjúkdómi hjá fullorðnum sjúklingum í klínískum rannsóknum á samhliðameðferð með dabrafenibi og trametinibi. Nánari upplýsingar er að finna í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir trametinib mixtúruduft, lausn.

Útbrot

Útbrot hafa komið fram hjá um 47% barna í klínískum rannsóknum á meðferð með dabrafenibi samhliða trametinibi (sjá kafla 4.8). Meirihluti þessara tilvika voru á stigi 1 eða 2 og hvorki þurfti að gera hlé á skömmtun né að minnka skammta.

Alvarleg húðviðbrögð

Greint hefur verið frá alvarlegum húðviðbrögðum (severe cutaneous adverse reactions (SCARs)), þar með talið Stevens-Johnson heilkenni og lyfjaútbrotum með fjölgun rauðkyrminga og altækum einkennum (DRESS), sem geta verið lífshættuleg eða banvæn, meðan á samhliðameðferð með dabrafenibi/trametinibi stóð hjá fullorðnum sjúklingum. Áður en meðferð er hafin skal upplýsa sjúklinga um teikn og einkenni og að hafa náði eftirlit með húðviðbrögðum. Ef teikn eða einkenni sem benda til alvarlegra húðviðbragða koma fram skal stöðva meðferð.

Rákvöðvalýsa

Greint hefur verið frá rákvöðvalýsu hjá fullorðnum sjúklingum sem taka dabrafenib samhliða trametinibi. Framkvæma skal viðeigandi klínískt mat ef fram koma teikn eða einkenni um rákvöðvalýsu og veita meðferð eftir því sem við á. Nánari upplýsingar er að finna í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir trametinib mixtúruduft, lausn.

Brisbólga

Greint hefur verið frá brisbólgu hjá fullorðnum og börnum sem fengu meðferð með dabrafenibi samhliða trametinibi í klínískum rannsóknum (sjá kafla 4.8). Strax skal rannsaka óskýrða kviðverki með m.a. mælingum á amýlasa og lípasa í sermi. Hafa skal nákvæmt eftirlit með sjúklingum þegar meðferð er hafin að nýju eftir að brisbólga hefur komið fram.

Segamyndun í djúpbláæð (deep vein thrombosis)/lungnasegarek

Lungnasegarek eða segamyndun í djúpbláæðum geta komið fram. Ef sjúklingar fá einkenni lungnasegareks eða segamyndunar í djúpbláæðum, svo sem mæði, brjóstverk eða þrota á hand- eða fótleggjum, skulu þeir tafarlaust leita læknisástoðar. Stöðva skal meðferð endanlega ef um er að ræða lífshættulegt lungnasegarek.

Meltingarfærasjúkdómar

Greint hefur verið frá ristilbólgu og garnar- og ristilbólgu hjá börnum sem fá meðferð með dabrafenibi samhliða trametinibi (sjá kafla 4.8). Greint hefur verið frá ristilbólgu og gatmyndun í meltingarfærum, þar með talið banvænum tilvikum, hjá fullorðnum sjúklingum á meðferð með dabrafenibi samhliða trametinibi. Nánari upplýsingar er að finna í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir trametinib mixtúruduft, lausn.

Sarklíki

Tilkynnt hefur verið um tilvik sarklíkis hjá fullorðnum sjúklingum, sem fengu meðferð með dabrafenibi ásamt trametinibi, einkum í húð, lungum, augum og eitlum. Í meirihluta tilvika var meðferð með dabrafenibi og trametinibi haldið áfram. Ef sarklíki greinist skal íhuga viðeigandi meðferð.

Konur sem geta orðið þungaðar/Frjósemi karla

Áður en meðferð er hafin hjá konum sem geta orðið þungaðar skal veita viðeigandi ráðleggingar um öruggar getnaðarvarnir. Konur sem geta orðið þungaðar verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur, í tvær vikur eftir að meðferð er hætt með dabrafenibi og í 16 vikur eftir að meðferð er hætt með trametinibi. Upplýsa skal karlkyns sjúklinga sem taka dabrafenib samhliða trametinibi um hugsanlega hættu á skertri sæðismyndun, sem getur verið óafturkræf (sjá kafla 4.6).

Eitil- og traffrumnager með rauðkornaáti (haemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH)

Við notkun lyfsins eftir markaðssetningu hefur komið fram eitil- og traffrumnager með rauðkornaáti (HLH) hjá fullorðnum sjúklingum á meðferð með dabrafenibi samhliða trametinibi. Gæta skal varúðar þegar dabrafenib er gefið samhliða trametinibi. Hætta skal meðferð með dabrafenibi og trametinibi og hefja meðferð við eitil- og traffrumnageri, ef greining eitil- og traffrumnagers með rauðkornaáti er staðfest.

Áhrif annarra lyfja á dabrafenib

Dabrafenib er hvarfefni CYP2C8 og CYP3A4. Öfluga virkja þessara ensíma skal forðast þegar hægt er, þar sem slík lyf geta skert verkun dabrafenibs (sjá kafla 4.5).

Áhrif dabrafenibs á önnur lyf

Dabrafenib virkjar umbrotsensím, sem getur dregið úr verkun margra algengra lyfja (sjá dæmi í kafla 4.5). Því er nauðsynlegt að fara yfir lyfjanotkun þegar meðferð með dabrafenibi er hafin. Samhliðanotkun dabrafenibs og lyfja sem eru viðkvæm hvarfefni ákveðinna umbrotsensíma eða flutningsefna (sjá kafla 4.5) skal almennt forðast ef ekki er hægt að hafa eftirlit með verkun og aðlaga skammta.

Samhliðanotkun dabrafenibs og warfaríns minnkar útsetningu fyrir warfaríni. Gæta skal varúðar og mælt er með eftirliti með INR þegar dabrafenib er notað samhliða warfaríni og þegar notkun dabrafenibs er hætt (sjá kafla 4.5).

Samhliðanotkun dabrafenibs og digoxíns getur minnkað útsetningu fyrir digoxíni. Gæta skal varúðar og mælt er með viðbótareftirliti með digoxíni þegar digoxín (hvarfefni flutningsefna) er notað samhliða dabrafenibi og þegar notkun dabrafenibs er hætt (sjá kafla 4.5).

Hjálparefni

Kalíum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (39 mg) af kalíum í hverjum hámarksskammti á sólarhring, þ.e.a.s. er sem næst kalíumlaust.

Bensýlalkóhól

Lyfið inniheldur <0,00078 mg af bensýlalkóhóli í hverri dreifitöflu.

Bensýlalkóhól getur valdið ofnæmisviðbrögðum.

Hafa skal eftirlit með sjúklingum yngri en 3 ára hvað varðar öndunareinkenni.

Veita skal sjúklingum, sem eru eða kunna að verða þungaðir, ráðleggingar um hugsanlega áhættu fyrir fóstrið af völdum hjálparefnisins bensýlalkóhóls, sem getur safnast upp með tímanum og valdið blóðsýringu.

Dabrafenib dreifitöflur skal nota með varúð hjá sjúklingum með skerta lifrar- eða nýrnastarfsemi þar sem bensýlalkóhól getur safnast upp með tímanum og valdið blóðsýringu.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

Áhrif annarra lyfja á dabrafenib

Dabrafenib er hvarfefni umbrotsensímanna CYP2C8 og CYP3A4, en virku umbrotsefnin hýdroxý-dabrafenib og desmetýl-dabrafenib eru hvarfefni CYP3A4. Því er líklegt að lyf sem eru öflugir hemlar eða virkjar CYP2C8 og CYP3A4 auki eða minnki þéttni dabrafenibs, í sömu röð. Íhuga skal notkun annarra lyfja meðan á notkun dabrafenibs stendur, þegar hægt er. Gæta skal varúðar við notkun dabrafenibs ef öflugir hemlar (t.d. ketókónazól, gemfíbrózíl, nefazódón, klaritrómýcín, rítónavír, sakvínavír, telitrómýcín, ítrakónazól, vorikónazól, pósakónazól, atazanavír) eru gefnir samtímis dabrafenibi. Fordast skal að gefa dabrafenib samhliða öflugum virkjum (t.d. rifampicíni, fenýtóini, karbamazepíni, fenóbarbitali eða jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*)) CYP2C8 eða CYP3A4.

Gjöf 400 mg af ketókónazóli (CYP3A4 hemill) einu sinni á dag, ásamt 75 mg af dabrafenibi tvisvar á dag, leiddi til 71% aukningar á AUC fyrir dabrafenib og 33% hækkunar á C_{max} dabrafenibs samanborið við gjöf dabrafenibs eins sér. Samtímis gjöf leiddi til aukningar á AUC fyrir hýdroxý-dabrafenib (82%) og desmetýl-dabrafenib (68%). AUC fyrir karboxý-dabrafenib minnkaði um 16%.

Gjöf 600 mg af gemfíbrózíli (CYP2C8 hemill) tvisvar á dag, ásamt 75 mg af dabrafenibi tvisvar á dag, leiddi til 47% aukningar á AUC fyrir dabrafenib en breytti ekki C_{max} fyrir dabrafenib samanborið við gjöf dabrafenibs eins sér. Gemfíbrózíl hafði engin klínískt mikilvæg áhrif á altæka útsetningu fyrir umbrotsefnum dabrafenibs ($\leq 13\%$).

Gjöf 600 mg af rifampicíni (CYP3A4/CYP2C8 virkir) einu sinni á dag ásamt 150 mg af dabrafenibi tvisvar á dag leiddi til minnkunar á C_{max} (27%) og AUC (34%) fyrir endurtekna skammta dabrafenibs. Engin mikilvæg breyting á AUC kom fram fyrir hýdroxý-dabrafenib. AUC fyrir karboxý-dabrafenib jókst um 73% og AUC fyrir desmetýl-dabrafenib minnkaði um 30%.

Samhliðanotkun endurtekinna skammta af 150 mg af dabrafenibi tvisvar á dag og rabeprazols, sem hækkar pH gildi, 40 mg einu sinni á dag leiddi til 3% aukningar á AUC og 12% minnkunar á C_{max} fyrir dabrafenib. Þessar breytingar á AUC og C_{max} fyrir dabrafenib eru ekki taldar klínískt mikilvægar. Ekki er búist við því að lyf sem breyta pH gildi í efri hluta meltingarveggar (t.d. prótónupumpuhemlar, H_2 -viðtakablokkar, sýrubindandi lyf) dragi úr aðgengi dabrafenibs.

Áhrif dabrafenibs á önnur lyf

Dabrafenib virkjar ensím og eykur nýmyndun umbrotsensíma þ.m.t. CYP3A4, CYP2Cs og CYP2B6 og getur aukið nýmyndun flutningsefna. Þetta lækkar plasmabéttni lyfja sem umbrotin eru af þessum ensímum og getur haft áhrif á flutning sumra lyfja. Lækkun á plasmabéttni getur valdið tapi eða skerðingu á klínískum áhrifum þessara lyfja. Einnig er hætta á aukinni myndun virkra umbrotsefna þessara lyfja. Ensím sem geta virkjast eru m.a. CYP3A í lifur og meltingarvegi, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 og UGTs (glúkúróníðtengiensím). P-gp flutningspróteinið getur einnig virkjast auk annarra flutningsefna, t.d. MRP-2. Virkjun OATP1B1/1B3 og BCRP er ólíkleg byggt á niðurstöðum úr klínískri rannsókn með rosuvastatíni.

Dabrafenib olli skammtaháðum hækkunum á CYP2B6 og CYP3A4 *in vitro*. Í klínískri rannsókn á milliverkunum lækkaði C_{max} fyrir midazólam (hvarfefni CYP3A4) við inntöku um 47% og AUC minnkaði um 65%, við samtímis gjöf endurtekinna skammta af dabrafenibi.

Gjöf dabrafenibs og warfaríns leiddi til minnkunar á AUC fyrir S-warfarín um 37% og R-warfarín um 33% samanborið við gjöf warfaríns eins sér. C_{max} S-warfaríns hækkaði um 18% og R-warfaríns um 19%.

Búist er við milliverkunum við mörg lyf sem hverfa brott með umbrotum eða virkum flutningi. Ef verkun þeirra er mjög mikilvæg fyrir sjúklinginn og ekki er auðvelt að aðlaga skammta samkvæmt eftirliti með verkun eða þéttni í plasma, skal forðast þessi lyf eða gæta varúðar við notkun þeirra. Hættan á lifrarskaða eftir gjöf parasetamóls er talin vera meiri hjá sjúklingum í samhliðameðferð með lyfjum sem virkja ensím.

Búist er við að mikill fjöldi lyfja verði fyrir áhrifum; þó áhrif milliverkunarinnar geti verið mismikil. Lyfjaflokkar sem geta orðið fyrir áhrifum eru m.a., en takmarkast ekki við:

- Verkjalyf (t.d. fentanýl, metadón)
- Sýklalyf (t.d. klaritrómýcín, doxýcýklín)
- Krabbameinslyf (t.d. kabazitaxel)
- Segavarnarlyf (t.d. acenokúmaról, warfarín, sjá kafla 4.4)
- Flogaveikilyf (t.d. karbamazepín, fenýtóín, primidon, valpróínsýra)
- Geðrofslyf (t.d. halóperidól)
- Kalsíumgangalokar (t.d. diltíazem, felódipín, níkardipín, nífedipín, verapamíl)
- Hjartaglúkósíðar (t.d. digoxín, sjá kafla 4.4)
- Barksterar (t.d. dexametasón, metýlprednisólón)
- HIV veirulyf (t.d. amprenavír, atazanavír, darúnnavír, delavirdín, efavírenz, fosamprenavír, indínnavír, lópínnavír, nelfínnavír, sakvínnavír, tipranavír)
- Getnaðarvarnarlyf sem innihalda hormóna (sjá kafla 4.6)
- Svefnlyf (t.d. díazepam, midazolám, zolpidem)
- Ónæmisbælandi lyf (t.d. ciclosporín, takrólímus, sírolímus)
- Statín sem umbrotin eru af CYP3A4 (t.d. atorvastatín, simvastatín)

Virkjun kemur líklega fram eftir 3 daga við endurtekna skömmtun dabrafenibs. Þegar notkun dabrafenibs er hætt dregur hægt úr virkjuninni, þéttni viðkvæmra hvarfefna CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 og CYP2C19, UDP-glúkúrónósýltransferasa (UGT) og flutningsefna (t.d. P-gp eða MRP-2) getur hækkað og hafa skal eftirlit með eiturverkunum hjá sjúklingum og aðlaga getur þurft skammta þessara lyfja.

In vitro byggir hindrun dabrafenibs á CYP3A4 á verkunarhætti. Því getur skammvinn hindrun á CYP3A4 komið fram á fyrstu dögum meðferðarinnar.

Áhrif dabrafenibs á efnaflutningskerfi

Dabrafenib er *in vitro* hemill á lífrænu anjónaflutningsfjölpeptíðin (OATP) 1B1 (OATP1B1), OATP1B3 og BCRP hjá mönnum. Eftir samtúmis gjöf staks skammts af rosuvastatíni (OATP1B1, OATP1B3 og BCRP hvarfefni) með endurteknum skammti af dabrafenibi hjá fullorðnum sjúklingum, jókst C_{max} fyrir rosuvastatín 2,6-falt en aftur á móti breyttist AUC einungis lítillega (7% aukning). Aukið C_{max} fyrir rosuvastatín er ekki líklegt til að hafa klínísku þýðingu.

Sjá einnig leiðbeiningar um lyfjamilliverkanir fyrir trametinib í köflum 4.4 og 4.5 í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir trametinib mixtúruduft, lausn.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur á barneignaraldri/Getnaðarvarnir hjá konum

Konur á barneignaraldri verða að nota örugga tegund getnaðarvarna meðan á meðferð stendur og í 2 vikur eftir að meðferð með dabrafenibi lýkur og í 16 vikur eftir að notkun trametinibs er hætt.

Dabrafenib getur dregið úr virkni hormónagetnaðarvarna til inntöku og allra altækra hormónagetnaðarvarna og skal nota aðra tegund örugggra getnaðarvarna, eins og hindrandi getnaðarvörn (sjá kafla 4.5).

Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun dabrafenibs á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturverkanir á æxlun og eiturverkanir á þroska fósturvísis-fósturs, þ.m.t. vansköpunarvaldandi áhrif (sjá kafla 5.3). Ekki skal gefa þunguðum konum dabrafenib nema hugsanlegur ávinningur fyrir móðurina vegi þyngra en hugsanleg áhætta fyrir fóstrið. Ef kona verður þunguð meðan hún tekur dabrafenib skal upplýsa hana um hugsanlega áhættu fyrir fóstrið. Sjá einnig frekari upplýsingar um trametinib í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir trametinib mixtúruðuft, lausn.

Brjóstgjöf

Ekki er vitað hvort dabrafenib skilst út í brjóstamjólk. Ekki er hægt að útiloka áhættu fyrir barn á brjósti. Taka þarf ákvörðun um hvort hætta eigi brjóstgjöf eða notkun dabrafenibs, með hliðsjón af ávinningi af brjóstgjöf fyrir barnið og meðferð fyrir móðurina.

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun dabrafenibs samhliða trametinibi hjá mönnum. Dabrafenib getur skert frjósemi hjá körlum og konum þar sem áhrif á æxlunarfæri karl- og kvendýra hafa komið fram hjá dýrum (sjá kafla 5.3). Upplýsa skal karla á meðferð með dabrafenibi samhliða trametinibi um hugsanlega hættu á skertri sæðismyndun, sem getur verið óafturkræf. Nánari upplýsingar er að finna í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir trametinib mixtúruðuft, lausn.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Dabrafenib hefur lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Hafa skal í huga klínískt ástand sjúklingsins og aukaverkanamynstur dabrafenibs við mat á hæfni sjúklingsins til að framkvæma verkefni sem krefjast dómgreindar og hreyfi- og skilvitlegrar færni. Benda skal sjúklingum á mögulega þreytu, sundl og augnvandamál sem geta haft áhrif á þessar athafnir.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt öryggisupplýsinga

Í klínískum rannsóknum á börnum sem fengu meðferð með dabrafenibi samhliða trametinibi voru algengustu aukaverkanirnar (tilkynntar af tíðni $\geq 20\%$) eftirfarandi: Hiti (65%), útbrot (47%), höfuðverkur (40%), uppköst (38%), þreyta (35%), þurr húð (34%), niðurgangur (31%), blæðingar (30%), ógleði (26%), húðbólga sem líkist þrymlabólum (26%), daufkyrningafæð (25%), kviðverkir (23%) og hósti (22%). Svæsnar aukaverkanir (stig 3/4) sem oftast var tilkynnt um voru: Daufkyrningafæð (15%), hiti (9%), hækkun transamínasa (6%) og þyngdaraukning (5%). Takmarkaðar langtímaupplýsingar liggja fyrir varðandi vöxt og beinþroska hjá börnum enn sem komið er (sjá kafla 5.3).

Upplýsingar um öryggi hjá börnum voru að mestu í samræmi við upplýsingar um öryggi sem þegar lágu fyrir hjá fullorðnum sjúklingum. Til þessa hefur eingöngu verið greint frá eftirfarandi aukaverkunum til viðbótar hjá fullorðnum sjúklingum sem fá meðferð með dabrafenib hylkjum og trametinib töflum: Flöguþekjukrabbamein í húð, ellivörtur, vessabjúgur, munnþurrkur, geislunarhyrning, ljósnæmi, nýrnabilun (algengar), sortuæxli, húðsepi, sarklíki, æðu- og sjónukvilli, lungnabólga, bráð nýrnabilun, nýrabólga, hjartabilun, starfstruflun í vinstri slegli, millivefslungnasjúkdómur, rákvöðvalýsa (sjaldgæfar), gatmyndun í meltingarfærum, eítill- og traffrumnager með rauðkornaáti (mjög sjaldgæfar), hjartavöðvabólga, Stevens-Johnson heilkenni, lyfjaútbrot með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum (tíðni ekki þekkt).

Tafla yfir aukaverkanir

Öryggi dabrafenibs samhliða trametinibi var metið hjá samsettu öryggisþýði sem samanstóð af 171 barni í tveimur rannsóknum á sjúklingum með langt gengin æxli sem voru jákvæð hvað varðar BRAF V600-stökkbreytingu. Fjórir (2,3%) sjúklingar voru 1 til <2 ára, 39 (22,8%) sjúklingar voru 2 til <6 ára, 54 (31,6%) sjúklingar voru 6 til <12 ára og 74 (43,3%) sjúklingar voru 12 til <18 ára við upphaf þátttöku. Meðferðin stóð að meðaltali í 80 vikur.

Aukaverkanir hjá samsettu öryggisþýði barna (tafla 4) eru skráðar hér að neðan samkvæmt MedDRA flokkun eftir líffærum eftir tíðni með eftirfarandi hætti: Mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 4 Aukaverkanir sem greint var frá hjá samsettu öryggisþýði barna sem fékk dabrafenib samhliða trametinibi (n=171)

Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	
Mjög algengar	Naglgerðisbólga
Algengar	Þvagfærasýking, húðbeðsbólga, nefkoksbólga* ¹
Æxli, góðkynja, illkynja og ótilgreind (einnig blöðrun og separ)	
Algengar	Totuvarta í húð
Blóð og eitlar	
Mjög algengar	Daufkyrningafæð* ² , blóðleysi, hvítfrumnafæð*
Algengar	Blóðflagnafæð*
Ónæmiskerfi	
Algengar	Ofnæmi
Efnaskipti og næring	
Algengar	Vökvaskortur, minnkuð matarlyst
Taugakerfi	
Mjög algengar	Höfuðverkur, sundl* ³
Augu	
Algengar	Þokusýn, sjónskerðing, æðahjúpsbólga* ⁴
Sjaldgæfar	Sjónulos, bjúgur umhverfis augu
Hjarta	
Algengar	Minnkað útfallsbrot, hægtaktur*
Æðar	
Mjög algengar	Blæðing* ⁵
Algengar	Háþrýstingur, lágþrýstingur
Öndunarfæri, brjósthól og miðmæti	
Mjög algengar	Hósti*
Algengar	Mæði
Meltingarfæri	
Mjög algengar	Kviðverkir*, hægðatregða, niðurgangur, ógleði, uppköst
Algengar	Brisbólga, munnbólga
Sjaldgæfar	Ristilbólga*
Húð og undirhúð	
Mjög algengar	Húðbólga sem líkist þrymlabólum* ⁶ , þurr húð* ⁷ , kláði, útbrot* ⁸ , roði
Algengar	Útbreidd flagningshúðbólga* ⁹ , skalli, handa- og fótaheilkenni, hárslíðursbólga, meinsemd í húð, spikfellsbólga, siggmein
Sjaldgæfar	Sprungur í húð, nætursviti, ofsvitnun
Stoðkerfi og bandvefur	
Mjög algengar	Liðverkir, verkir í útlimum
Algengar	Vöðvaverkir*, vöðvakrampi* ¹⁰

Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	
Mjög algengar	Hiti*, þreyta* ¹¹ , þyngdaraukning
Algengar	Slímhúðarbólga, andlitsbjúgur*, kuldahrollur, útlímabjúgur, influensulík veikindi
Rannsóknaniðurstöður	
Mjög algengar	Hækkun transamínasa* ¹²
Algengar	Blóðnatríumlækkun, blóðfosfatlækkun, blóðsykurshækkun, hækkun alkalísks fosfatasa í blóði, hækkun gamma glutamyltransferasa, hækkun kreatínínasa í blóði
*Táknar sameiginlegt heiti tveggja eða fleiri MedDRA kjörheita sem talin voru svipuð í klínísku tilliti.	
1	nefkoksbólga felur í sér kokbólgu
2	daufkyrningafæð felur í sér fækkun daufkyrninga og daufkyrningafæð ásamt hita
3	sundl felur í sér svima
4	æðahjúpsbólga felur í sér litu- og brárkleggjábólgu
5	blæðing felur í sér blóðnasir, blóðmigu, mar, margúl, hækkun INR-gildi, blæðingu frá endaparmsopi, blæðingu frá íkomustað æðaleggs, heilablæðingu, flekkblæðingu, utanbastsmargúl, blæðingu frá meltingarvegi, ferskt blóð í hægðum, depilblæðingar, blæðingu eftir aðgerð, blæðingu frá endaparmi, fækkun rauðra blóðfrumna, blæðingu frá efri hluta meltingarvegjar og blæðingu frá legi
6	húðbólga sem líkist þrymlabólum felur í sér þrymlabólur og graftarbólur
7	þurr húð felur í sér vefjapurrk og húðþurrk
8	útbrot felur í sér dröfnuörðubrot, graftarbólubrot, roðaútbrot, örðubrot, dröfnubrot
9	útbreidd flagningshúðbólga felur í sér húðflögnun og flagningshúðbólgu
10	vöðvakrampi felur í sér stífleika í stoðkerfi
11	þreyta felur í sér lasleika og þróttleysi
12	hækkun transamínasa felur í sér hækkun aspartat-amínótransferasa (ASAT) og hækkun alanín-amínótransferasa (ALAT)

Lýsing á völdum aukaverknum

Þyngdaraukning

Eingöngu var greint frá þyngdaraukningu hjá börnum. Greint var frá þessari aukaverkun hjá 16% barna, þ.m.t. tilvik af stigi 3 hjá 4,7% sjúklinga, en 0,6% sjúklinga hættu meðferð. Miðgildi tíma fram að greiningu fyrsta tilfellis þyngdaraukningar sem greint var frá hjá börnum sem fengu dabrafenib samhliða trametinibi var 3,1 mánuður. Vart varð við þyngdaraukningu frá upphafi sem nam ≥ 2 hvað varðar hundraðsmark líkamsþyngdarstuðuls (BMI) fyrir aldurshópa hjá 29,8% sjúklinga.

Blæðingar

Blæðingar komu fram hjá 30% barna og tilvik af stigi 3 komu fram hjá 1,2% sjúklinga. Greint var frá algengasta blæðingatilvikinu (blóðnasir) hjá 18% barna. Miðgildi tíma fram að greiningu fyrsta tilfellis blæðingar hjá börnum var 2,4 mánuðir. Blæðingar, þ.m.t. meiriháttar blæðingar og banvænar blæðingar, hafa átt sér stað hjá fullorðnum sjúklingum á meðferð með dabrafenibi samhliða trametinibi.

Hættan á blæðingu kann að aukast við samhliðameðferð með blóðflöguhemjandi lyfjum og segavarnarlyfjum. Ef blæðing á sér stað skal meðhöndla sjúklinga eftir því sem á klínískt við (sjá kafla 4.4).

Minnkað útfallsbrot vinstri slegils/starfstruflun í vinstri slegli

Greint hefur verið frá minnkuðu útfallsbroti vinstri slegils hjá 5,3% barna og komu tilvik af stigi 3 fram hjá <1% sjúklinga. Miðgildi tíma þar til minnkað útfallsbrot vinstri slegils kom fram í fyrsta sinn var u.þ.b. einn mánuður.

Sjúklingar með útfallsbrot vinstri slegils undir skilgreindum neðri mörkum eðlilegra gilda voru ekki teknir inn í klínískar rannsóknir með dabrafenibi. Gæta skal varúðar við notkun dabrafenibs samhliða trametinibi hjá sjúklingum með sjúkdóma sem geta skert starfsemi vinstri slegils (sjá kafla 4.2 og 4.4). Vísað er í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir trametinib mixtúrduft, lausn (kafla 4.4).

Hiti

Greint hefur verið frá hita í klínískum rannsóknum á notkun dabrafenibs samhliða trametinibi (sjá kafla 4.4). Greint var frá hita hjá 65% barna og tilvik af stigi 3 komu fram hjá 8,8% sjúklinga. Hjá fullorðnum sjúklingum kom um það bil helmingur af fyrstu tilvikum hita fram á fyrsta mánuði meðferðar og um það bil einn-þriðji sjúklinganna fékk 3 eða fleiri tilvik. Hjá 1% sjúklinga sem fengu meðferð með dabrafenibi einu sér hjá samsetta fullorðna öryggisþýðinu var alvarlegur hiti án sýkingar skilgreindur sem hiti ásamt svæsum kuldahrolli, vöskvaskorti, lágþrýstingi og/eða bráðri vanstarfsemi nýrna sem ekki er rakin til nýrna (pre-renal) hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi við grunnlínu. Þessi alvarlegu tilvik hita án sýkingar komu yfirleitt fram á fyrsta mánuði meðferðar. Sjúklingar með alvarleg tilvik hita án sýkingar svöruðu vel hléi á skömmtum og/eða skammtaminnkun og stuðningsmeðferð (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Aukaverkanir á lifur

Greint hefur verið frá aukaverkunum á lifur hjá fullorðnum og börnum í klínískum rannsóknum á meðferð með dabrafenibi samhliða trametinibi. Hjá öryggisþýði barna var greint frá hækkun ALAT hjá 12,3% sjúklinga og hækkun ASAT hjá 15,2% sjúklinga, sem hvort tveggja var mjög algengt (sjá kafla 4.4). Sjá frekari upplýsingar í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir trametinib mixtúrduft, lausn.

Breytingar á blóðþrýstingi

Greint var frá háþrýstingi hjá 2,3% barna og hjá 1,2% sjúklinga var um stig 3 að ræða. Miðgildi tíma fram að greiningu fyrsta tilfellis háþrýstings hjá börnum var 5,4 mánuðir.

Greint var frá lágþrýstingi hjá 3,5% barna og tilvik af stigi ≥ 3 komu fram hjá 2,3% sjúklinga. Miðgildi tíma fram að greiningu fyrsta tilfellis lágþrýstings hjá börnum var 1,5 mánuðir.

Mæla skal blóðþrýsting í upphafi og hafa eftirlit með honum meðan á meðferð stendur, ásamt hefðbundinni blóðþrýstingslækkandi meðferð ef við á (sjá kafla 4.4).

Liðverkir

Mjög algengt var að greint væri frá liðverkjum hjá samsettum öryggisþýðum fullorðinna og barna sem fengu dabrafenib samhliða trametinibi. Greint var frá liðverkjum hjá 12,3% sjúklinga í öryggisþýði barna og hjá $<1\%$ sjúklinga var um stig 3 að ræða. Greint var frá liðverkjum hjá 25% fullorðinna, þó verkirnir væru yfirleitt á alvarleikastigi 1 eða 2. 3. stig kom sjaldan fyrir ($<1\%$).

Lækkun fosfats í blóði

Algengt var að greint væri frá blóðfosfatlækkun hjá samsettum öryggisþýðum fullorðinna og barna sem fengu dabrafenib samhliða trametinibi, hjá 4% og 5,8% sjúklinga talið í sömu röð. Hafa ber í huga að tilvik af stigi 3 komu fram hjá 1% fullorðinna. Hjá börnum varð eingöngu vart við blóðfosfatlækkun af stigi 1 og 2.

Brisbólga

Greint var frá brisbólgu hjá 1,2% barna og hjá $<1\%$ sjúklinga var um stig 3 að ræða. Í klínískum rannsóknum hjá fullorðnum sjúklingum kom eitt tilvik brisbólgu fram fyrsta daginn sem gjöf dabrafenibs fór fram hjá sjúklingi sem var með sortuæxli með meinvörpum og hún kom fram á ný eftir að meðferð var hafin á ný með minni skammti. Strax skal rannsaka óútskýrða kviðverki, m.a. mæla amýlasa og lípasa í sermi. Hafa skal nákvæmt eftirlit með sjúklingum þegar meðferð er hafin aftur eftir brisbólgu (sjá kafla 4.4).

Illkynja æxli í húð

Hjá samsetta fullorðna öryggisþýðinu sem fékk samhliðameðferð með dabrafenibi og trametinibi fengu 2% sjúklinganna flöguþekjukrabbamein í húð, með miðgildi tíma að framkomu einkenna 18 til 31 viku. Miðgildi tíma fram að greiningu fyrsta tilfellis flöguþekjukrabbameins í húð var 223 sólarhringar (á bilinu 56 til 510 sólarhringar). Allir fullorðnir sjúklingar sem fengu flöguþekjukrabbamein í húð eða nýtt frumsortuæxli héldu meðferð áfram án skammtaaðlögunar (sjá kafla 4.4).

Illkynja æxli sem ekki eru í húð

Virkjun merkjasendinga MAP-kínasa í BRAF-villigerðarfrumum sem útsettar eru fyrir BRAF-hemlum, getur aukið hættu á illkynja æxlum annars staðar en í húð, þ.m.t. þeim sem hafa RAS stökkbreytingar (sjá kafla 4.4). Greint var frá illkynja æxlum ekki í húð hjá <1% sjúklinga hjá samsettu öryggisþýði fullorðinna sem fékk samhliðameðferð með dabrafenibi og trametinibi. RAS-knúin illkynja æxli hafa komið fram við notkun dabrafenibs samhliða trametinibi. Hafa skal viðeigandi klínískt eftirlit með sjúklingum.

Nýrnabilun

Nýrnabilun vegna hita í tengslum við blóðnituraukningu sem ekki er rakin til nýrna (pre-renal) eða hnúðanýrnabólgu (granulomatous nephritis) var sjaldgæf hjá fullorðnum sjúklingum. Hins vegar hefur dabrafenib ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (skilgreind sem kreatínín >1,5 x eðlileg efri mörk). Gæta skal varúðar við þessar aðstæður (sjá kafla 4.4).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Ekki var tilkynnt um nein bráð einkenni ofskömmunar hjá börnum sem fengu dabrafenib samhliða trametinibi í klínískum rannsóknum. Engin sértæk meðferð er til við ofskömmun. Ef ofskömmun verður skal sjúklingur fá einkennabundna meðferð ásamt viðeigandi eftirliti eftir þörfum.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Æxlishefjandi lyf, próteínkínasahemlar, BRAF-hemlar, ATC-flokkur: L01EC02

Verkunarháttur

Dabrafenib er RAF-kínasahemill. Æxlismyndandi stökkbreytingar á BRAF valda óskilyrtri virkjun RAS/RAF/MEK/ERK-ferilsins. Algengasta BRAF stökkbreytingin er V600E og hún hefur greinst í 19% tilfella tróðæxla af lágrí gráðu hjá börnum og u.þ.b. 5% tilfella tróðæxla af hárrí gráðu hjá börnum.

Samhliðameðferð með trametinibi

Trametinib er afturkræfur, mjög sértækur, stýrilnæmur (allosteric) hemill á virkjun kínasa 1 (mitogen-activated extracellular signal regulated kinase 1 (MEK 1)) og MEK 2 og kínasavirkni. MEK-prótein eru hlutar utanfrumubodfnistengds kínasafelis (ERK). Í krabbameini hjá mönnum virkjast þessi ferill oft af stökkbreyttum formum BRAF sem virkjar MEK. Trametinib hamlar virkjun MEK fyrir tilstilli BRAF og hamlar virkni MEK kínasa.

Trametinib og dabrafenib hamla tveimur kínösum í þessum ferli, MEK og RAF og þar með veitir samsetning þeirra samhliða hömlun á ferilinn. Samsetning dabrafenibs og trametinibs hefur sýnt verkun gegn æxlum á krabbameinsfrumulínur með BRAF V600-stökkbreytingu *in vitro* og seinkar framkomu ónæmis *in vivo* á ósamgena græðingum með BRAF V600-stökkbreytingu.

Lyfhrif

Forklínískar upplýsingar úr lífefnafræðilegum prófum sýndu fram á að dabrafenib hamlar BRAF-kínösum með virkjandi stökkbreytingum í tákni 600 (tafla 5).

Tafla 5 Kínasahamlandi virkni dabrafenibs gegn RAF-kínösum

Kínasi	Hömlunarpéttni 50 (nM)
BRAF V600E	0,65
BRAF WT	3,2
CRAF WT	5,0

Verkun og öryggi

Börn

Klínísk verkun og öryggi meðferðar með dabrafenibi og trametinibi samhliða hjá börnum á aldrinum 1 til <18 ára, með tróðæxli sem er jákvætt hvað varðar BRAF V600-stökkbreytingu, voru metin í opinni, fjölsetra II. stigs klínískri rannsókn (EudraCT 2015-004015-20). Sjúklingum með tróðæxli af lágrí gráðu (gráða 1 og 2 skv. Alþjóðaheilbrigðismálastofnuninni 2016) sem þurftu að fá altæka meðferð í fyrsta sinn var slembiraðað í hlutfallinu 2:1 til að fá dabrafenib ásamt trametinibi eða carboplatin ásamt vincristini og sjúklingar með tróðæxli af hárrí gráðu (gráða 3 og 4 skv. Alþjóðaheilbrigðismálastofnuninni 2016) sem var endurkomið eða svaraði ekki meðferð voru skráðir í þýði með stökum armi sem fékk dabrafenib ásamt trametinibi.

Greining á stöðu BRAF-stökkbreytingar fór fram með framskyggnum hætti með staðbundnu prófi eða með PCR-prófi í rauntíma á miðlægrí rannsóknarstofu ef staðbundið próf var ekki í boði. Auk þess voru fyrirliggjandi æxlissýni rannsökuð á miðlægrí rannsóknarstofu með afturskyggnum hætti til að staðfesta BRAF V600E-stökkbreytingu.

Skömmtun dabrafenibs og trametinibs í klínísku rannsókninni fór eftir aldri og þyngd og var dabrafenib gefið til inntöku sem nam 2,625 mg/kg tvisvar á sólarhring hjá þeim sem voru <12 ára og sem nam 2,25 mg/kg tvisvar á sólarhring hjá þeim sem voru 12 ára og eldri; trametinib var gefið til inntöku sem nam 0,032 mg/kg einu sinni á sólarhring hjá þeim sem voru <6 ára og sem nam 0,025 mg/kg einu sinni á sólarhring hjá þeim sem voru 6 ára og eldri. Skammtar dabrafenibs voru hámarkaðir við 150 mg tvisvar á sólarhring og skammtar trametinibs við 2 mg einu sinni á sólarhring. Skömmtun carboplatins og vincristins fór eftir aldri og líkamsyfirborði við skammta sem gefnir voru vikulega með innrennsli og námu 175 mg/m² og 1,5 mg/m², talið í þessari röð. Carboplatin og vincristin voru gefin sem ein 10 vikna innleiðslumeðferð og síðan voru gefnar átta 6 vikna lotur af viðhaldsmeðferð.

Aðalendapunktur verkunar hjá báðum þýðum var heildarsvörunartíðni (samanlögð staðfest full svörun og hlutasvörun) samkvæmt óháðu mati byggt á RANO-viðmiði (2017) fyrir þýði með tróðæxli af lágrí gráðu og RANO-viðmiði (2010) fyrir þýði með tróðæxli af hárrí gráðu. Frumgreiningin fór fram þegar allir sjúklingar í báðum þýðum höfðu lokið a.m.k. 32 vikna meðferð.

Tróðæxli af lágri gráðu hjá börnum, jákvætt hvað varðar BRAF-stökkbreytingu (gráða 1 og 2 skv. Alþjóðaheilbrigðismálastofnuninni)

Í þýðinu sem var með tróðæxli af lágri gráðu var 110 sjúklingum slembiraðað til að fá dabrafenib ásamt trametinibi (n=73) eða carboplatin ásamt vincristini (n=37). Miðgildi aldurs var 9,5 ár og voru 34 sjúklingar (30,9%) á aldrinum 12 mánaða til <6 ára, 36 sjúklingar (32,7%) á aldrinum 6 til <12 ára og 40 sjúklingar (36,4%) á aldrinum 12 til <18 ára; 60% voru kvenkyns. Flestir sjúklinganna (80%) voru með tróðæxli af gráðu 1 við upphaflega sjúkdómsgreiningu. Algengustu meinsemdirnar voru stjarnfrumuæxli af háfrumugerð (30,9%), hnoðatróðsæxli (27,3%) og tróðæxli af lágri gráðu sem ekki eru tilgreind nánar (18,2%). Meinvörp voru til staðar hjá 9 sjúklingum (8,2%). Greint var frá því að 91 sjúklingur (82,7%) hefði gengist undir skurðaðgerð áður og var um að ræða brottnám við síðustu skurðaðgerð hjá 28 sjúklingum (25,5%). Greint var frá notkun altækra barkstera hjá 36 sjúklingum (32,7%).

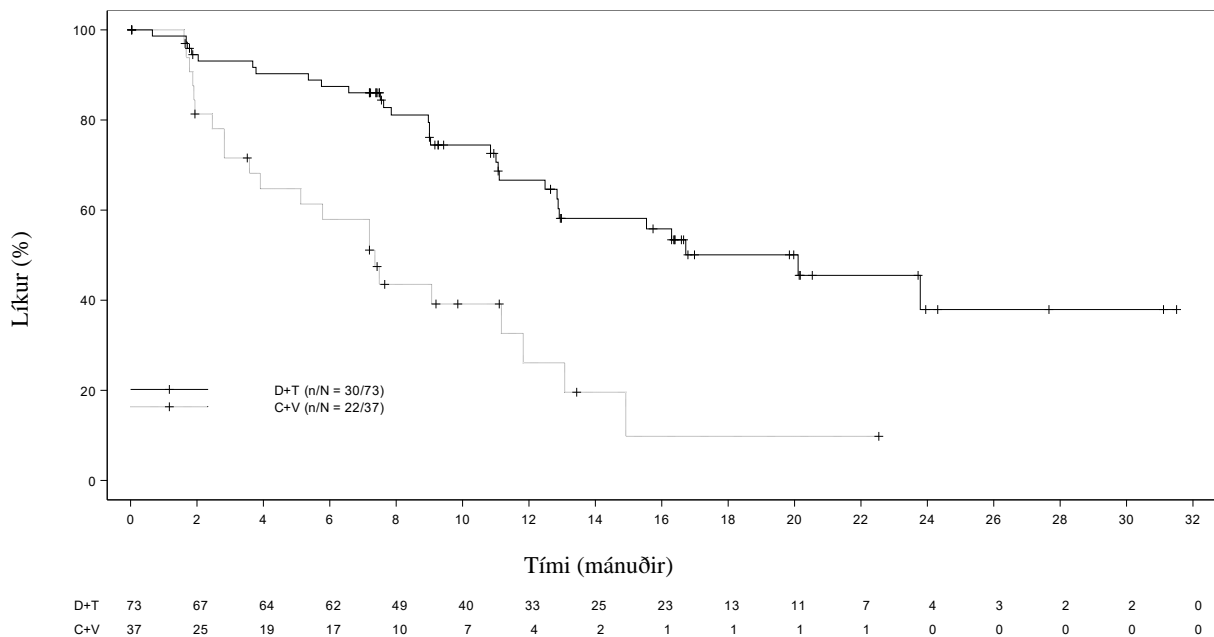
Heildarsvörunartíðni í arminum sem fékk dabrafenib ásamt trametinibi sýndi tölfræðilega marktæka framför miðað við carboplatin ásamt vincristini. Næstu stigskiptu próf sýndu einnig tölfræðilega marktæka framför hvað varðar lifun án versnunar sjúkdóms fram yfir krabbameinslyfjameðferð (tafla 6).

Þegar frumgreiningin fór fram, eftir að allir sjúklingar höfðu lokið a.m.k. 32 vikna meðferð eða hætt fyrr, voru upplýsingar um heildarlifun (OS) enn ófullnægjandi (tilkynnt var um eitt dauðsfall í arminum þar sem carboplatin var gefið ásamt vincristini (C+V)).

Tafla 6 Svörun og lifun án versnunar sjúkdóms í lykilrannsókninni G2201 (þýði með tróðæxli af lágri gráðu, frumgreining)

	Dabrafenib + Trametinib (D+T) N=73	Carboplatin + Vincristin (C+V) N=37
Besta heildarsvörun		
Full svörun (CR), n (%)	2 (2,7)	1 (2,7)
Hlutasvörun (PR), n (%)	32 (43,8)	3 (8,1)
Stöðugur sjúkdómur, n (%)	30 (41,1)	15 (40,5)
Versnandi sjúkdómur, n (%)	8 (11,0)	12 (32,4)
Ekki þekkt, n (%)	1 (1,4)	6 (16,2) ¹
Heildarsvörunartíðni (ORR)		
ORR (CR+PR), 95% CI	46,6% (34,8 – 58,6%)	10,8% (3,0 – 25,4%)
Líkindahlutfall ²	7,19 (2,3 – 22,4), p<0,001	
Áhættumunur	35,8% (20,6 – 51,0)	
Lifun án versnunar sjúkdóms (PFS)		
PFS (mánuðir), (95% CI)	20,1 (12,8 - EM)	7,4 (3,6 – 11,8)
Áhættuhlutfall (95% CI), p-gildi	0,31 (0,17 – 0,55), p<0,001	
EM=ekki hægt að meta		
¹ 4 sjúklingar sem var slembiraðað til að fá C+V hættu í rannsókninni áður en meðferð var hafin.		
² Líkindahlutfall (D+T samanborið við C+V) og 95% öryggisbil eru úr tvíundargreiningu þar sem meðferð var eina skýribreytan, þ.e. líkur á að sjá svörun í D+T arminum samanborið við líkur á að sjá svörun í C+V arminum. Líkindahlutfallið >1 er D+T í hag.		

Mynd 1 Kaplan-Meier ferlar varðandi lifun án versunar sjúkdóms í lykilrannsókninni G2201 (þýði með tróðæxli af lágrí gráðu, frumgreining)



Tróðæxli af hárrí gráðu hjá börnum, jákvætt hvað varðar BRAF-stökkbreytingu (gráða 3 og 4 skv. Alþjóðaheilbrigðismálastofnuninni)

Hjá þýðinu með staka arminum sem var með tróðæxli af hárrí gráðu tók þátt 41 sjúklingur með tróðæxli af hárrí gráðu sem var endurkomið eða svaraði ekki meðferð og fékk meðferð með dabrafenibi ásamt trametinibi á tímabili sem var að miðgildi 72,7 vikur. Miðgildi aldurs var 13,0 ár og voru 5 sjúklingar (12,2%) á aldrinum 12 mánaða til <6 ára, 10 sjúklingar (24,4%) á aldrinum 6 til <12 ára og 26 sjúklingar (63,4%) á aldrinum 12 til <18 ára; 56% voru kvenkyns. Vefjafræðileg flokkun við upphaflega sjúkdómsgreiningu var gráða 4 hjá 20 sjúklingum (48,8%), gráða 3 hjá 13 sjúklingum (31,7%), gráða 2 hjá 4 sjúklingum (9,8%), gráða 1 hjá 3 sjúklingum (7,3%) og hana skorti hjá 1 sjúklingi (2,4%). Algengustu meinsemdirnar voru margfrumna taugakímsæxli (31,7%), villivaxtarstjarnfrumuæxli af fjölgerð (anaplastic pleomorphic xanthoastrocytoma) (14,6%), tróðæxli af hárrí gráðu sem ekki eru tilgreind nánar (9,8%) og stjarnfrumuæxli af fjölgerð (pleomorphic xanthoastrocytoma) (9,8%). Greint var frá því að 40 sjúklingar (97,6%) hefðu gengist undir skurðaðgerð áður og var um að ræða brottám við síðustu skurðaðgerð hjá 24 sjúklingum (58,5%). Greint var frá því að 33 sjúklingar (80,5%) hefðu fengið krabbameinslyfjameðferð áður. Greint var frá því að 37 sjúklingar (90,2%) hefðu fengið geislameðferð áður. Greint var frá notkun altækra barkstera hjá 21 sjúklingi (51,2%) meðan á rannsókninni stóð.

Heildarsvörunartíðnin hjá þessu þýði var 56,1% (23/41), 95% öryggisbil (39,7%; 71,5%): Full svörun hjá 12 sjúklingum (29,3%) og hlutasvörun hjá 11 sjúklingum (26,8%). Miðgildi svörunarlengdar var 22,2 mánuðir (95% CI: 7,6 – ekki hægt að meta) og 15 sjúklingar (65,2%) voru með skert gögn þegar frumgreining fór fram.

5.2 Lyfjahlvörf

Lyfjahlvarfaeinleikar dabrafenibs hafa að mestu verið ákvarðaðir hjá fullorðnum sjúklingum sem fá lyfið í föstu formi (hylki). Einnig var lagt mat á lyfjahlvörf dabrafenibs eftir staka og endurtekna skammta sem voru aðlagðir að þyngd hjá 243 börnum. Þýðisgreining á lyfjahlvörfum var gerð hjá 61 sjúklingi á aldrinum 1 til <6 ára, 77 sjúklingum á aldrinum 6 til <12 ára og 105 sjúklingum á aldrinum 12 til <18 ára. Úthreinsun var sambærileg við úthreinsun hjá fullorðnum sjúklingum. Þyngd var skilgreind sem mikilvæg skýribreyta hvað varðar úthreinsun dabrafenibs. Aldur var ekki mikilvæg viðbótarskýribreyta. Lyfjahlvarfaútsetning dabrafenibs við ráðlagða skammta sem voru aðlagðir að þyngd hjá börnum var innan marka þess sem kom fram hjá fullorðnum.

Frásog

Dreifan úr dabrafenib dreifitöflunni frásogaðist hratt og miðgildi tíma þar til hámarkspéttni í plasma var náð eftir skömmtun var 1,5 klst. Meðalnýting eftir inntöku dabrafenib hylkja var 94,5%. Gert er ráð fyrir 20% lægra aðgengi með dreifunni. Samkvæmt upplýsingum um fullorðna sjúklinga sem fengu hylki reyndist útsetning minnka við endurtekna skömmtun, sennilega vegna örvunar eigin umbrota. Meðal AUC fyrir uppsöfnunarhlutfall á degi 18/deg 1 var 0,73.

Útsetning fyrir dabrafenibi (C_{max} og AUC) jókst í réttu hlutfalli við skammta á milli 12 mg og 300 mg eftir gjöf staks skammts, en aukningin var minni en í hlutfalli við skammt eftir endurtekna gjöf tvisvar á dag.

Í lykilrannsókninni hjá börnum var margfeldismeðaltal (% fráviksstuðull) C_{max} og AUC_{tau} við jafnvægi 1.330 ng/ml (93,5%) og 4.910 ng*klst./ml (54,0%) hjá þýði með tróðæxli af lágrri gráðu og 1.520 ng/ml (65,9%) og 4.300 ng*klst./ml (44,7%) hjá þýði með tróðæxli af hárrí gráðu.

Áhrif fæðu

Áhrif fæðu á lyfjahvörf dreifu úr dreifitöflum hafa ekki verið rannsökuð. Gjöf dabrafenibs (hylki) með fæðu minnkaði aðgengi (C_{max} lækkaði um 51% og AUC um 31%) og seinkaði frásogi dabrafenibs samanborið við gjöf á fastandi maga í rannsókn á heilbrigðum fullorðnum sjálfboðaliðum.

Dreifing

Próteinbinding dabrafenibs í plasma hjá mönnum er 99,7%. Dreifingarrúmmál við jafnvægi eftir gjöf örskammts í bláæð hjá fullorðnum var 46 l.

Umbrot

Umbrotum dabrafenibs er miðlað aðallega af CYP2C8 og CYP3A4 til að mynda hýdroxý-dabrafenib, sem er oxað frekar fyrir tilstilli CYP3A4 til að mynda karboxý-dabrafenib. Karboxý-dabrafenib getur afkarboxýlerast fyrir tilstilli ferlis án aðkomu ensíma til að mynda desmetýl-dabrafenib. Karboxý-dabrafenib er skilið út í galli og þvagi. Desmetýl-dabrafenib getur einnig myndast í meltingarveginum og frásogast aftur. Desmetýl-dabrafenib er umbrotið af CYP3A4 í oxunarumbrotsefni. Lokahelmingunartími hýdroxý-dabrafenibs er sambærilegur og upprunalega efnisins, með helmingunartíma sem er 10 klst. meðan helmingunartímar karboxý- og desmetýlumbrotsefnanna reyndust lengri (21 til 22 klst.). Hjá börnum voru meðalhlutföll AUC fyrir umbrotsefni á móti upphaflega efninu (% fráviksstuðull) eftir endurtekna skömmtun með hylkjum eða dreifu úr dreifitöflum 0,64 (28%) fyrir hýdroxý-, 15,6 (49%) fyrir karboxý- og 0,69 (62%) fyrir desmetýl-dabrafenib. Miðað við útsetningu, hlutfallslega virkni og eiginleika tengda lyfjahvörfum er líklegt að bæði hýdroxý- og desmetýl-dabrafenib leggi eitthvað af mörkum til klínískrar virkni dabrafenibs, meðan ekki er líklegt að virkni karboxý-dabrafenibs sé marktæk.

Brotthvarf

Lokahelmingunartími dabrafenibs eftir gjöf staks örskammts í bláæð hjá fullorðnum sjúklingum var 2,6 klst. Lokahelmingunartími dabrafenibs eftir stakan skammt dreifitöflu til inntöku var 11,5 klst. (fráviksstuðull 67,7%) í rannsókn á heilbrigðum fullorðnum sjálfboðaliðum. Úthreinsun dabrafenibs hjá börnum (meðallíkamsþyngd: 38,7 kg) var 11,8 l/klst. (fráviksstuðull 49%).

Aðalbrotthvarfsleið skammts eftir inntöku er með umbrotum fyrir tilstilli CYP3A4 og CYP2C8. Efni skyld dabrafenibi voru aðallega skilin út í hægðum en 71% af skammti sem tekinn er inn finnst í hægðum; 23% af skammtinum finnst í þvagi eingöngu í formi umbrotsefna.

Lyfjamilliverkanir

Áhrif annarra lyfja á dabrafenib

Dabrafenib er hvarfefni manna P-glýkópróteins (P-gp) og manna-BCRP *in vitro*. Þessi flutningsefni hafa hins vegar hverfandi áhrif á aðgengi dabrafenibs við inntöku og brotthvarf þess og hættan á lyfjamilliverkunum með klínískri þýðingu við P-gp eða BCRP hemla er lítil. Hvorki dabrafenib né 3 aðalumbrotsefni þess reyndust P-gp hemlar *in vitro*.

Áhrif dabrafenibs á önnur lyf

Þrátt fyrir að dabrafenib og umbrotsefni þess, hýdroxý-dabrafenib, karboxý-dabrafenib og desmetýl-dabrafenib, séu hemlar á OAT1 (organic anion transporter 1) og OAT3 hjá mönnum *in vitro*, og dabrafenib og desmetýl umbrotsefni þess hafi reynst vera hemlar OCT2 (organic cation transporter 2) *in vitro* er hættan á lyfjamilliverkunum við þessi flutningsefni í lágmarki miðað við klínísku útsetningu fyrir dabrafenibi og umbrotsefnum þess.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert lifrarstarfsemi

Þýðisgreining á lyfjahvörfum hjá fullorðnum sjúklingum bendir til að væg hækkun bílirúbíns og/eða ASAT-þéttni (samkvæmt flokkun NCI (National Cancer Institute)) hafi ekki veruleg áhrif á úthreinsun dabrafenibs eftir inntöku. Auk þess hafði væg skerðing á lifrarstarfsemi, skilgreind samkvæmt bílirúbíni og ASAT, ekki veruleg áhrif á þéttni umbrotsefna dabrafenibs í plasma. Engar upplýsingar liggja fyrir hjá sjúklingum með miðlungsmikla eða verulega skerðingu á lifrarstarfsemi. Þar sem umbrot í lifur og seyting í galli eru aðalbrotthvarfsleiðir dabrafenibs og umbrotsefna þess, skal gæta varúðar við gjöf dabrafenibs hjá sjúklingum með miðlungsmikla eða verulega skerðingu á lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2).

Skert nýrnastarfsemi

Þýðisgreining á lyfjahvörfum hjá fullorðnum sjúklingum bendir til að væg skerðing á nýrnastarfsemi hafi ekki áhrif á úthreinsun dabrafenibs eftir inntöku. Þó upplýsingar um miðlungsmikla skerðingu á nýrnastarfsemi séu takmarkaðar geta þessar upplýsingar bent til þess að áhrifin hafi ekki klínísku þýðingu. Engar upplýsingar liggja fyrir hjá sjúklingum með verulega skerðingu á nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2).

Kynþáttur

Þýðisgreining á lyfjahvörfum hjá fullorðnum sjúklingum sýndi engan marktækan mun á lyfjahvörfum dabrafenibs milli sjúklinga af asískum eða hvítum uppruna. Ekki liggja fyrir fullnægjandi upplýsingar til að meta hugsanleg áhrif annarra kynþátta á lyfjahvörf dabrafenibs.

Kyn

Samkvæmt þýðisgreiningum á lyfjahvörfum hjá fullorðnum sjúklingum og börnum var áætluð úthreinsun dabrafenibs örlítið minni hjá kvenkyns sjúklingum en þessi munur var ekki talinn hafa klínísku þýðingu.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Ekki hafa verið gerðar rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum dabrafenibs. Dabrafenib olli hvorki stökkbreytingum né litningasundrun í *in vitro* prófunum í bakteríum og spendýrafrumum í rækt og örkjarnaprófum í nagdýrum *in vivo*.

Í sameinuðum rannsóknum á frjósemi kvendýra og þroska fósturvísis-fósturs hjá rottum fækkaði gulbúum í eggjastokkum hjá rottum í kvendýrum með fangi við 300 mg/dag (um 3 sinnum klínísku útsetningu hjá mönnum miðað við AUC), en engin áhrif voru á estrógenferilinn, mökun eða frjósemisbreytur. Eiturverkanir á þroska m.a. dánarhlutfall hjá fósturum, sleglaskiptargallar og breytingar á lögum hóstarkirtils komu fram við 300 mg/kg/dag og tafinn þroski beina og skert fósturþyngd við ≥ 20 mg/kg/dag ($\geq 0,5$ sinnum klínísku útsetningu hjá mönnum miðað við AUC).

Rannsóknir á frjósemi karldýra hafa ekki verið gerðar með dabrafenibi. Við rannsóknir með endurteknum skömmtum hefur hins vegar komið fram hrörnun/rýmun á eistum hjá rottum og hundum ($\geq 0,2$ sinnum klínísk útsetning hjá mönnum miðað við AUC). Breytingar á eistum hjá rottum og hundum voru enn til staðar eftir 4-vikna batatímabil (sjá kafla 4.6).

Áhrif á hjarta og æðar, þ.m.t. hrörnun/drep og/eða blæðingar í kransæðum, ofvöxtur/blæðingar í hjartalokum og vöxtur trefja og æða í gáttum (atrial fibrovascular proliferation) komu fram hjá hundum (≥ 2 sinnum klínísk útsetning hjá mönnum miðað við AUC). Staðbundin bólga í æðum/umhverfis æðar kom fram í ýmsum vefjum hjá músum og aukin tíðni slagæðahrörunar í lifur og sjálfvakinn hrörnun vöðvafrumna í hjarta með bólgu (sjálfvakinn hjartavöðvakvilli) kom fram hjá rottum ($\geq 0,5$ sinnum klínísk útsetning fyrir menn hjá rottum og $0,6$ sinnum hjá músum). Áhrif á lifur, þ.m.t. drep og bólga í lifrarfrumum komu fram hjá músum ($\geq 0,6$ sinnum klínísk útsetning hjá mönnum). Bólga í lungnaberkjum og lungnablöðrum kom fram hjá nokkrum hundum við ≥ 20 mg/kg/dag (≥ 9 sinnum klíníska útsetningu hjá mönnum miðað við AUC) og tengdist grunnri öndun og/eða erfiðleikum við öndun.

Afturkræf áhrif á blóðhag hafa komið fram hjá hundum og rottum sem fengu dabrafenib. Í allt að 13 vikna rannsóknum, kom fram fækkun netfrumna og/eða skerðing á massa rauðra frumna hjá hundum og rottum (annars vegar ≥ 10 og hins vegar $1,4$ sinnum klínísk útsetning hjá mönnum).

Í rannsóknum á eiturverkunum á ungvíði hjá rottum komu fram áhrif á vöxt (stytting langra beina), eiturverkanir á nýru (útfelling í píplum, aukin tíðni blaðra í berki og nýrnápíplulútsækni og afturkræfar hækkanir á þéttni þvagefnis og/eða kreatíníns) og eiturverkanir á eistu (hrörnun og pípluvíkkun) ($\geq 0,2$ sinnum klíníska útsetningu hjá mönnum miðað við AUC).

Dabrafenib reyndist valda eiturverkunum við útsetningu fyrir ljósi í *in vitro* prófun á trefjakímfrumum í músum (fibroblast 3T3 Neutral Red Uptake (NRU) assay) og *in vivo* við skammta ≥ 100 mg/kg (≥ 44 sinnum klíníska útsetningu hjá mönnum miðað við C_{max}) í rannsókn á eiturverkunum við útsetningu fyrir ljósi eftir inntöku hjá hárlausum músum.

Samhliðameðferð með trametinibi

Í rannsókn hjá hundum sem fengu samhliðameðferð með dabrafenibi og trametinibi í 4 vikur komu fram merki um eiturverkanir á maga- og garnir og skert eitulfrumumagn í hóstarkirtli við lægri útsetningu en hjá hundum sem fengu trametinib eitt sér. Að öðru leyti voru eiturverkanir svipaðar og í sambærilegum rannsóknum á meðferð með lyfjunum einum sér.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Mannitól (E 421)

Örkristallaður sellulósi (E 460)

Krospóvídón (E 1202)

Hýprómellósi (E 464)

Asesúlfam kalíum (E 950)

Magnesíumsterat (E 470b)

Berjabragðefni (maltódestrín, própýlenglýkól [E 1520], bragðefni, tríetýlsítrat [E 1505], bensýlalkóhól [E 1519])

Vatnsfrí kísilkvoða (E 551)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

Dreifitafla

2 ár.

Dreifa úr dreifitöflunni

Notið innan 30 mínútna eftir undirbúning.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

6.5 Gerð íláts og innihald

Ógegnsætt, hvítt glas úr eðlisþungu pólýetýleni (HDPE) með skrúfloki úr pólýprópýleni með barnalæsingum og þurrkefni úr kísilhlaupi.

Hvert glas inniheldur 210 dreifitöflur og tvö 2 g hylki með þurrkefni. Gefa skal sjúklingum fyrirmæli um að geyma hylkin með þurrkefninu í glasinu og að kyngja þeim ekki.

Innihald pakkinga:

- 1 glas (210 dreifitöflur) og 2 skammtabíkarar.
- 2 glös (420 dreifitöflur) og 2 skammtabíkarar.

Hver skammtabíkar er 30 ml að rúmmáli með 5 ml kvörðun.

Ekki er víst að báðar pakkingastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Undirbúningur dreifunnar úr dreifitöflunni

- Setjið ávísaðan skammt af Finlee dreifitöflum í skammtabíkarinn sem inniheldur u.þ.b. 5 ml eða 10 ml af ókolsýrðu drykkjarvatni.
- Magnið af ókolsýrðu drykkjarvatni fer eftir ávísuðum fjölda af dreifitöflum. Ef skammturinn er 1 til 4 dreifitöflur skal nota u.þ.b. 5 ml af vatni og ef skammturinn er 5 til 15 dreifitöflur skal nota u.þ.b. 10 ml af vatni.
- Það getur tekið 3 mínútur (eða lengur) að sundra töflunum fyllilega.
- Hrærið varlega í innihaldinu með skaftinu á teskeið úr ryðfrú stáli og gefið síðan tafarlaust.
- Gefið dreifuna ekki síðar en 30 mínútum eftir undirbúning (eftir að töflurnar hafa sundrast fyllilega). Ef meira en 30 mínútur hafa liðið skal ekki nota dreifuna.
- Eftir gjöf tilbúnu dreifunnar er leifar af töflunni að finna í skammtabíkarinum. Erfitt getur verið að sjá leifarnar. Bætið u.þ.b. 5 ml af ókolsýrðu drykkjarvatni í tóma skammtabíkarinn og hrærið með skaftinu á teskeið úr ryðfrú stáli til að dreifa aftur ögnunum sem sitja eftir. Gefið allt innihald skammtabíkararsins.

Gjöf með magaslöngu eða munngjafarsprautu

- Þegar búið er að undirbúa dreifuna skal draga alla dreifuna úr skammtabikarnum í sprautu sem hentar fyrir magaslöngu eða til inntöku.
- Ef lyfið er gefið með magaslöngu skal skola magaslönguna með ókolsýrðu drykkjarvatni fyrir gjöf, dæla dreifunni inn í magaslönguna í samræmi við leiðbeiningar framleiðanda og skola magaslönguna með ókolsýrðu drykkjarvatni eftir gjöf.
- Ef lyfið er gefið með munngjafarsprautu skal setja endann á munngjafarsprautunni inn í munninn þannig að oddurinn snerti aðra kinnina að innanverðu. Þrýstið bullunni varlega alla leið niður til að gefa fullan skammt.

Heildarleiðbeiningar fyrir notkun ásamt myndum er að finna í lok fylgiseðilsins í kaflanum „Notkunarleiðbeiningar“.

Förgun

Nota má skammtabikarinn í allt að 4 mánuði eftir fyrstu notkun. Eftir 4 mánuði má fleygja skammtabikarnum með heimilissorpi.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/23/1767/001-002

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

15. nóvember 2023

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova ulica 57
1000, Ljubljana
Slóvenía

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Þýskaland

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

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu;
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

Finlee 10 mg dreifitöflur
dabrafenib

2. VIRK(T) EFNI

Hver dreifitafla inniheldur dabrafenibmesilat sem jafngildir 10 mg af dabrafenibi.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur bensýlalkóhól. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Dreifitafla

1 glas með 210 dreifitöflum + 2 bikurum
420 (2 glös með 210) dreifitöflur + 2 bikarar

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku
Sundið töflunum í vatni áður en þeim er kyngt.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Inniheldur þurrkefni, fjarlægið hvorki né borðið.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP
Notið innan 30 mínútna eftir undirbúning.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/23/1767/001

1 glas með 210 dreifitöflum + 2 bikurum

EU/1/23/1767/002

420 (2 glös með 210) dreifitöflur + 2 bikarar

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Finlee 10 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

MÍÐI Á GLAS

1. HEITI LYFS

Finlee 10 mg dreifitöflur
dabrafenib

2. VIRK(T) EFNI

Hver dreifitafla inniheldur dabrafenibmesilat sem jafngildir 10 mg af dabrafenibi.

3. HJÁLPAFENI

Inniheldur bensýlalkóhól. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Dreifitöflur

210 dreifitöflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku
Sundið töflunum í vatni áður en þeim er kyngt.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP
Notið innan 30 mínútna eftir undirbúning.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Novartis Europharm Limited

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/23/1767/001

1 glas með 210 dreifitöflum + 2 bikurum

EU/1/23/1767/002

420 (2 glös með 210) dreifitöflur + 2 bikarar

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Finlee 10 mg dreifitöflur dabrafenib

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.
- Upplýsingarnar í fylgiseðlinum eru ætlaðar þér eða barninu þótt eingöngu sé minnst á barnið í fylgiseðlinum.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar

1. Upplýsingar um Finlee og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að gefa Finlee
3. Hvernig gefa á Finlee
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Finlee
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Finlee og við hverju það er notað

Finlee er lyf sem inniheldur virka efnið dabrafenib.

Það er notað samhliða öðru lyfi (trametinib mixtúru, lausn) hjá börnum 1 árs og eldri til að meðhöndla gerð heilaæxlis sem kallast tróðæxli.

Nota má Finlee handa sjúklingum með:

- tróðæxli af lágri gráðu
- tróðæxli af hárrí gráðu, þegar sjúklingur hefur fengið a.m.k. eina geislameðferð og/eða krabbameinslyfjameðferð.

Finlee er notað til að meðhöndla sjúklinga þegar heilaæxlið er með sérstaka stökkbreytingu (breytingu) í svokölluðu BRAF-geni. Þessi stökkbreyting veldur því að líkaminn framleiðir gölluð prótein sem geta valdið myndun æxlis. Læknirinn gerir próf til að athuga hvort stökkbreytingin er fyrir hendi áður en meðferð er hafin.

Þegar Finlee er notað samhliða trametinibi beinist það að þessum gölluðu próteinum og hægir á eða stöðvar þróun æxlisins. **Lesið einnig fylgiseðilinn fyrir trametinib mixtúru, lausn.**

2. Áður en byrjað er að gefa Finlee

Ekki má gefa Finlee

- **ef barnið er með ofnæmi** fyrir dabrafenibi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum áður en Finlee er gefið. Læknirinn þarf að vita ef barnið:

- er með **augnvandamál** þ.m.t. stíflu í æðinni sem liggur frá auganu (sjónubláæðalokun) eða þrota í auganu sem getur verið vegna vökvaleka (æðu- og sjónukvilli).
- er með **hjartavandamál** svo sem hjartabilun eða vandamál með hvernig hjartað slær.
- er með eða hefur verið með **nýrnvandamál**.
- er með eða hefur verið með **lifrarvandamál**.
- er með eða hefur verið með **lungna- eða öndunarvandamál**, þ.m.t. öndunarferfiðleika sem oft fylgir þurr hósti, mæði og þreyta.
- er með eða hefur verið með **meltingarfærasjúkdóm** svo sem sarpbólgu (bólgnir pokar í ristlinum) eða meinvörp í meltingarfærunum.

Áður en barnið byrjar að taka Finlee, meðan á meðferðinni stendur og eftir að henni lýkur mun læknirinn gera rannsóknir til að koma í veg fyrir fylgikvilla.

Húðskoðun

Finlee getur valdið húðkrabbameini. Yfirleitt haldast þessar húðbreytingar staðbundnar og er hægt að fjarlægja þær með skurðaðgerð og halda meðferð með Finlee áfram án hlés. Læknirinn skoðar hugsanlega húð barnsins áður en það byrjar að nota lyfið og reglulega meðan á meðferðinni stendur.

Skoðaðu húð barnsins mánaðarlega meðan á meðferðinni stendur og í 6 mánuði eftir að það hættir að taka lyfið. **Láttu læknum vita** eins fljótt og hægt er ef fram koma breytingar á húð barnsins eins og nýjar vörtur, sár á húð eða rauðleitir hnútur sem blæðir úr eða grær ekki, eða breytingar á stærð eða lit fæðingarblettis.

Börn yngri en 1 árs

Áhrif Finlee hjá börnum yngri en 1 árs eru ekki þekkt. Þess vegna er ekki mælt með Finlee fyrir þennan aldurshóp.

Sjúklingar eldri en 18 ára

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um meðferð sjúklinga eldri en 18 ára með tróðæxli og því skal læknirinn leggja mat á hvort halda skuli meðferð áfram fram á fullorðinsár.

Notkun annarra lyfja samhliða Finlee

Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð áður en meðferð hefst. Þetta á einnig við um lyf sem fengin eru án lyfseðils.

Sum lyf geta haft áhrif á verkun Finlee eða aukið líkur á aukaverkunum hjá barninu. Finlee getur einnig haft áhrif á hvernig sum önnur lyf verka. Þau eru m.a.:

- getnaðarvarnarlyf sem innihalda hormóna, svo sem pillur, sprautur og plástrar
- lyf notuð til að þynna blóðið, svo sem warfarín og acenokúmaról
- lyf notuð við hjartasjúkdómum, svo sem digoxín
- lyf notuð til meðferðar við sveppasýkingum, svo sem ítrakónazól, vorikónazól og posakónazól
- lyf notuð til að meðhöndla Cushing-sjúkdóm, svo sem ketókónazól
- sum lyf sem nefnast kalsíumgangalokar, notuð við háum blóðþrýstingi, svo sem diltíazem, felódipín, níkardipín, nífedipín eða verapamíl
- lyf notuð til meðferðar við krabbameini, svo sem kabazítaxel
- sum lyf notuð til að lækka blóðfitu (lípið í blóði), svo sem gemfíbrózíl
- sum lyf notuð við ákveðnum geðsjúkdómum, svo sem halóperidól
- sum lyf sem nefnast sýklalyf, svo sem klaritrómýcín, doxýcýklín og telitrómýcín
- sum lyf notuð til að meðhöndla berkla, svo sem rifampicín
- sum lyf notuð til að lækka kólesteról, svo sem atorvastatín og simvastatín
- sum lyf sem nefnast ónæmisbælandi lyf, svo sem ciclósporín, takrólímus og sírólímus
- sum lyf sem nefnast bólgueyðandi lyf, svo sem dexametasón og metýlprednisólón
- sum lyf notuð gegn HIV, svo sem rítónavír, amprenavír, indínavír, darúnavír, delavirdín, efavírenz, fosamprenavír, lópínavír, nelfínavír, típranavír, sakvínavír og atazanavír
- sum lyf notuð til að auðvelda svefn, svo sem diazepam, midazolam og zolpidem
- sum verkjastillandi lyf, svo sem fentanýl og metadón
- lyf notuð við flogum (flogaveiki), svo sem fenýtóín, fenóbarbital, prímidón, valpróínsýra eða karbamazepín
- lyf sem nefnast þunglyndislyf, svo sem nefazódon og náttúruylfið jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*)

Láttu lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita ef eitthvað af ofangreindum lyfjum er notað (eða ef þú ert ekki viss). Læknirinn gæti ákveðið að aðlaga skammtinn.

Meðganga, brjóstagjöf og frjósemi

Meðganga

- Við meðgöngu eða grun um þungun hjá barninu skal leita ráða hjá læknum eða hjúkrunarfræðingi áður en lyfið er notað. Finlee getur hugsanlega skaðað ófætt barnið.
- Láttu lækninn strax vita ef barnið verður þungað á meðan það notar lyfið.

Brjóstagjöf

Ekki er vitað hvort Finlee berst í brjóstamjólk. Þú verður að láta lækninn vita ef barnið er með barn á brjósti eða ráðgerir að hafa barn á brjósti. Þú, barnið og læknirinn ákveðið í sameiningu hvort það tekur Finlee eða verður með barn á brjósti.

Frjósemi

Finlee getur dregið úr fjölda sæðisfrumna og ekki er víst að hann verði aftur eðlilegur eftir að meðferð með Finlee er hætt.

Notkun Finlee ásamt trametinib mixtúru, lausn: Trametinib getur skert frjósemi hjá bæði körlum og konum.

Áður en meðferð með Finlee hefst skaltu ræða við lækinn um möguleika til að auka líkur á að barnið geti eignast börn í framtíðinni.

Getnaðarvarnir

- Ef barnið getur orðið þungað þarf það að nota örugga getnaðarvörn meðan það tekur Finlee samhliða trametinib mixtúru, lausn og í a.m.k. 16 vikur eftir síðasta skammtinn af Finlee þegar það er notað samhliða trametinibi.
- Getnaðarvarnir sem innihalda hormóna (svo sem pillur, sprautur og plástrar) virka hugsanlega ekki jafn vel meðan á töku Finlee stendur samhliða trametinib mixtúru, lausn. Nota skal aðra örugga getnaðarvörn til að forðast þungun meðan þessi lyf eru tekin samhliða. Leitaðu ráða hjá læknum eða hjúkrunarfræðingnum.

Akstur og notkun véla

Finlee getur haft aukaverkanir sem geta haft áhrif á hæfni barnsins til aksturs, hjólreiða/rafskútunotkunar og notkunar véla eða athafna sem krefjast árvekni. Ef barnið fær sjóntruflanir, finnur fyrir þreytu eða máttleysi eða er þröttlaust, skal það forðast slíkar athafnir.

Þessum áhrifum er lýst í kafla 4. Lesið allar upplýsingar í fylgiseðlinum til að fá nauðsynlegar leiðbeiningar.

Ræðið við lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn ef eitthvað er óljóst. Sjúkdómurinn, einkenni og aðstæður við meðferð geta einnig haft áhrif á hæfni til þátttöku í slíkum athöfnum.

Finlee inniheldur kalíum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (39 mg) af kalíum í hverjum hámarksskammti á sólarhring, þ.e.a.s. er sem næst kalíumlaust.

Finlee inniheldur bensýlalkóhól

Lyfið inniheldur <0,00078 mg af bensýlalkóhóli í hverri dreifitöflu.

Bensýlalkóhól getur valdið ofnæmisviðbrögðum.

Ef barnið er þungað eða með barn á brjósti skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi. Mikið magn bensýlalkóhóls getur safnast upp í líkamanum og valdið aukaverkunum (kallast blóðsýring).

Leitaðu ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi ef barnið er með lifrar- eða nýrnasjúkdóm. Mikið magn bensýlalkóhóls getur safnast upp í líkamanum og valdið aukaverkunum (kallast blóðsýring).

3. Hvernig gefa á Finlee

Gefið lyfið alltaf eins og lækningurinn, lyfjafræðingur eða hjúkrunarfræðingurinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá lækningnum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingi.

Hve mikið á að gefa

Lækningurinn ákveður réttan skammt af Finlee byggt á líkamsþyngd barnsins.

Lækningurinn getur ákveðið að gefa eigi barninu minni skammt ef það fær aukaverkanir.

Hvernig gefa á lyfið

Lesið notkunarleiðbeiningar í lok fylgiseðilsins til að fá upplýsingar um undirbúning og gjöf lausnar með dreifitöflum.

- Gefðu **Finlee tvisvar á dag**. Ef Finlee er gefið á sama tíma á hverjum degi er auðveldara að muna eftir að gefa lyfið. Láttu líða u.þ.b. 12 klst. á milli skammta af Finlee. Trametinib mixtúra, lausn er aðeins tekin einu sinni á dag. Gefðu trametinib mixtúru, lausn **annaðhvort** með morgunskammtinum **eða** með kvöldskammtinum af Finlee.
- Gefðu Finlee á fastandi maga, a.m.k. einni klst. fyrir eða tveimur klst. eftir máltíð, þ.e.:
 - barnið verður að bíða í **a.m.k. 1 klst.** eftir að það tekur Finlee áður en það borðar.
 - barnið verður að bíða í **a.m.k. 2 klst.** frá því að það borðar áður en það tekur Finlee.
 - ef á þarf að halda má gefa brjóstamjólk og/eða þurrmjólk eftir þörfum.

Ef gefinn er stærri skammtur af Finlee en mælt er fyrir um

Ef of mikið er gefið af Finlee **skal leita ráða hjá lækningnum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum**. Sýnið þeim umbúðirnar utan af Finlee og þennan fylgiseðil ef unnt er.

Ef gleymist að gefa Finlee

Ef minna en 6 klst. eru síðan það gleymdist að gefa skammtinn, skalt þú gefa hann um leið og þú manst eftir því.

Ef 6 klst. eða meira eru síðan það gleymdist að gefa skammtinn, skalt þú sleppa þeim skammti. Gefðu þann næsta á venjulegum tíma og síðan skal halda áfram að gefa Finlee á sömu tímum og venjulega. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að gefa.

Ef barnið kastar upp eftir töku Finlee

Ef barnið kastar upp eftir töku Finlee skaltu ekki gefa annan skammt fyrir en komið er að næsta skammti.

Ef hætt er að gefa Finlee

Gefið Finlee eins lengi og lækningurinn ráðleggur. Ekki hætta nema samkvæmt ráðleggingum frá lækningnum.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Hættu gjöf lyfsins og leitaðu tafarlaust til læknis ef vart verður við eitthvert eftirfarandi einkenna hjá barninu:

- ef hóstað er upp blóði, blóð er í þvagi, ef kastað er upp blóði eða einhverju sem líkist kaffikorgi, rauðar eða svartar tjörukenndar hægðir. Þetta geta verið merki um blæðingu.
- hiti (38°C eða hærri).
- verkur fyrir brjósti eða mæði, stundum ásamt hita eða hósta. Þetta geta verið merki um millivefslungnabólgu eða bólgu í lungum (millivefslungnasjúkdómur).
- þokusýn, sjóntap eða aðrar breytingar á sjón. Þetta geta verið merki um sjónulos.
- augnroði, augnverkur, aukið ljósnæmi. Þetta geta verið merki um æðahjúpsbólgu.
- óútskýrðir vöðvaverkir, vöðvakrampar eða vöðvaslappleiki, dökkt þvag. Þetta geta verið merki um rákvöðvalýsu.
- miklir kviðverkir. Þetta geta verið merki um brisbólgu.
- hiti, bólgur eitlar, mar eða húðútbrot samtímis. Þetta geta verið merki um sjúkdóm þar sem ónæmiskerfið framleiðir of mikið magn af frumum sem berjast gegn sýkingum, sem getur valdið ýmsum einkennum (kallast eítill- og trafrumnager með rauðkornaáti).
- rauðleitir flekkir á bol sem eru hringlaga eða eins og skotskífur, með eða án blöðru í miðjunni, húðflögnun, sár í/á munni, hálsi, nefi, kynfærum og augum. Þetta geta verið merki um alvarleg húðútbrot sem geta verið lífshættuleg og áður en þau koma fram geta hiti og influénsulík einkenni komið fram (Stevens-Johnson heilkenni), útbreidd útbrot, hiti og stækkaðir eitlar (DRESS-heilkenni).

Aðrar hugsanlegar aukaverkanir

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Höfuðverkur
- Sundl
- Hósti
- Niðurgangur, ógleði, uppköst, hægðatregða, magaverkir
- Húðkvillar, svo sem útbrot, útbrot sem líkjast þrymlabólum, þurrkur eða kláði í húð, húðroði
- Sýking í naglbeði
- Verkir í handleggjum, fótleggjum eða liðum
- Skert orka, þróttleysi eða þreyta
- Þyngdaraukning
- Hækkun lifrarensíma samkvæmt blóðrannsóknnum
- Fækkun hvítra blóðfrumna (daufkyrningafæð, hvítfrumnafæð)
- Fækkun rauðra blóðfrumna (blóðleysi)

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Sýking í efri hluta öndunarvegjar ásamt einkennum á borð við hálsbólgu og stíflað nef (nefkoksbólga)
- Tíð þvaglát ásamt verkjum eða sviða (þvagfærasýking)
- Áhrif á húð á borð við sýkingu í húð (húðbeðsbólga), bólgu í háirsekkjum húðar, bólgu og flögnun í húð (útbreidd flagningshúðbólga), vöxt sem líkist vörtum (totuæxli í húð), þykkun ytra lags húðarinnar (siggmein)
- Minnkuð matarlyst
- Lágur blóðþrýstingur (lágþrýstingur)
- Hár blóðþrýstingur (háþrýstingur)
- Mæði
- Særindi í munni eða munnangur, bólga í slímhúð
- Bólga í fitulaginu undir húðinni (spikfellsbólga)
- Óvenjulegur hármisur eða þynning hárs
- Roði og verkir í höndum og fótum (hand- og fótaheilkenni)
- Vöðvakrampi
- Kuldahrollur
- Ofnæmisviðbrögð (ofnæmi)
- Vökvaskortur
- Sjónkvillar á borð við þokusýn
- Lækkuð hjartsláttartíðni (hægtaktur)
- Þreyta, óþægindi fyrir brjósti, vægur svimi, hjartsláttarónot (minnkað útfallsbrot)
- Þroti í vef (bjúgur)
- Vöðvaverkir
- Þreyta, kuldahrollur, hálsbólga, verkir í liðum eða vöðvum (inflúensulík veikindi)
- Óeðlilegar niðurstöður prófa tengdar kreatínkínasa sem er ensím sem er að mestu að finna í hjarta, heila og beinagrindarvöðvum
- Hækkaður blóðsykur
- Lág natríum- eða fosfatgildi í blóðinu
- Fækkun blóðflagna í blóðinu (frumur sem auðvelda blóðstorknun)

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- Bólga í þörmum (ristilbólga)
- Sprungur í húð
- Nætursviti
- Óeðlilega mikil svitamyndun

Auk ofangreindra aukaverkana hefur eingöngu verið greint frá eftirfarandi aukaverkunum hjá fullorðnum sjúklingum en þær kunna einnig að koma fyrir hjá börnum:

- munnþurrkur
- aukið næmi húðar fyrir sól
- nýrnabilun
- góðkynja æxli í húð (húðsepi)
- bólgusjúkdómur sem kemur að mestu fram í húð, lungum, augum og eitlum (sarklíki)
- bólga í nýrum
- gat í maga eða þörmum
- hjartavöðvabólga sem getur valdið mæði, hita, hjartsláttarónotum og verkjum fyrir brjósti

Tilkynning aukaverkana

Látid lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Finlee

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á miðanum á glasinu og öskjunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram. Lausnina skal gefa ekki síðar en 30 mínútum eftir að töflunum hefur verið sundrað.

Ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði.
Geymið í uprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Finlee inniheldur

- Virka innihaldsefnið er dabrafenib. Hver dreifitafla inniheldur dabrafenibmesilat sem jafngildir 10 mg af dabrafenibi.
- Önnur innihaldsefni eru: mannitól (E 421), örkristallaður sellulósi (E 460), krosópóvidón (E 1202), hýprómellósi (E 464), asesúlfam kalíum (E 950) (sjá kafla 2), magnesíumsterat (E 470b), berjabragðefni (maltódestrín, própýlenglýkól [E 1520], bragðefni, trítýlsítrat [E 1505], bensýlalkóhól [E 1519] [sjá kafla 2]) og vatnsfrí kísilkvoða (E 551).

Lýsing á útliti Finlee og pakkningastærðir

Finlee 10 mg dreifitöflur eru hvítar eða örlítið gulleitar kringlóttar töflur, 6 mm að stærð, merktar með „D“ á annarri hliðinni og „NVR“ á hinn.

Glösin eru úr hvítu plasti og með skrúflokum úr plasti.

Í glösunum er einnig þurrkefni úr kísilhlaupi í litlum sívölum ílátum. Geyma þarf þurrkefnið í glasinu og ekki má borða það.

Finlee 10 mg dreifitöflur fást í pakkningum með 1 eða 2 glösnum (210 eða 420 dreifitöflur) og 2 skammtabikurum.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC

Verovškova ulica 57
1000, Ljubljana
Slóvenía

Novartis Pharma GmbH

Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Þýskaland

Novartis Farmacéutica S.A.

Gran Via de les Corts Catalanes 764
08013 Barcelona
Spánn

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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)

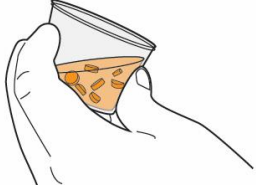
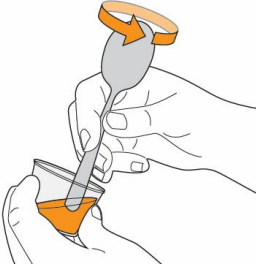
Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370


Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

NOTKUNARLEIÐBEININGAR

KAFLI A GJÖF MEÐ SKAMMTABIKAR	
<p>Þú verður að láta töflurnar sundrast í vatni áður en Finlee er gefið. Farðu eftir leiðbeiningunum hér að neðan til að sundra töflunum í vatni.</p> <p>Ef Finlee lausnin berst á húðina skaltu þvo svæðið vel með sápu og vatni.</p> <p>Ef Finlee lausnin berst í augun skaltu skola þau vel með köldu vatni.</p> <p>Ef lyfið hellist niður skal fylgja upplýsingum í kaflanum „ÞRIF EF LYFIÐ HELLIST NIÐUR“.</p>	
1	
<p>Þvoðu og þurrkaðu hendurnar áður en þú gefur Finlee.</p>	
2	
<p>Settu ókolsýrt drykkjarvatn í skammtabikarinn:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ U.þ.b. 5 ml fyrir 1 til 4 töflur ○ U.þ.b. 10 ml fyrir 5 til 15 töflur 	
3	
<p>Fjarlægðu lokið með barnalæsingunni með því að þrýsta á lokið og snúa því rangsælis.</p>	
4	
<p>Teldu þann fjölda af töflum sem ávísað var og settu í lófann og settu þær svo í skammtabikarinn.</p> <p>Glasið inniheldur 2 plasthylki með þurrkefni úr kísilhlaupi til að halda töflunum þurrum.</p> <p>Settu hylkin aftur í glasið ef þau detta úr.</p> <p>Ekki fleygja hylkjunum.</p> <p>Settu lokið aftur á glasið. Geymdu glasið lokað í öskjunni þar sem börn hvorki ná til né sjá.</p>	
5	
<p>Hallaðu skammtabikarnum örlítið og hrærðu varlega með skaftinu á teskeið úr ryðfríu stáli þar til töflurnar hafa sundrast að fullu (það getur tekið 3 mínútur eða meira). Lausnin verður hvít og gruggug þegar hún er tilbúin.</p> <p>Lausnina skal gefa ekki síðar en 30 mínútum eftir að töflurnar hafa sundrast.</p>	


<p>6</p> <p>Gakktu úr skugga um að barnið drekki alla lausnina úr skammtabikarnum.</p>	
<p>7</p> <p>Bættu u.þ.b. 5 ml af ókolsýrðu drykkjarvatni í tóma skammtabikarinn og hrærðu með skaftinu á teskeið úr ryðfríu stáli (töfluleifar verða eftir í skammtabikarnum sem erfitt getur verið að sjá).</p>	
<p>8</p> <p>Gakktu úr skugga um að barnið drekki einnig alla þessa lausn úr skammtabikarnum.</p>	
<p>9</p> <p>Ef gefa á 5 til 15 töflur: Endurtaktu skref 7 til 8.</p>	
<p>10</p> <p>Sjá leiðbeiningar varðandi þrif í „KAFLA C“.</p>	

KAFLI B GJÖF MEÐ MUNNGJAFARSPRAUTU EÐA MAGASLÖNGU

Lágmarksstærð magaslöngu:

Skammturinn	Lágmarksstærð
1 til 3 töflur	10 Fr
4 til 15 töflur	12 Fr

<p>1</p> <p>Fylgdu skrefum 1 til 5 í „KAFLA A“ til að sundra töflunum og farðu svo yfir í skref 2 í þessum kafla.</p>	
<p>2</p> <p>Dragðu alla lausnina upp úr skammtabikarnum í sprautu sem hentar fyrir magaslöngu eða til inntöku.</p>	

<p>3a</p> <p>Gjöf með munnjafarsprautu: Settu endann á munnjafarsprautunni inn í munninn þannig að oddurinn snerti aðra kinnina að innanverðu.</p> <p>Þrýstu bullunni hægt alla leið niður til að gefa fullan skammt.</p> <p>VARNAÐARORÐ: Ef Finlee er gefið beint í hálsinn eða ef bullunni er þrýst of hratt inn getur það valdið köfnun.</p>	
<p>3b</p> <p>Gjöf með magaslöngu: Dældu lausninni inn í magaslönguna í samræmi við leiðbeiningar framleiðanda magaslöngunnar.</p>	
<p>4</p> <p>Bættu u.þ.b. 5 ml af ókolsýrðu drykkjarvatni í tóma skammtabikarinn og hrærðu með skaftinu á teskeið úr ryðfríu stáli til að losa leifarnar (töfluleifar verða eftir í bikarnum sem erfitt getur verið að sjá).</p>	
<p>5</p> <p>Dragðu alla lausnina upp úr skammtabikarnum í sprautu sem hentar fyrir magaslöngu eða til inntöku.</p>	
<p>6</p> <p>Dældu lausninni inn í magaslönguna eða innan á kinnina.</p>	
<p>7</p> <p>Endurtaktu skref 4 til 6 alls þrisvar til að gefa fullan skammt.</p>	
<p>8</p> <p>Sjá leiðbeiningar varðandi þrif í „KAFLA C“.</p>	

KAFLI C ÞRIF

Skammtabíkar

- Skolaðu skammtabíkarinn með vatni strax eftir skömmun. Ekki nota heitt vatn því skammtabíkarinn getur aflagast.
- Hristu vatnið af honum og þurrkaðu svo með hreinum pappírspurrkum.
- Geymdu skammtabíkarinn alltaf fjarri öðrum eldhúshöldum til að koma í veg fyrir mengun.
- Ef báðir skammtabíkararnir eru óhreinir og ekki er nóg að þrifa þá með vatni skaltu hafa samband við lyfjafræðing til að fá nýjan skammtabíkar.

Teskeið

- Þvoðu teskeiðina í höndunum með volgu sápuvatni eða þvoðu hana í uppþvottavél.

Munngjafarsprauta

Ef munngjafarsprautan er notuð á að þrifa hana á eftirfarandi hátt:

1. Fylltu glas með volgu sápuvatni.
2. Settu munngjafarsprautuna í glasið með volga sápuvatninu.
3. Dragðu vatnið upp í munngjafarsprautuna og tæmdu hana aftur 4 til 5 sinnum.
4. Taktu bulluna úr hólknunum.
5. Skolaðu glasið, bulluna og hólkin með volgu kranavatni.
6. Leyfðu bullunni og hólknunum að þorna á þurru yfirborði fyrir næstu notkun.

Nota má skammtabíkarinn í allt að 4 mánuði eftir fyrstu notkun. Eftir 4 mánuði skal fleygja skammtabíkarinum með heimilissorpi.

ÞRIF EF LYFIÐ HELLIST NIÐUR

Fylgdu þessum skrefum ef Finlee lausnin hellist niður:

1. Settu upp plasthanska.
2. Þurrkaðu lausnina alveg upp með ídrægu efni, svo sem pappírspurrkum sem hafa verið vættar með blöndu af vatni og venjulegu sótthreinsiefni.
3. Endurtaktu þriffin a.m.k. þrisvar sinnum með nýju vættu, ídrægu efni þar til svæðið er orðið hreint.
4. Þurrkaðu svæðið með pappírspurrkum.
5. Fleygðu öllu einnota efni sem notað var til að þrifa lekann í plastpoka sem hægt er að innsigla.
6. Spurðu lyfjafræðing hvernig best sé að fleygja plastpokanum.
7. Þvoðu hendurnar vel með sápu og vatni.