

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Finlee 10 mg disperguojamosios tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje disperguojamojoje tabletėje yra toks dabrafenibo mesilato kiekis, kuris atitinka 10 mg dabrafenibo (*dabrafenibum*).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekvienoje disperguojamojoje tabletėje yra mažiau kaip 0,00078 mg benzilo alkoholio.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Disperguojamoji tabletė.

Baltos ar gelsvos spalvos, apvali, abipus išgaubta, 6 mm skersmens tabletė, kurios vienoje pusėje įspausta „D“, o kitoje pusėje – „NVR“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Mažo laipsnio glioma

Finlee deriniu su trametinibu skirtas gydyti 1 metų ir vyresnius vaikų populiacijos pacientus, kuriems nustatyta mažo laipsnio glioma (MLG) su BRAF V600E mutacija ir kuriems reikia sisteminio poveikio gydymo.

Didelio laipsnio glioma

Finlee deriniu su trametinibu skirtas gydyti 1 metų ir vyresnius vaikų populiacijos pacientus, kuriems nustatyta didelio laipsnio glioma (DLG) su BRAF V600E mutacija ir kuriems anksčiau buvo bent kartą skirta radioterapija ir (arba) chemoterapija.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą Finlee turi pradėti ir prižiūrėti kvalifikuotas gydytojas, turintis gydymo priešvėžiniais vaistais patirties.

Prieš vartojant Finlee, pacientui patvirtintais tyrimais turi būti įrodyta BRAF V600E mutacija, nustatyta *CE* ženklu pažymėtu diagnostikos *in vitro* (angl. *in vitro diagnostic, IVD*) medicinos prietaisu, atitinkančiu pagal paskirtį. Jei *CE* ženklu pažymėto *IVD* nėra, BRAF V600E įrodymas turi būti nustatytas alternatyviu būdu, naudojant patvirtintą testą.

Finlee vartojamas deriniu su trametinibo milteliais geriamajam tirpalui. Informaciją apie trametinibo miltelių geriamajam tirpalui dozavimą žr. preparato charakteristikų santraukoje (PCS).

Finlee negalima keisti kitomis dabrafenibo farmacinėmis formomis, kadangi biologinis ekvivalentiškumas nenustatytas (žr. 5.2 skyrių).

Dozavimas

Rekomenduojama du kartus per parą vartojama Finlee dozė nustatoma pagal kūno svorį (1 lentelė).

1 lentelė. Dozavimo schema pagal kūno svorį

Kūno svoris*	Rekomenduojama dozė (mg dabrafenibo), vartojama du kartus per parą	Rekomenduojama dozė (skaičius 10 mg tablečių), vartojama du kartus per parą
Nuo 8 iki 9 kg	20 mg	2
Nuo 10 iki 13 kg	30 mg	3
Nuo 14 iki 17 kg	40 mg	4
Nuo 18 iki 21 kg	50 mg	5
Nuo 22 iki 25 kg	60 mg	6
Nuo 26 iki 29 kg	70 mg	7
Nuo 30 iki 33 kg	80 mg	8
Nuo 34 iki 37 kg	90 mg	9
Nuo 38 iki 41 kg	100 mg	10
Nuo 42 iki 45 kg	110 mg	11
Nuo 46 iki 50 kg	130 mg	13
≥ 51 kg	150 mg	15

* Prireikus kūno svorį reikia suapvalinti iki artimiausios kg reikšmės.
Rekomenduojama dozė pacientams, kurių kūno svoris mažesnis nei 8 kg, nenustatyta.
Žiūrėkite trametinibo miltelių geriamajam tirpalui PCS poskyrius „Dozavimas“ ir „Vartojimo metodas“, kuriuose nurodytos trametinibo dozavimo instrukcijos, kai jo skiriama deriniu su Finlee.

Gydymo trukmė

Gydymą Finlee reikia tęsti iki ligos progresavimo arba iki nepriimtino toksinio poveikio pasireiškimo. Duomenų apie vaistinio preparato vartojimą vyresniems kaip 18 metų glioma sergantiems pacientams yra nedaug, todėl prieš tęsiant gydymą suaugusiojo amžiaus sulaukusiems pacientams gydytojas kiekvienam pacientui turi įvertinti galimą naudą ir riziką.

Praleistos ar pavėluotos dozės

Praleidus Finlee dozės vartojimą, ją reikia suvartoti tik tuomet, jeigu iki kitos įprastinės dozės vartojimo liko ne mažiau kaip 6 valandos. Jeigu po Finlee pavartojimo pasireiškia vėmimas, papildomos dozės vartoti negalima; kitą dozę reikia vartoti įprastu laiku.

Dozės keitimas

Gydant nepageidaujamas reakcijas, gali prireikti sumažinti dozę, pertraukti gydymą arba visam laikui nutraukti gydymą (žr. 2 ir 3 lenteles).

Jei pasireiškia su gydymu susijęs toksinis poveikis, būtina vienu metu mažinti dabrafenibo ir trametinibo dozes arba sustabdyti ar visam laikui nutraukti gydymą jais. Toliau nurodytos išimtys, kai reikia keisti tik vieno iš dviejų vaistinių preparatų dozę, pasireiškus uveitui, ne odos vėžiui su RAS mutacija (toks poveikis visų pirma būna susijęs su dabrafenibu), kairiojo skilvelio išstūmimo frakcijos (KSIF) sumažėjimui, tinklainės venų okliuzijai (TVO), tinklainės pigmento epitelio atšokai (TPEA) ir intersticinei plaučių ligai (IPL)/pneumonitui (toks poveikis visų pirma būna susijęs su trametinibu).

Dozę keisti arba gydymą pertraukti nerekomenduojama, kai pasireiškia nepageidaujamų reakcijų, susijusių su piktybinėmis odos ligomis (žr. 4.4 skyrių).

2 lentelė. Dozės keitimo planas, atsižvelgiant į bet kurių nepageidaujamų reakcijų sunkumo laipsnį (išskyrus karščiavimą)

Sunkumo laipsnis (CTCAE)*	Rekomenduojamas dabrafenibo dozės keitimas
1 ar 2 laipsnio (toleruojamas)	Tęsti gydymą ir stebėti pagal kliniškes indikacijas.
2 laipsnio (netoleruojamas) arba 3 laipsnio	Pertraukti gydymą, kol toksinis poveikis taps 0 - 1 laipsnio ir, atnaujinant gydymą, dozę sumažinti vienu dydžiu. Rekomendacijos dėl dozės dydžių pateikiamos 3 lentelėje.
4 laipsnio	Visam laikui nutraukti arba pertraukti gydymą, kol toksinis poveikis taps 0-1 laipsnio ir, atnaujinant gydymą, dozę sumažinti vienu dydžiu. Rekomendacijos dėl dozės dydžių pateikiamos 3 lentelėje.

* Klinikinių nepageidaujamų reakcijų intensyvumas laipsniuojamas pagal Nepageidaujamų reiškinų bendrosios terminologijos kriterijus (angl. *the Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE*)

3 lentelė. Rekomenduojamas dozės dydžio sumažinimas pasireiškus nepageidaujamoms reakcijoms

Kūno svoris	Rekomenduojama dozė (mg dabrafenibo), vartojama du kartus per parą	Sumažinta dozė (skaičius 10 mg tablečių), vartojama du kartus per parą		
		Pirmasis sumažinimo lygis	Antrasis sumažinimo lygis	Trečiasis sumažinimo lygis
Nuo 8 iki 9 kg	20 mg	1	NT	NT
Nuo 10 iki 13 kg	30 mg	2	1	NT
Nuo 14 iki 17 kg	40 mg	3	2	1
Nuo 18 iki 21 kg	50 mg	3	2	1
Nuo 22 iki 25 kg	60 mg	4	3	2
Nuo 26 iki 29 kg	70 mg	5	4	2
Nuo 30 iki 33 kg	80 mg	5	4	3
Nuo 34 iki 37 kg	90 mg	6	5	3
Nuo 38 iki 41 kg	100 mg	7	5	3
Nuo 42 iki 45 kg	110 mg	7	6	4
Nuo 46 iki 50 kg	130 mg	9	7	4
≥ 51 kg	150 mg	10	8	5

NT – netaikoma.
Gydymą Finlee reikia visam laikui nutraukti, jeigu pacientas netoleruoja po 10 mg du kartus per parą dozės arba po daugiausia 3 dozės sumažinimų.

Veiksmingai suvaldžius pacientui pasireiškusias nepageidaujamas reakcijas, dozę vėl galima apgalvotai didinti tokiu pat būdu, kuris buvo naudotas dozę mažinant. Negalima vartoti didesnės nei 1 lentelėje nurodytos rekomenduojamos dabrafenibo dozės.

Dozės keitimas, pasireiškus atrinktoms nepageidaujamoms reakcijoms

Karščiavimas

Jei paciento kūno temperatūra tampa $\geq 38^\circ\text{C}$, gydymą dabrafenibu ir trametinibu būtina nutraukti. Ligos recidyvo atveju, gydymą taip pat galima nutraukti, pasireiškus pirmiesiems karščiavimo simptomams. Reikia pradėti gydymą antipiretikais, pavyzdžiui, ibuprofenu arba acetaminofenu (paracetamoliu). Geriamųjų kortikosteroidų vartojimas svarstytinas tais atvejais, kai antipiretikai yra neveiksmingi. Reikia įvertinti, ar pacientui nėra infekcinės ligos požymių ir simptomų ir, jei reikia, gydyti laikantis vietinės praktikos (žr. 4.4 skyrių). Gydymą reikia atnaujinti, jei pacientui simptomai nepasikartojo bent 24 valandas arba (1) tokia pačia doze ar (2) sumažinus vienu dozės lygmeniu, jei karščiavimas buvo pasikartojantis ir (arba) lydymas kitų sunkių simptomų, įskaitant dehidraciją, hipotenziją ar inkstų nepakankamumą.

Dozės keitimo išimtys (kai mažinama tik vieno iš dviejų vaistinių preparatų dozė) atrinktomis nepageidaujamoms reakcijoms

Uveitas

Jei pasireiškia uveitas, dozės nereikia keisti tol, kol akies uždegimą galima kontroliuoti taikant gydymą lokalaus poveikio vaistiniais preparatais. Jei uveitas į gydymą oftalmologiniais lokalaus poveikio vaistiniais preparatais nereaguoja, dabrafenibo vartojimas turi būti sustabdytas iki išnyks akies uždegimas ir tada atnaujintas sumažinus dozę vienu dozės lygmeniu. Jei trametinibo vartojama kartu su dabrafenibu, dozės keisti nereikia (žr. 4.4 skyrių).

Ne odos vėžys su RAS mutacija

Prieš tęsiant pacientų, kuriems pasireiškia ne odos vėžys su RAS mutacija, gydymą dabrafenibu, būtina įvertinti riziką ir naudą. Jei trametinibo vartojama deriniu su dabrafenibu, dozės keisti nereikia (žr. 4.4 skyrių).

Kairiojo skilvelio išstūmimo frakcijos (KSIF) sumažėjimas ar kairiojo skilvelio funkcijos sutrikimas

Jei absoliutus KSIF sumažėja > 10 %, palyginti su pradiniu, ir išstūmimo frakcija yra mažesnė už įstaigos mažiausiąją normos ribą (MNR), instrukcijų, kaip keisti trimetinibo dozę, prašome žiūrėti trametinibo miltelių geriamajam tirpalui PCS (žr. 4.2 skyrių). Dabrafenibo dozės keisti nereikia, jei jo vartojama deriniu su trametinibu (žr. 4.4 skyrių).

Tinklainės venų okliuzija (TVO) ir tinklainės pigmentinio epitelio atšoka (TPEA)

Jeigu pacientai kurio nors gydymo laikotarpiu praneša apie naujus regėjimo sutrikimus, pavyzdžiui, apie pasireiškusių centrinio matymo sumažėjimą, neaiškų matymą arba apakimą vartojant dabrafenibo ir trametinibo derinio, instrukcijų, kaip keisti trimetinibo dozę, prašome žiūrėti trametinibo miltelių geriamajam tirpalui PCS (žr. 4.2 skyrių). Patvirtintų TVO ir TPEA atvejų metu dabrafenibo dozės keisti nereikia, jei jo vartojama deriniu su trametinibu.

Intersticinė plaučių liga (IPL) ar pneumonitas

Pacientams, gydomiems dabrafenibo ir trametinibo deriniu, įtariant IPL arba pneumonitą, įskaitant pacientus, kuriems atsirado naujų arba progresuojančių plaučių sutrikimo simptomų ir tyrimų duomenų, įskaitant kosulį, dusulį, hipoksiją, skystį pleuros ertmėje arba infiltratus, laukiančius klinikinio ištyrimo, instrukcijų, kaip keisti trametinibo dozę, prašome peržiūrėti trametinibo miltelių geriamajam tirpalui PCS (žr. 4.2 skyrių). Pasireiškus IPL ar pneumonitui, dabrafenibo dozės keisti nereikia, jei jo vartojama deriniu su trametinibu.

Ypatingos populiacijos

Sutrikusi kepenų funkcija

Pacientams, kuriems yra lengvas kepenų funkcijos sutrikimas, dozės keisti nereikia. Klinikinių duomenų apie pacientus, kuriems yra vidutinio sunkumo arba sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, nėra ir galimo poreikio keisti dozę nustatyti negalima (žr. 5.2 skyrių). Metabolizmas kepenyse ir ekskrecija su tulžimi yra pagrindiniai dabrafenibo bei jo metabolitų eliminacijos būdai ir jų ekspozicija pacientų, kuriems yra vidutinio sunkumo arba sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, organizme gali padidėti. Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo arba sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, dabrafenibo turi būti vartojama atsargiai.

Sutrikusi inkstų funkcija

Pacientams, kuriems yra lengvas arba vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, dozės keisti nereikia. Klinikinių duomenų apie pacientus, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, nėra ir galimo poreikio keisti dozę nustatyti negalima (žr. 5.2 skyrių). Pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, dabrafenibo turi būti vartojama atsargiai.

Vaikų populiacija

Gydymo dabrafenibo ir trametinibo deriniu saugumas ir veiksmingumas naujagimiams ir kūdikiams iki 1 metų neįvertinti. Duomenų nėra. Tyrimai su gyvūnų jaunikliais parodė dabrafenibo poveikį, kurio nebuvo stebėta suaugusiems gyvūnams (žr. 5.3 skyrių). Ilgalaikio vartojimo vaikų populiacijos pacientams saugumo duomenų šiuo metu yra nedaug.

Vartojimo metodas

Finlee yra vartojamas per burną.

Finlee reikia vartoti nevalgius, likus bent vienai valandai iki valgio arba praėjus bent dviem valandoms po valgio (žr. 5.2 skyrių). Jeigu pacientas negali toleruoti alkio būsenos, prirėikus jį galima pažindyti ir (arba) duoti kūdikių mišinių.

Finlee dozę rekomenduojama išgerti panašiu laiku kiekvieną dieną, paliekant tarp dozių apie 12 val. tarpą. Trametinibo dozę būtina gerti kartą per parą kasdien tuo pačiu metu arba su rytine, arba su vakarine Finlee doze.

Jeigu pacientas negali nuryti tablečių ir jam yra įvestas nazogastrinis zondas, per zondą galima suleisti Finlee tablečių suspensiją.

Vaistinio preparato ruošimo ir vartojimo instrukcijos pateikiamos 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Finlee disperguojamosios tablečių skirtos vartoti deriniu su trametinibo milteliais geriamajam tirpalui, kadangi yra nedaug duomenų apie monoterapijos dabrafenibu ir monoterapijos trametinibu veiksmingumą sergant BRAF V600 mutacijai teigiama glioma. Prieš gydymo pradžią reikia perskaityti trametinibo miltelių geriamajam tirpalui PCS. Papildomos informacijos apie su gydymu trametinibu susijusius įspėjimus ir atsargumo priemones pateikiama trametinibo miltelių geriamajam tirpalui PCS.

BRAF V600E tyrimas

Dabrafenibo veiksmingumas ir saugumas pacientams, kuriems yra diagnozuota normalaus (t.y. nemutavusio arba „laukinio“) BRAF tipo glioma, neištirti. Pacientams, kuriems yra diagnozuota normalaus BRAF tipo glioma, dabrafenibo vartoti negalima (žr. 5.1 skyrių).

Naujai atsiradęs vėžys

Dabrafenibo vartojant deriniu su trametinibu, gali atsirasti naujas vėžys (odos ir ne odos).

Odos piktybiniai navikai

Dabrafenibo derinį su trametinibu vartojusiems suaugusiems pacientams buvo pastebėta odos piktybinių navikų, pavyzdžiui, odos plokščialąstelinio vėžio (oPLV), įskaitant keratoakantomą, ir naujos pirminės melanomos atvejų (žr. 4.8 skyrių). Rekomenduojama atlikti odos tyrimus prieš pradėdant gydymą dabrafenibu ir kas mėnesį gydymo metu bei tirti dar iki šešių mėnesių po gydymo pabaigos. Stebėjimą reikia tęsti dar 6 mėnesius po dabrafenibo vartojimo nutraukimo arba kol pradėdamas kitoks priešnavikinis gydymas.

Įtartinus odos pažeidimus reikia gydyti dermatologinės ekscizijos būdu, ir dėl jų atsiradimo gydymo keisti nereikia. Pacientams reikia paaiškinti, kad atsiradus naujiems odos pažeidimams, nedelsdami kreiptųsi į gydytoją.

Ne odos piktybiniai navikai

Tyrimai *in vitro* parodė paradoksinį mitogeno aktyvintosios proteinkinazės (MAP kinazės) signalizavimo aktyvinimą BRAF normalaus tipo ląstelėse su RAS mutacijomis paveikus BRAF inhibitoriais. Dėl to, tais atvejais, kai yra RAS mutacijų, dabrafenibo ekspozicija gali didinti ne odos piktybinių navikų riziką (žr. 4.8 skyrių). Klinikinių tyrimų su suaugusiais pacientais metu buvo pranešta apie su RAS susijusius piktybinius navikus, vartojant ir kitokį BRAF inhibitorių (lėtinės mielomonocitinė leukemija ir galvos bei kaklo ne odos PLV), o taip pat taikant monoterapiją dabrafenibu (kasos adenokarcinoma, tulžies latakų adenokarcinoma) ir dabrafenibą vartojant deriniu su trametinibu (gaubtinės ir tiesiosios žarnų vėžys, kasos vėžys).

Būtina įvertinti naudą ir riziką prieš skiriant dabrafenibo pacientams, kuriems anksčiau yra buvęs vėžys susijęs su RAS mutacijomis ar šiuo metu sergama tokiu vėžiu. Pacientus reikia iširti dėl esamų slaptų piktybinių navikų.

Nutraukus dabrafenibo vartojimą, stebėjimą dėl antrinių ar pasikartojančių ne odos piktybinių navikų reikia tęsti dar iki 6 mėnesių arba kol pradedamas kitoks priešnavikinis gydymas. Nenormalius radinius reikia gydyti atsižvelgiant į klinikinę praktiką.

Kraujavimas

Suaugusiems ir vaikų populiacijos pacientams, vartojantiems dabrafenibo derinio su trametinibu, buvo nustatyta kraujavimo reiškinių (žr. 4.8 skyrių). Dabrafenibo derinio su trametinibu vartojusiems suaugusiems pacientams pasireiškė didžiųjų kraujavimo reiškinių ir mirtį lėmusių kraujavimo atvejų. Tokių reiškinių pasireiškimo rizika pacientams, kuriems yra mažas trombocitų skaičius ($< 75\ 000/\text{mm}^3$), nenustatyta, kadangi šie pacientai į klinikinius tyrimus nebuvo įtraukti. Kraujavimo rizika gali padidėti, jei kartu vartojama trombocitų funkciją slopinančių vaistinių preparatų arba antikoagulantų. Jeigu pasireiškia kraujavimas, pacientus reikia gydyti pagal klinikines indikacijas.

Regėjimo sutrikimas

Dabrafenibo derinio su trametinibu vartojusiems vaikų populiacijos pacientams buvo nustatyta oftalmologinių reakcijų, įskaitant uveitą ir iridociklitą (žr. 4.8 skyrių), kai kuriais atvejais besitęsiančius kelis mėnesius. Klinikinių tyrimų metu suaugusiems pacientams skiriant dabrafenibo, buvo pranešta apie oftalmologines reakcijas, įskaitant uveitą, iridociklitą ir iritą. Reikia įprastu būdu stebėti, ar gydymo metu pacientams neatsiranda regėjimo sutrikimų požymių ir simptomų (pvz., regėjimo pokyčių, šviesos baimė ir akies skausmas).

Dozės koreguoti nereikia tol, kol yra veiksminga vietinė terapija, kuri gali suvaldyti akies uždegimą. Jei uveitas nereaguoja į vietinį akies gydymą, reikia neskirti dabrafenibo, kol nepraeis akies uždegimas, ir tada atnaujinti dabrafenibo vartojimą mažinant po vieną dozės dydį. Jei diagnozuojamas uveitas, deriniu su dabrafenibu vartojamo trametinibo dozės keisti nereikia.

TPEA ir TVO gali pasireikšti dabrafenibo vartojant deriniu su trametinibu. Žr. trametinibo miltelių geriamajam tirpalui PCS (žr. 4.4 skyrių).

Jei diagnozuojama TVO ar TPEA, dabrafenibo dozės keisti nereikia, kai jo vartojama deriniu su trametinibu.

Karščiavimas

Klinikinių tyrimų su suaugusiais ir vaikų populiacijos pacientais metu skiriant dabrafenibo, buvo pranešta apie karščiavimą (žr. 4.8 skyrių). Pacientams nustatyti sunkūs ne infekcinės ligos sukelti su karščiavimu susiję reiškiniai buvo apibūdinami kaip karščiavimas, lydymas sunkaus sąstingio, dehidracijos, hipotenzijos ir (arba) ūminio prerereninės kilmės inkstų nepakankamumo tiriamiesiems, kurių inkstų funkcija prieš tyrimą buvo normali. Dabrafenibo derinio su trametinibu vartojusiems vaikų populiacijos pacientams laiko iki pirmojo karščiavimo reiškinio pasireiškimo pradžios mediana buvo 1,3 mėnesio. Suaugusiems nerezekuotina ar metastazavusia melanoma sirgusiems pacientams, kuriems buvo skiriama dabrafenibo ir trametinibo derinio bei kuriems pasireiškė karščiavimas, maždaug pusė iš pirmųjų karščiavimo reiškinų pasireiškė per pirmąjį mėnesį nuo gydymo pradžios, o maždaug trečdaliui pacientų nustatyti 3 ar daugiau karščiavimo atvejų. Pacientai, kuriems pasireiškė sunkūs ne infekcinės ligos sukelti su karščiavimu susiję reiškiniai, gerai reagavo į dozės nutraukimą ir (arba) dozės sumažinimą bei palaikomąją pagalbą.

Jeigu paciento kūno temperatūra yra ≥ 38 °C, gydymą dabrafenibo ir trametinibo deriniu reikia pertraukti (žr. 5.1 skyrių). Ligos recidyvo atveju, gydymą taip pat galima pertraukti, pasireiškus pirmiesiems karščiavimo simptomams. Reikia pradėti gydymą antipiretikais, pavyzdžiui, ibuprofenu arba acetaminofenu (paracetamoliu). Geriamųjų kortikosteroidų vartojimas apsvarstytinas tais atvejais, kai antipiretikai yra neveiksmingi. Reikia įvertinti, ar pacientui nėra infekcinės ligos požymių ir simptomų. Nustojus karščiuoti, gydymą galima atnaujinti. Jeigu karščiavimas yra susijęs su kitais sunkiais požymiais ar simptomais, nustojus karščiuoti, jeigu tinka pagal klinikinę paciento būklę, gydymą reikia atnaujinti, skiriant vartoti mažesnę dozę (žr. 4.2 skyrių).

Kairiojo skilvelio išstūmimo frakcijos (KSIF) sumažėjimas ar kairiojo skilvelio funkcijos sutrikimas

Buvo pranešta, kad dabrafenibo ir trametinibo derinio vartojimas mažina KSIF tiek suaugusiems, tiek vaikų populiacijos pacientams (žr. 4.8 skyrių). Remiantis su vaikais atliktų klinikinių tyrimų duomenimis, laikotarpio, po kurio pasireiškė pirmasis KSIF sumažėjimas, mediana buvo apytiksliai vienas mėnuo. Remiantis su suaugusiais pacientais atliktų klinikinių tyrimų duomenimis, laikotarpio, po kurio pasireiškė pirmasis kairiojo skilvelio funkcijos sutrikimas, širdies nepakankamumas ir KSIF sumažėjimas, mediana buvo nuo 2 iki 5 mėnesių.

Gauta retų pranešimų apie miokardito sukeltą ūminę, sunkią kairiojo skilvelio disfunkciją pacientams, vartojusiems dabrafenibo derinio su trametinibu. Nutraukus gydymą, pastebėtas pilnas pasveikimas. Gydytojai turi būti budrūs dėl galimo miokardito pacientams, kuriems atsiranda ar pasunkėja širdies sutrikimų požymiai ar simptomai. Papildomos informacijos ieškokite trametinibo miltelių geriamajam tirpalui PCS (žr. 4.4 skyrių). Dabrafenibo dozės keisti nereikia, jei jis vartojamas deriniu su trametinibu.

Inkstų nepakankamumas

Inkstų nepakankamumas buvo nustatytas ≤ 1 % dabrafenibo deriniu su trametinibu gydytų suaugusių pacientų. Stebėti atvejai suaugusiems pacientams dažniausiai buvo susiję su karščiavimu ir dehidracija ir gerai reagavo į dozės nutraukimą ir bendrąsias palaikomojias priemones. Taip pat buvo pranešta apie suaugusiems pacientams pasireiškusį granulomatozinį nefritą. Gydymo metu pacientams reikia įprastai stebėti kreatinino koncentraciją serume. Jeigu kreatinino koncentracija didėja ir jei kliniškai reikalinga, gydymą gali reikėti laikinai nutraukti. Dabrafenibo tyrimų su pacientais, kuriems yra inkstų nepakankamumas (apibūdinamas kreatinino koncentracija, $> 1,5 \times \text{VNR}$), neatlikta, todėl šios grupės pacientus gydyti reikia atsargiai (žr. 5.2 skyrių).

Kepenų reiškiniai

Klinikinių dabrafenibo, vartojamo deriniu su trametinibu, tyrimų metu suaugusiems ir vaikų populiacijos pacientams buvo pranešta apie nepageidaujamas kepenų sutrikimų reakcijas (žr. 4.8 skyrių). Rekomenduojama, kad pradėjus gydymą, pirmuosius 6 mėnesius pacientų kepenų funkcija būtų tiriama kas keturias savaites. Vėliau kepenų būklę galima tirti, atsižvelgiant į klinikinius nurodymus.

Pakitęs kraujospūdis

Klinikinių dabrafenibo, vartojamo deriniu su trametinibu, tyrimų metu pacientams buvo nustatyta tiek hipertenzijos, tiek ir hipotenzijos atvejų (žr. 4.8 skyrių). Prieš pradėdant skirti gydymą ir gydymo metu pacientams reikia matuoti kraujospūdį, o pasireiškusią hipertenziją prireikus reikia kontroliuoti įprastiniais gydymo metodais.

Intersticinė plaučių liga (IPL) ar pneumonitas

Gauta pranešimų apie pneumonito ar IPL atvejus klinikinių tyrimų metu, suaugusiems pacientams vartojant dabrafenibo derinio su trametinibu. Papildomos informacijos žiūrėti trametinibo miltelių geriamajam tirpalui PCS.

Išbėrimas

Išbėrimas klinikinių tyrimų metu buvo stebėtas maždaug 47 % vaikų populiacijos pacientų, vartojusių dabrafenibo ir trametinibo derinio (žr. 4.8 skyrių). Dauguma šių atvejų buvo 1-ojo arba 2-ojo laipsnio ir dėl jų neprireikė jokių dozės vartojimo pertraukų arba dozės sumažinimo.

Sunkios nepageidaujamos odos reakcijos

Gauta pranešimų apie suaugusiems pacientams, vartojantiems dabrafenibo derinio su trametinibu, pasireiškusias sunkias nepageidaujamas odos reakcijas (SNOR), įskaitant Stivenso–Džonsono (*Stevens-Johnson*) sindromą, ir vaistinių preparatų reakciją su eozinofilija bei sisteminiais simptomais (*angl. drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS*), kurie gali būti pavojingi gyvybei ar mirtini. Prieš pradėdant gydymą, pacientus reikia informuoti apie požymius ir simptomus bei atidžiai stebėti odos reakcijas. Jei atsiranda požymių ir simptomų, galinčių rodyti SNOR, dabrafenibo ir trametinibo vartojimą reikia nutraukti.

Rabdomiolizė

Buvo pranešta apie rabdomiolizės atvejus suaugusiems pacientams, vartojusiems dabrafenibo derinio su trametinibu. Pasireiškus rabdomiolizės požymiams ar simptomams, būtinas tinkamas klinikinės būklės įvertinimas ir turi būti skiriamas gydymas pagal indikacijas. Papildomos informacijos prašoma žiūrėti trametinibo miltelių geriamajam tirpalui PCS.

Pankreatitas

Gauta pranešimų apie pankreatito atvejus suaugusiems ir vaikų populiacijos pacientams, klinikinių tyrimų metu vartojusiems dabrafenibo derinio su trametinibu (žr. 4.8 skyrių). Pasireiškus neišsijos kilmės pilvo skausmui, pacientą reikia nedelsiant ištirti, įskaitant amilazės ir lipazės aktyvumo serume matavimus. Atnaujinus gydymą po pankreatito epizodo, pacientus reikia atidžiai stebėti.

Giliųjų venų trombozė (GVT) ar plaučių embolija (PE)

Pacientams gali pasireikšti plaučių embolija ar giliųjų venų trombozė. Jei pacientui atsiranda plaučių embolijos ar giliųjų venų trombozės simptomų, pvz., dusulys, krūtinės skausmas arba rankų ar kojų patinimas, būtina nedelsiant kreiptis į medikus. Jei pasireiškia gyvybei pavojinga plaučių embolija, gydymą būtina nutraukti visam laikui.

Virškinimo trakto sutrikimai

Gauta pranešimų apie kolito ir enterokolito atvejus, pasireiškusius vaikų populiacijos pacientams, vartojantiems dabrafenibo derinio su trametinibu (žr. 4.8 skyrių). Gauta pranešimų apie kolito ir virškinimo trakto prakiurimo atvejus, įskaitant ir mirtinus, suaugusiems pacientams, vartojantiems dabrafenibo derinio su trametinibu. Papildomos informacijos žiūrėti trametinibo miltelių geriamajam tirpalui PCS.

Sarkoidozė

Pranešta apie suaugusiems pacientams, kurie vartojo dabrafenibo ir trametinibo derinį, nustatytus sarkoidozės atvejus; pacientams daugiausia buvo pažeista oda, plaučiai, akys ir limfmazgiai. Dauguma atvejų gydymas dabrafenibu ir trametinibu nebuvo nutrauktas. Diagnozavus sarkoidozę, reikia įvertinti poreikį taikyti atitinkamą gydymą.

Vaisingos moterys ir vyrų vaisingumas

Prieš pradėdant gydymą vaisingoms moterims, joms reikia nurodyti veiksmingus kontracepcijos metodus. Vaisingos moterys privalo naudoti veiksmingus kontracepcijos metodus gydymo metu ir dar 2 savaites po dabrafenibo vartojimo nutraukimo ir 16 savaičių po trametinibo vartojimo nutraukimo. Dabrafenibo derinio su trametinibu vartojantiems vyrams reikia nurodyti galimą spermatogenezės sutrikimo, kuris gali būti negrįžtamas, riziką (žr. 4.6 skyrių).

Hemofagocitinė limfohistiocitozė

Vaistinių preparatą pateikus į rinką, dabrafenibo ir trametinibo deriniu gydomiems suaugusiems pacientams nustatyta hemofagocitinės limfohistiocitozės (HLH) atvejų. Dabrafenibą skiriant kartu su trametinibu, reikia imtis atsargumo priemonių. Patvirtinus HLH, reikia nutraukti dabrafenibo ir trametinibo vartojimą ir pradėti gydymą nuo HLH.

Kitų vaistinių preparatų poveikis dabrafenibui

Dabrafenibas yra CYP2C8 ir CYP3A4 substratas. Reikia vengti vartoti stipraus poveikio šiuos fermentus sužadinančius vaistinius preparatus, nes tokie vaistiniai preparatai gali mažinti dabrafenibo veiksmingumą (žr. 4.5 skyrių).

Dabrafenibo poveikis kitiems vaistiniams preparatams

Dabrafenibas sužadina metabolizmo fermentus, dėl to gali sumažėti daugelio dažnai vartojamų vaistinių preparatų veiksmingumas (pavyzdžius žr. 4.5 skyriuje). Todėl pradėdant gydymą dabrafenibu, būtina vartojamų vaistinių preparatų peržiūra (VVPP). Paprastai reikia vengti vartoti dabrafenibą kartu su vaistiniais preparatais, kurie yra jautrūs tam tikrą metabolizmą veikiančių fermentų arba nešiklių substratai (žr. 4.5 skyrių), jeigu neįmanoma stebėti veiksmingumo ir prireikus keisti dozę.

Dabrafenibą vartojant kartu su varfarinu, sumažėja varfarino ekspozicija. Dabrafenibą vartojant kartu su varfarinu ir nutraukus dabrafenibo vartojimą, rekomenduojama būti atsargiems ir papildomai stebėti tarptautinį normalizuotąjį santykį (angl., *the International Normalised Ratio [INR]*) (žr. 4.5 skyrių).

Dabrafenibą vartojant kartu su digoksinu, gali sumažėti digoksino ekspozicija. Dabrafenibą vartojant kartu su digoksinu (nešiklio substratas) ir nutraukus dabrafenibo vartojimą, rekomenduojama būti atsargiems ir papildomai stebėti digoksino poveikį (žr. 4.5 skyrių).

Pagalbinės medžiagos

Kalis

Šio vaistinio preparato didžiausioje paros dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (39 mg) kalio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

Benzilo alkoholis

Kiekvienoje šio vaistinio preparato disperguojamojoje tabletėje yra < 0,00078 mg benzilo alkoholio.

Benzilo alkoholis gali sukelti alerginių reakcijų.

Jaunesnių kaip 3 metų pacientų būklę reikia stebėti dėl galimų kvėpavimo sutrikimo simptomų.

Nėščioms ar galinčioms pastoti pacientėms reikia nurodyti galimą pagalbines medžiagos benzilo alkoholio keliamą riziką vaisiui, kadangi benzilo alkoholis ilgainiui gali kauptis ir sukelti metabolinę acidozę.

Dabrafenibo disperguojamųjų tablečių reikia atsargiai vartoti pacientams, kuriems yra kepenų arba inkstų funkcijos sutrikimas, kadangi benzilo alkoholis ilgainiui gali kauptis ir sukelti metabolinę acidozę.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiesiems.

Kitų vaistinių preparatų poveikis dabrafenibui

Dabrafenibas yra metabolizmą veikiančių fermentų CYP2C8 ir CYP3A4 substratas, o veiklieji metabolitai hidroksidabrafenibas ir desmetildabrafenibas yra CYP3A4 substratai. Todėl vaistiniai preparatai, kurie stipriai slopina arba sužadina CYP2C8 arba CYP3A4, atitinkamai gali didinti arba mažinti dabrafenibo koncentracijas. Kai galima, kartu su dabrafenibu reikia įvertinti galimybę vartoti kitų vaistinių preparatų. Dabrafenibą reikia atsargiai skirti kartu su stipriai veikiančiais inhibitoriais (pvz., ketokonazolu, gemfibroziliu, nefazodonu, klaritromicinu, ritonaviru, sakvinaviru, telitromicinu, itrakonazolu, vorikonazolu, pozakonazolu, atazanaviru). Reikia vengti skirti dabrafenibą kartu su stipriai CYP2C8 arba CYP3A4 sužadinančiais vaistiniais preparatais (pvz., rifampicinu, fenitoinu, karbamazepinu, fenobarbitaliu, jonažolės [*Hypericum perforatum*] preparatais).

400 mg ketokonazolo (CYP3A4 inhibitorius) dozės vieną kartą per parą vartojimas kartu su 75 mg dabrafenibo doze du kartus per parą lėmė dabrafenibo AUC padidėjimą 71 % ir dabrafenibo C_{max} padidėjimą 33 %, palyginti su vieno dabrafenibo vartojimu. Vartojimas kartu didino hidroksidabrafenibo ir desmetildabrafenibo AUC (atitinkamai 82 % ir 68 % padidėjimas). Buvo pastebėtas karboksidadrafenibo AUC sumažėjimas 16 %.

600 mg gemfibrozilio (CYP2C8 inhibitorius) dozės du kartus per parą vartojimas kartu su 75 mg dabrafenibo doze du kartus per parą lėmė dabrafenibo AUC padidėjimą 47 %, bet dabrafenibo C_{max} nepakito, palyginti su vieno dabrafenibo vartojimu. Gemfibrozilis kliniškai reikšmingai neveikė dabrafenibo metabolitų sisteminės ekspozicijos (≤ 13 %).

600 mg rifampino (CYP3A4/CYP2C8 induktoriai) dozės vieną kartą per parą vartojimas kartu su 150 mg dabrafenibo doze du kartus per parą lėmė dabrafenibo kartotinių dozių C_{max} (27 %) ir AUC (34 %) sumažėjimą. Svarbių hidroksidabrafenibo AUC pokyčių nepastebėta. Karboksidadrafenibo AUC padidėjo 73 %, o desmetildabrafenibo AUC sumažėjo 30 %.

Kartotinių 150 mg dabrafenibo dozių du kartus per parą ir *pH* didinančio vaistinio preparato rabeprazolo 40 mg vieną kartą per parą vartojimas lėmė *AUC* padidėjimą 3 % ir 12 % dabrafenibo C_{max} sumažėjimą. Šie dabrafenibo *AUC* ir C_{max} pokyčiai nėra kliniškai reikšmingi. Vaistiniai preparatai, kurie keičia virškinimo trakto (VT) *pH* (pvz., protonų siurblio inhibitoriai, H_2 receptorių antagonistai, antacidiniai vaistiniai preparatai), neturėtų mažinti dabrafenibo biologinio prieinamumo.

Dabrafenibo poveikis kitiems vaistiniams preparatams

Dabrafenibas sužadina fermentus ir didina vaistinių preparatų metabolizmą veikiančių fermentų, įskaitant CYP3A4, CYP2C ir CYP2B6, sintezę bei gali didinti nešiklių sintezę. Dėl to mažėja vaistinių preparatų, kurių metabolizmą veikia šie fermentai, koncentracijos plazmoje ir tai gali paveikti kai kuriuos pernešamus vaistinius preparatus. Sumažėjus koncentracijoms plazmoje, gali išnykti arba sumažėti šių vaistinių preparatų klinikinis poveikis. Be to, kyla šių vaistinių preparatų veikliųjų metabolitų formavimosi padidėjimo rizika. Fermentai, kurie gali būti sužadinami, yra CYP3A kepenyse ir žarnose, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ir UGT (gliukuronidus konjuguojantys fermentai). Be to, gali būti sužadinamas pernašos baltymas P-gp bei kiti nešikliai, pavyzdžiui: MRP-2. Remiantis klinikinio tyrimo duomenimis, vartojant rozuvastatino, *OATP1B1/1B3* ir BCRP sužadinimas nėra tikėtinas.

Tyrimų *in vitro* duomenimis, dabrafenibas sukėlė nuo dozės priklausomą CYP2B6 ir CYP3A4 suaktyvėjimą. Klinikinio vaistinių preparatų sąveikos tyrimo duomenimis, kartu su kartotinėmis dabrafenibo dozėmis išgerto midazolamo (CYP3A4 substratas) C_{max} ir *AUC* sumažėjo atitinkamai 47 % ir 65 %.

Dabrafenibo vartojimas kartu su varfarinu lėmė S ir R varfarino *AUC* sumažėjimą atitinkamai 37 % ir 33 %, lyginant su vieno varfarino dozės vartojimu. S ir R varfarino C_{max} padidėjo 18 % ir 19 %.

Tikėtina sąveika su daugeliu vaistinių preparatų, eliminuojamų metabolizmo arba aktyvios pernašos būdais. Jeigu pacientui yra labai svarbus jų gydomasis poveikis, o dozės keitimas stebint veiksmingumą arba koncentracijas plazmoje yra sudėtingas, tokių vaistinių preparatų vartojimo reikia vengti arba juos vartoti atsargiai. Tikėtina, kad pacientams, kartu gydomiems fermentus sužadinančiais vaistiniais preparatais, yra didesnė kepenų pažeidimo rizika pavartojus paracetamolio.

Tikėtina, kad gali būti paveikti daugelis vaistinių preparatų, nors sąveikos laipsnis gali skirtis. Vaistinių preparatų, kurie gali būti paveikti, grupės yra tokios (bet ne vien tik nurodytos):

- analgetikai (pvz., fentanilis, metadonas);
- antibiotikai (pvz., klaritromicinas, doksiciklinas);
- priešvėžiniai vaistiniai preparatai (pvz., kabazitakselis);
- antikoagulantai (pvz., acenokumarolis, varfarinas, žr. 4.4 skyrių);
- antiepilepsiniai vaistiniai preparatai (pvz., karbamazepinas, fenitoinas, primidonas, valpro rūgštis);
- antipsichoziniai vaistiniai preparatai (pvz., haloperidolis);
- kalcio kanalų blokatoriai (pvz., diltiazemas, felodipinas, nikardipinas, nifedipinas, verapamilis);
- širdį veikiantys glikozidai (pvz., digoksinas [žr. 4.4 skyrių]);
- kortikosteroidai (pvz., deksametazonas, metilprednizolonas);
- antivirusiniai vaistiniai preparatai nuo ŽIV (pvz., amprenaviras, atazanaviras, darunaviras, delavirdinas, efavirezas, fosamprenaviras, indinaviras, lopinaviras, nelfinaviras, sakvinaviras, tipranaviras);
- hormoniniai kontraceptikai (žr. 4.6 skyrių);
- migdomieji vaistiniai preparatai (pvz., diazepamai, midazolamas, zolpidemas);
- imunodepresantai (pvz., ciklosporinas, takrolimuzas, sirolimuzas);
- statinai, kurių metabolizmą veikia CYP3A4 (pvz., atorvastatinas, simvastatinas).

Tikėtina, kad sužadınimas pasireikš po 3 parų kartotinių dozių vartojimo kartu su dabrafenibu. Nutraukus dabrafenibo vartojimą, sužadınimas laipsniškai silpnėja. Jautrių CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 ir CYP2C19, UDP gliukuronoziltransferazės (UGT) bei nešiklių (pvz., P-gp arba MRP-2) substratų koncentracijos gali padidėti ir reikia stebėti, ar pacientams nepasireiškia toksinis poveikis, bei gali prireikti keisti šių vaistinių preparatų dozes.

Tyrimų *in vitro* duomenimis, dabrafenibas yra nuo mechanizmo priklausomas CYP3A4 inhibitorius. Todėl per pirmąsias gydymo dienas gali būti stebimas trumpalaikis CYP3A4 slopinimas.

Dabrafenibo poveikis medžiagų pernašos sistemoms

Dabrafenibas *in vitro* yra žmogaus organinių anijonų pernašos polipeptido (angl., *the human organic anion transporting polypeptide [OATP]*) 1B1 (*OATP1B1*), *OATP1B3* ir *BCRP* inhibitorius. Suaugusiems pacientams po vienkartinės rozuvastatino dozės pavartojimo (*OATP1B1*, *OATP1B3* ir *BCRP* substratas) kartu su kartotinėmis dabrafenibo dozėmis, rozuvastatino C_{max} rodmiuo padidėjo 2,6 karto, tuo tarpu *AUC* reikšmė pakito minimaliai (padidėjo 7 %). Mažai tikėtina, kad padidėjęs rozuvastatino C_{max} rodmiuo turės klinikinės reikšmės.

Taip pat žiūrėkite informaciją apie vaistinių preparatų sąveiką su trametinibu, kuri pateikiama trametinibo miltelių geriamajam tirpalui PCS 4.4 ir 4.5 skyriuose.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys / moterų kontracepcija

Vaisingos moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu ir 2 savaites po dabrafenibo vartojimo nutraukimo bei 16 savaičių po trametinibo vartojimo nutraukimo.

Dabrafenibas gali mažinti geriamųjų arba bet kokių sisteminių hormoninių kontraceptikų veiksmingumą, todėl reikia skirti kitą veiksmingą kontracepcijos metodą, pavyzdžiui, barjerinį metodą (žr. 4.5 skyrių).

Nėštumas

Duomenų apie dabrafenibo vartojimą nėštumo metu nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai ir embriono bei vaisiaus vystymuisi, įskaitant teratogeninį poveikį (žr. 5.3 skyrių). Dabrafenibas vartoti moterims nėštumo metu neturi būti vartojamas, nebent laukiama nauda motinai persveria galimą riziką vaisiui. Jeigu pacientė pastoja vartodama dabrafenibą, pacientei reikia pasakyti apie galimą pavojų vaisiui. Papildoma informacija apie trametinibo poveikį pateikiama trametinibo miltelių geriamajam tirpalui PCS (4.6 skyriuje).

Žindymas

Nežinoma, ar dabrafenibo išsiskiria į gydytų moterų pieną. Pavojaus žindomiems naujagimiams ar kūdikiams negalima atmesti. Atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo naudą motinai, reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą, ar nutraukti / susilaikyti nuo gydymo dabrafenibu.

Vaisingumas

Duomenų apie dabrafenibo derinio su trametinibu poveikį žmogui nėra. Dabrafenibas gali sutrikdyti vyrų ir moterų vaisingumą, nes buvo pastebėtas poveikis gyvūnų patinų ir patelių reprodukcijos organams (žr. 5.3 skyrių). Pacientams vyrams, vartojantiems dabrafenibo derinio su trametinibu, reikia pasakyti apie galimą spermatogenezės sutrikimo, kuris gali būti negrįžtamas, riziką. Papildoma informacija apie trametinibo poveikį pateikiama trametinibo miltelių geriamajam tirpalui PCS.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Dabrafenibas gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai. Sprendžiant, ar pacientas gali užsiimti veikla, kurią atliekant, būtina priimti sprendimus bei turėti motorinių ar pažinimo įgūdžių, reikia atsižvelgti į paciento klinikinę būklę ir duomenis apie nepageidaujamas reakcijas į dabrafenibą. Pacientus reikia perspėti apie galimą nuovargį, svaigulį ir akių sutrikimus, kurie gali turėti įtakos šiai veiklai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Klinikinių tyrimų su vaikų populiacijos pacientais metu skiriant dabrafenibo derinio su trametinibu, dažniausiai pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos (kurių dažnis $\geq 20\%$) buvo: karščiavimas (65%), išbėrimas (47%), galvos skausmas (40%), vėmimas (38%), nuovargis (35%), odos sausmė (34%), viduriavimas (31%), kraujavimas (30%), pykinimas (26%), akneforminis dermatitas (26%), neutropenija (25%), pilvo skausmas (23%) ir kosulys (22%). Dažniausiai pasireiškusios sunkios (3/4 laipsnio) nepageidaujamos reakcijos buvo: neutropenija (15%), karščiavimas (9%), padidėjęs transaminazių aktyvumas (6%) ir padidėjęs kūno svoris (5%). Šiuo metu ilgalaikių duomenų apie vaikų populiacijos pacientų augimą ir skeleto brendimą yra nedaug (žr. 5.3 skyrių).

Vaikų populiacijos pacientams nustatytas saugumo savybių pobūdis didžiąja dalimi buvo panašus į anksčiau nustatytąjį pobūdį suaugusiems pacientams. Toliau nurodytos papildomos nepageidaujamos reakcijos iki šiol buvo nustatytos tik suaugusiems pacientams, vartojusiems dabrafenibo kapsulių ir trametinibo tablečių: odos plokščialąstelinis vėžys, seborėjinė keratozė, limfedema, burnos sausmė, aktininė keratozė, padidėjęs jautrumas šviesai, inkstų nepakankamumas (dažni), melanoma, odos fibroepiteliniai polipai (*acrochordon*), sarkoidozė, chorioretinopatija, pneumonitas, ūminis inkstų nepakankamumas, nefritas, širdies nepakankamumas, kairiojo skilvelio disfunkcija, intersticinė plaučių liga, rbdomiolizė (nedažni), virškinimo trakto perforacija, hemofagocitinė limfocitocitozė (reti), miokarditas, Stivenso-Džonsono sindromas, vaistinių preparatų reakcija su eozinofilija bei sisteminiais simptomais (dažnis nežinomas).

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Dabrafenibo derinio su trametinibu saugumas buvo įvertintas apibendrinus saugumo savybių duomenis 171 vaikų populiacijos pacientui, kuris dalyvavo dviejuose klinikiniuose tyrimuose ir sirgo išplitusiais solidiniais navikais su BRAF V600 mutacija. Keturi pacientai (2,3%) buvo nuo 1 iki < 2 metų, 39 pacientai (22,8%) buvo nuo 2 iki < 6 metų, 54 pacientai (31,6%) buvo nuo 6 iki < 12 metų, o 74 pacientai (43,3%) buvo nuo 12 iki < 18 metų amžiaus įtraukimo į tyrimus metu. Vidutinė gydymo trukmė buvo 80 savaičių.

Apibendrintoje vaikų saugumo populiacijoje nustatytos nepageidaujamos reakcijos (4 lentelė) išvardytos toliau pagal MedDRA klasifikacijos organų sistemų klases ir pasireiškimo dažnis apibūdintas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10000$ iki $< 1/1000$), labai retas ($< 1/10000$) ir dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

4 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos, nustatytos apibendrintoje vaikų saugumo populiacijoje, skiriant dabrafenibo derinio su trametinibu (n = 171)

Infekcijos ir infestacijos	
Labai dažnas	Paronichija
Dažnas	Šlapimo takų infekcija, celiulitas, nazofaringitas* ¹
Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslingi navikai (tarp jų cistos ir polipai)	
Dažnas	Odos papiloma
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	
Labai dažnas	Neutropenija* ² , anemija, leukopenija*
Dažnas	Trombocitopenija*
Imuninės sistemos sutrikimai	
Dažnas	Padidėjęs jautrumas
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	
Dažnas	Dehidracija, sumažėjęs apetitas
Nervų sistemos sutrikimai	
Labai dažnas	Galvos skausmas, svaigulys* ³
Akių sutrikimai	
Dažnas	Neryškus matymas, sutrikęs regėjimas, uveitas* ⁴
Nedažnas	Tinklainės atšoka, periorbitalinė edema
Širdies sutrikimai	
Dažnas	Išstūmimo frakcijos sumažėjimas, bradikardija*
Kraujagyslių sutrikimai	
Labai dažnas	Kraujavimas* ⁵
Dažnas	Hipertenzija, hipotenzija
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	
Labai dažnas	Kosulys*
Dažnas	Dusulys
Virškinimo trakto sutrikimai	
Labai dažnas	Pilvo skausmas*, vidurių užkietėjimas, viduriavimas, pykinimas, vėmimas
Dažnas	Pankreatitas, stomatitas
Nedažnas	Kolitas*
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	
Labai dažnas	Akneforminis dermatitas* ⁶ , odos sausmė* ⁷ , niežėjimas, išbėrimas* ⁸ , eritema
Dažnas	Generalizuotas eksfoliacinis dermatitas* ⁹ , alopecija, delnų ir padų eritrodizestezijos sindromas, folikulitas, odos pažaida, panikulitas, hiperkeratozė
Nedažnas	Odos įtrūkimai, naktinis prakaitavimas, hiperhidrozė
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	
Labai dažnas	Artralgija, galūnių skausmas
Dažnas	Mialgija*, raumenų spazmai* ¹⁰
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	
Labai dažnas	Karščiavimas*, nuovargis* ¹¹ , padidėjęs kūno svoris
Dažnas	Gleivinės uždegimas, veido edema*, šaltkrėtis, periferinė edema, į gripą panaši liga

Tyrimai	
Labai dažnas	Padidėjęs transaminazių aktyvumas* ¹²
Dažnas	Hiponatremija, hipofosfatemija, hiperglikemija, padidėjęs šarminės fosfatazės aktyvumas kraujyje, padidėjęs gama gliutamilttransferazės aktyvumas, padidėjęs kreatinfosfokinazės aktyvumas kraujyje
* Nurodo sugrupuotus du ar daugiau MedDRA klasifikacijos pirmenybinius terminus, kurie buvo laikomi kliniškai panašiais.	
1	nazofaringitas apima faringitą
2	neutropenija apima sumažėjusį neutrofilų skaičių ir febrilinę neutropeniją
3	svaigulys apima svaigimą (<i>vertigo</i>)
4	uveitas apima iridociklitą
5	kraujavimas apima kraujavimą iš nosies, hematuriją, sumušimą, kraujosruvą, padidėjusį tarptautinį normalizuotą santykį, kraujavimą iš išeinamosios angos, kraujavimą iš kateterio srities, kraujavimą galvos smegenyse, ekchimozę, ekstradurinę kraujosruvą, kraujavimą iš virškinimo trakto, tuštinimąsi su krauju, petechijas, kraujavimą po atliktų procedūrų, kraujavimą iš tiesiosios žarnos, sumažėjusį eritrocitų skaičių, kraujavimą iš viršutinės virškinimo trakto dalies ir kraujavimą iš gimdos
6	akneforminis dermatitas apima aknę ir pustulinę aknę
7	odos sausmė apima kserozę ir kserodermą
8	išbėrimas apima makulopapulinį išbėrimą, pustulinį išbėrimą, eritematozinį išbėrimą, papulinį išbėrimą, makulinį išbėrimą
9	generalizuotas eksfoliacinis dermatitas apima odos lupimąsi ir eksfoliacinį dermatitą
10	raumenų spazmai apima skeleto raumenų sustingimą
11	nuovargis apima negalavimą ir asteniją
12	padidėjęs transaminazių aktyvumas apima padidėjusį aspartataminotransferazės (AST) aktyvumą ir padidėjusį alaninaminotransferazės (ALT) aktyvumą

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Padidėjęs kūno svoris

Padidėjusio kūno svorio atvejų nustatyta tik vaikų populiacijoje. Tokių atvejų kaip nepageidaujamų reakcijų pranešta 16 % vaikų, įskaitant 3 laipsnio atvejus 4,7 % pacientų, o dėl to vaistinio preparato vartojimą nutraukė 0,6 % pacientų. Laiko iki pirmojo nustatyto kūno svorio padidėjimo pasireiškimo trukmės mediana vaikų populiacijos pacientams, vartojusiems dabrafenibo derinio su trametinibu, buvo 3,1 mėnesio. Kūno svorio padidėjimas nuo pradinių reikšmių ≥ 2 KMI (kūno masės indekso) priklausomybės nuo amžiaus procentilijomis pastebėtas 29,8 % pacientų.

Kraujavimas

Kraujavimo atvejų pastebėta 30 % vaikų, iš kurių 1,2 % atvejų buvo 3 laipsnio. Dažniausiai pasireiškusių kraujavimo atvejų (kraujavimo iš nosies) nustatyta 18 % vaikų. Laiko iki pirmojo nustatyto kraujavimo atvejo pasireiškimo trukmės mediana vaikų populiacijos pacientams buvo 2,4 mėnesio. Suaugusiems pacientams, vartojantiems dabrafenibo derinio su trametinibu, buvo kraujavimo reiškinių, įskaitant didžiuosius kraujavimo reiškinius ir mirtiną kraujavimą.

Kraujavimo rizika gali būti didesnė kartu vartojant trombocitų funkciją slopinančių vaistinių preparatų arba antikoagulantų. Pasireiškus kraujavimui, pacientus reikia gydyti pagal kliniškes indikacijas (žr. 4.4 skyrių).

Kairiojo skilvelio išstūmimo frakcijos (KSIF) sumažėjimas ir (arba) kairiojo skilvelio funkcijos sutrikimas

Sumažėjusio KSIF atvejų nustatyta 5,3 % vaikų populiacijos pacientams, o 3 laipsnio atvejų pasireiškė < 1 % pacientų. Laiko iki pirmojo nustatyto KSIF sumažėjimo atvejo pasireiškimo trukmės mediana buvo maždaug vienas mėnuo.

Pacientai, kurių KSIF buvo mažesnis už mažiausią institucinę normalaus rodmens ribą, į klinikinius dabrafenibo tyrimus nebuvo įtraukti. Dabrafenibo kartu su trametinibu reikia vartoti atsargiai pacientams, esant sveikatos būklei, kuri gali sutrikdyti kairiojo skilvelio funkciją (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius). Žr. trametinibo miltelių geriamajam tirpalui PCS (žr. 4.4 skyrių).

Karščiavimas

Klinikinių tyrimų metu, vartojant dabrafenibo derinio su trametinibu, buvo pranešta apie karščiavimo atvejus (žr. 4.4 skyrių). Karščiavimo atvejų nustatyta 65 % vaikų populiacijos pacientų, o 8,8 % pacientų pasireiškė 3 laipsnio atveju. Maždaug pusei suaugusių pacientų pirmasis karščiavimo atvejis pasireiškė per pirmąjį gydymo mėnesį ir apytiksliai vienam trečdaliui pacientų tai pasireiškė 3 ar daugiau kartų. 1 % pacientų iš apibendrintos suaugusiųjų saugumo populiacijos, kuriems buvo skiriama dabrafenibo monoterapija, buvo nustatyta sunkių ne infekcinės ligos sukeltų su karščiavimu susijusių reiškinių, pavyzdžiui, karščiavimas, lydimas sunkaus sąstingio, dehidracija, hipotenzija ir (arba) ūminis inkstų nepakankamumas, prereninės kilmės inkstų nepakankamumas pacientams, kurių inkstų funkcija prieš tyrimą buvo normali. Paprastai tokie sunkūs ne infekcinės ligos sukelti su karščiavimu susiję reiškiniai prasidėdavo per pirmąjį gydymo mėnesį. Pacientams, kuriems buvo sunkių ne infekcinės ligos sukeltų su karščiavimu susijusių reiškinių, pasireiškė gera reakcija į dozės nutraukimą ir (arba) dozės sumažinimą bei palaikomąjį gydymą (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Kepenų reiškiniai

Klinikinių tyrimų su suaugusiais ir vaikų populiacijos pacientais metu buvo pranešta apie kepenų nepageidaujamas reakcijas, vartojant dabrafenibo derinio su trametinibu. Vaikų populiacijos pacientų saugumo populiacijoje padidėjęs ALT ir AST aktyvumas buvo labai dažni, atitinkamai pasireiškė 12,3 % ir 15,2 % pacientų (žr. 4.4 skyrių). Papildomos informacijos ieškokite trametinibo miltelių geriamajam tirpalui PCS.

Kraujospūdžio pokyčiai

Hipertenzijos atvejų nustatyta 2,3 % vaikų populiacijos pacientų, o 3 laipsnio atvejų pasireiškė 1,2 % pacientų. Laiko iki pirmojo nustatyto hipertenzijos atvejo pasireiškimo vaikų populiacijos pacientams trukmės mediana buvo 5,4 mėnesio.

Hipotenzijos atvejų nustatyta 3,5 % vaikų populiacijos pacientų, o ≥ 3 laipsnio atvejų pasireiškė 2,3 % pacientų. Laiko iki pirmojo nustatyto hipotenzijos atvejo pasireiškimo vaikų populiacijos pacientams trukmės mediana buvo 1,5 mėnesio.

Kraujospūdį reikia išmatuoti prieš pradedant gydymą ir matuoti gydymo metu, hipertenziją kontroliuojant tinkamais įprastais gydymo būdais (žr. 4.4 skyrių).

Artralgija

Artralgijos atvejų apibendrintoje suaugusių ir vaikų populiacijos pacientų saugumo populiacijoje, skiriant dabrafenibo derinio su trametinibu, buvo nustatyta labai dažnai. Vaikų populiacijos pacientų saugumo populiacijoje artralgijos atvejų nustatyta 12,3 % pacientų, o < 1 % pacientų pasireiškė 3 sunkumo laipsnio reiškiniais. Artralgijos atvejų nustatyta 25 % suaugusių pacientų, nors dažniausiai ji buvo 1 ar 2 sunkumo laipsnio, 3 sunkumo laipsnio artralgija pasireiškė nedažnai (< 1 %).

Hipofosfatemija

Hipofosfatemijos atvejų apibendrintoje suaugusių ir vaikų populiacijos pacientų saugumo populiacijoje, skiriant dabrafenibo derinio su trametinibu, buvo nustatyta dažnai, jų pasireiškė atitinkamai 4 % ir 5,8 % pacientų. Reikia atkreipti dėmesį, kad 3 laipsnio atvejų pasireiškė 1 % suaugusių pacientų. Vaikų populiacijos pacientams pasireiškė hipofosfatemijos atvejai buvo tik 1 ir 2 sunkumo laipsnių.

Pankreatitas

Pankreatito atvejų nustatyta 1,2 % vaikų populiacijos pacientų, o < 1 % pacientų pasireiškė 3 sunkumo laipsnio reiškiniais. Klinikinių tyrimų su suaugusiais pacientais duomenimis, vienas pankreatito atvejis pasireiškė pirmąją dieną, kai dabrafenibo buvo paskirta metastazavusia melanoma sirgusiam pacientui, ir reiškinys pasikartojė atnaujinus vaistinio preparato vartojimą mažesne doze. Neaiškios kilmės pilvo skausmo atveju pacientą reikia nedelsiant ištirti, įskaitant amilazės ir lipazės aktyvumo serume tyrimus. Atnaujinus gydymą po pankreatito epizodo, pacientus reikia atidžiai stebėti (žr. 4.4 skyrių).

Piktybiniai odos navikai

Bendroje suaugusių pacientų saugumo populiacijoje 2 % pacientų, kurie vartojo dabrafenibo derinį su trametinibu, pasireiškė oPLV (pasireiškimo pradžios laiko mediana nuo 18 iki 31 savaitės). Laiko iki pirmojo oPLV atvejo pasireiškimo diagnozės nustatymo trukmės mediana buvo 223 dienos (intervalas 56-510 dienų). Visi suaugę pacientai, kuriems pasireiškė oPLV arba nauja pirminė melanoma, ir toliau buvo gydyti vaistiniu preparatu nekeičiant dozės (žr. 4.4 skyrių).

Ne odos piktybiniai navikai

MAP kinazės signalizavimas aktyvinimas BRAF normalaus tipo ląstelėse paveikus BRAF inhibitoriais gali padidinti ne odos piktybinių navikų, įskaitant susijusių su RAS mutacijomis, atsiradimo riziką (žr. 4.4 skyrių). Gauta pranešimų apie ne odos piktybinių navikų atvejus < 1 % suaugusių pacientų apibendrintoje saugumo populiacijoje, vartojusių dabrafenibo ir trametinibo derinį. Vartojant dabrafenibo derinį su trametinibu, buvo pastebėti su RAS susijusių piktybinių navikų atvejai. Reikia tinkamai stebėti pacientų klinikinę būklę.

Inksty nepakankamumas

Inksty nepakankamumas dėl su karščiavimu susijusios prereninės azotemijos arba granulomatozinio nefrito suaugusiems pacientams pasireiškė nedažnai. Vis dėlto dabrafenibo tyrimų su pacientais, kuriems pasireiškia inksty nepakankamumas (apibūdinamas kreatinino koncentracija > 1,5 x VNR), neatlikta. Šios grupės pacientus reikia gydyti atsargiai (žr. 4.4 skyrių).

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas [naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#).

4.9 Perdozavimas

Klinikinių tyrimų metu vaikų populiacijos pacientams, vartojusiems dabrafenibo kartu su trametinibu, ūmaus perdozavimo simptomų nepastebėta. Specialaus gydymo perdozavimo atveju nėra. Jeigu reikia, perdozavimo atveju pacientui reikia skirti palaikomąsias priemones ir pacientą tinkamai stebėti.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – priešnavikiniai vaistiniai preparatai, proteinkinazės inhibitoriai, B-Raf serino treonino kinazės (BRAF) inhibitoriai, ATC kodas – L01EC02

Veikimo mechanizmas

Dabrafenibas yra RAF kinazės inhibitorius. BRAF onkogeninė mutacija aktyvina RAS/RAF/MEK/ERK signalizavimą. Dažniausiai pastebėta BRAF mutacija yra V600E, kuri nustatyta 19 % MLG sergančių vaikų populiacijos pacientų ir maždaug 5 % DLG sergančių vaikų populiacijos pacientų.

Derinys su trametinibu

Trametinibas yra grįžtamojo poveikio, labai selektyvus, alosterinis mitogenų aktyvuotos ekstraceliulinio signalų perdavimo mechanizmo reguliuojamos kinazės 1 (angl. *mitogen-activated extracellular signal regulated kinase 1* - MEK1), MEK2 aktyvinimo ir kinazių aktyvinimo inhibitorius. MEK baltymai yra su ekstraceliuliniu signalų perdavimu mechanizmu susijusių kinazių (angl. *extracellular signal-related kinase* - ERK) sudėtinės dalys. Žmogaus vėžio atvejais šiuo keliu dažnai aktyvinamos mutavusios BRAF formos, kurios aktyvina MEK. Trametinibas slopina BRAF sukeltą MEK aktyvinimą ir slopina MEK kinazės aktyvumą.

Todėl trametinibas ir dabrafenibas slopina dvi su šiais procesais susijusias kinazes MEK ir RAF, todėl vaistinių preparatų derinys slopina šiuos procesus vienu metu. Trametinibo ir dabrafenibo derinys sukelia sinergetinį poveikį vėžio su BRAF V600 mutacija ląstelių kultūroms *in vitro* ir vėlina su BRAF V600 mutacija ksenotransplantantų atsparumo atsiradimą *in vivo*.

Farmakodinaminis poveikis

Biocheminių tyrimų metu gauti ikiklinikiniai duomenys parodė, kad dabrafenibas slopina BRAF kinazes aktyvindamas kodono 600 mutacijas (5 lentelė).

5 lentelė. Dabrafenibo sukkelto kinazės slopinimo aktyvumas RAF kinazėms

Kinazė	Slopinamoji koncentracija 50 (nM)
BRAF V600E	0,65
BRAF WT	3,2
CRAF WT	5,0

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Vaikų populiacija

Dabrafenibo ir trametinibo derinio klinikinis veiksmingumas ir saugumas vaikams ir paaugliams nuo 1 iki < 18 metų, sirgusių glioma su BRAF V600 mutacija, buvo ištirti atlikus daugiacentrį, atvirąjį, II fazės klinikinį tyrimą (EudraCT Nr. 2015-004015-20). Mažo laipsnio glioma (1 ir 2 laipsnio pagal PSO 2016 klasifikaciją) sirgę pacientai, kuriems reikėjo skirti pirmaeilį sisteminio poveikio gydymą, atsitiktine tvarka santykiu 2:1 buvo suskirstyti į grupes ir jiems buvo paskirta dabrafenibo ir trametinibo derinio arba karboplatinos ir vinkristino derinio, o recidyvavusia ar atsparia didelio laipsnio glioma (3 ir 4 laipsnio pagal PSO 2016 klasifikaciją) sirgę pacientai buvo įtraukti į vienos grupės dabrafenibo ir trametinibo derinio kohortą.

BRAF mutacija buvo nustatoma perspektyviai atlikus realaus laiko polimerazinės grandininės reakcijos (PGR) tyrimą vietinėje laboratorijoje arba centrinėje laboratorijoje, kai vietinės laboratorijos tyrimas nebuvo prieinamas. Be to, siekiant patvirtinti BRAF V600E mutaciją buvo atliekamas retrospektyvinis turimų naviko mėginių tyrimas centrinėje laboratorijoje.

Klinikinio tyrimo metu dabrafenibas ir trametinibas buvo dozuojami atsižvelgiant į amžių ir kūno svorį, kai dabrafenibo buvo skiriama per burną po 2,625 mg/kg du kartus per parą < 12 metų vaikams ir po 2,25 mg/kg du kartus per parą 12 metų ir vyresniems vaikams, o trametinibo buvo skiriama per burną po 0,032 mg/kg kartą per parą < 6 metų vaikams ir po 0,025 mg/kg kartą per parą 6 metų ir vyresniems vaikams. Didžiausia dabrafenibo dozė buvo po 150 mg du kartus per parą, didžiausia trametinibo dozė buvo 2 mg kartą per parą. Karboplatina ir vinkristinas buvo dozuojami atsižvelgiant į amžių ir kūno paviršiaus plotą, skiriant atitinkamai 175 mg/m² ir 1,5 mg/m² dozių infuzijas kas savaitę. Karboplatina ir vinkristinas buvo skiriami vieną 10 savaičių trukmės įvadinio gydymo ciklą, o vėliau aštuonis 6 savaičių trukmės palaikomojo gydymo ciklus.

Pagrindinė (pirminė) veiksmingumo vertinamoji baigtis abiejose kohortose buvo organizmo bendrasis atsako dažnis (BAD, t. y. patvirtinto visiško atsako [VA] ir dalinio atsako [DA] į gydymą suma), nustatytas nepriklausomo peržiūros komiteto, remiantis RANO (2017) kriterijais MLG kohortoje ir RANO (2010) kriterijais DLG kohortoje. Pirminė analizė buvo atlikta, kai visi abiejų kohortų pacientai baigė bent 32 savaičių trukmės gydymą.

Vaikų mažo laipsnio glioma su BRAF mutacija (1 ir 2 laipsnio pagal PSO klasifikaciją)

Mažo laipsnio glioma sirgusiųjų kohortoje 110 pacientų atsitiktine tvarka buvo priskirti dabrafenibo ir trametinibo vartojusiųjų grupei (n = 73) arba karboplatinos ir vinkristino grupei (n = 37). Pacientų amžiaus mediana buvo 9,5 metų, kai 34 pacientai (30,9 %) buvo nuo 12 mėnesių iki < 6 metų, 36 pacientai (32,7 %) buvo nuo 6 iki < 12 metų, o 40 pacientų (36,4 %) buvo nuo 12 iki < 18 metų amžiaus; 60 % buvo moteriškosios lyties. Daugumai pacientų (80 %) pradinė diagnozė buvo 1 laipsnio glioma. Dažniausiai nustatytos ligos buvo pilocitinė astrocitoma (30,9 %), ganglioglioma (27,3 %) ir kitaip neapibrėžta MLG (18,2 %). Metastazių buvo nustatyta 9 pacientams (8,2 %). Ankstesnis chirurginis gydymas buvo taikytas 91 pacientui (82,7 %), o tarp jų 28 pacientams (25,5 %) paskutiniosios chirurginės operacijos metu buvo atlikta naviko rezekcija. 36 pacientams (32,7 %) anksčiau buvo skirta sisteminio poveikio kortikosteroidų.

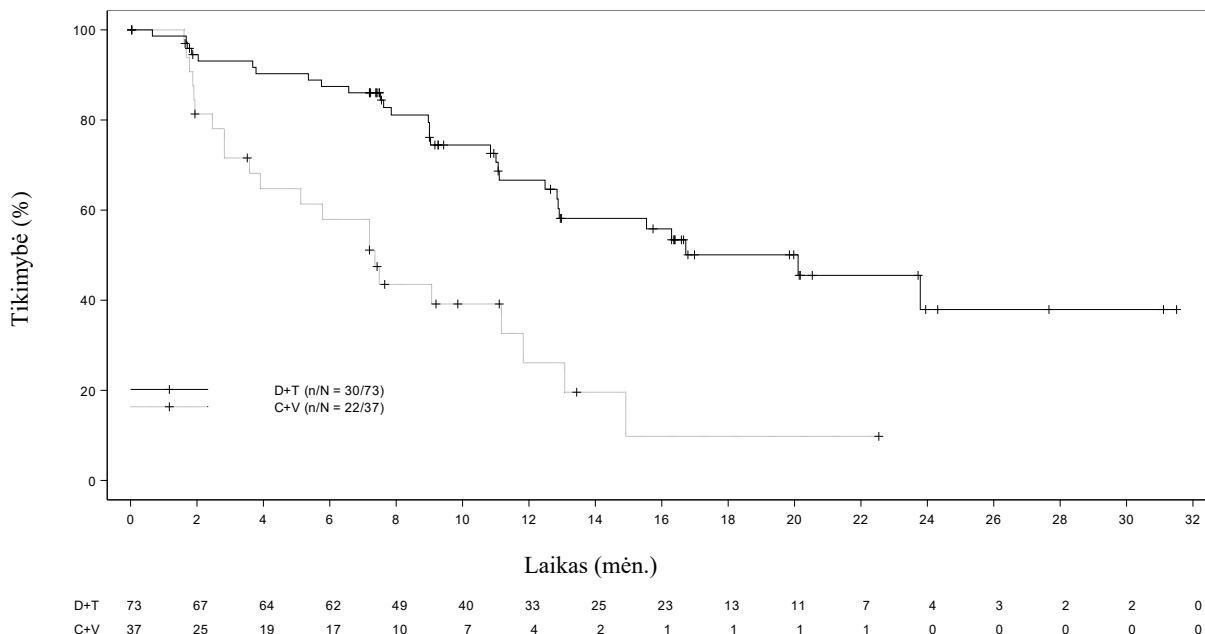
Dabrafenibo ir trametinibo derinio vartojusiųjų grupėje nustatytas BAD rodmuo buvo statistiškai reikšmingai geresnis, lyginant su nustatytu karboplatinos ir vinkristino grupėje. Vėlesnė hierarchiniu principu atlikta analizė taip pat parodė statistiškai reikšmingą pagerėjimą, vertinant išgyvenimo be ligos progresavimo (IBLP) rodmenį bei lyginant su chemoterapijos grupe (6 lentelė).

Pirminės duomenų analizės, atliktos tuomet, kai visi pacientai baigė bent 32 savaičių trukmės gydymą arba anksčiau nutraukė dalyvavimą tyrime, metu bendrojo išgyvenamumo (BI) duomenų dar buvo nepakankamai (vienas mirties atvejis nustatytas karboplatinos ir vinkristino [C + V] grupėje).

6 lentelė. Organizmo atsako į gydymą ir išgyvenimo be ligos progresavimo duomenys pagrindiamojo tyrimo metu G2201 (MLG kohorta, pirminė analizė)

	Dabrafenibas + trametinibas (D + T) N = 73	Karboplatina + vinkristinas (C + V) N = 37
Geriausias bendrasis atsakas		
Visiškas atsakas (VA), n (%)	2 (2,7)	1 (2,7)
Dalinis atsakas (DA), n (%)	32 (43,8)	3 (8,1)
Stabili liga (SL), n (%)	30 (41,1)	15 (40,5)
Progresuojanti liga (PL), n (%)	8 (11,0)	12 (32,4)
Nežinomas, n (%)	1 (1,4)	6 (16,2) ¹
Bendrasis atsako dažnis		
BAD (VA + DA), 95 % PI	46,6 % (34,8 – 58,6 %)	10,8 % (3,0 – 25,4 %)
Šansų santykis ²	7,19 (2,3 – 22,4), p < 0,001	
Rizikos skirtumas	35,8 % (20,6 – 51,0 %)	
Išgyvenimas be ligos progresavimo (IBLP)		
IBLP (mėn.), (95 % PI)	20,1 (12,8 – NĮ)	7,4 (3,6 – 11,8)
Rizikos santykis (95 % PI), p reikšmė	0,31 (0,17 – 0,55), p < 0,001	
NĮ – neįvertinamas		
¹ 4 pacientai, randomizuoti į C + V grupę, nutraukė dalyvavimą tyrime prieš jiems paskiriant gydymą.		
² Šansų santykis (D + T, lyginant su C + V) ir 95 % PI pateikiami atlikus logistinės regresijos analizę, kai gydymo grupė buvo vienintelis kovariantinis veiksnys, t. y. nustatytas šansas pasireikšti atsakui D + T grupėje, lyginant su šansu pasireikšti atsakui C + V grupėje. Šansų santykis > 1 rodo naudingą D + T poveikį.		

1 pav. Išgyvenimo be ligos progresavimo Kaplan-Meier kreivės pagrindžiamojo tyrimo duomenimis G2201 (MLG kohorta, pirminė analizė)



Vaikų didelio laipsnio glioma su BRAF mutacija (3 ir 4 laipsnio pagal PSO klasifikaciją)

Vienos šakos tyrimo metu didelio laipsnio glioma sirgusiųjų kohortoje 41 pacientas, sirgęs recidyvavusia ar atsparia DLG, buvo įtrauktas į tyrimą bei gydytas dabrafenibo ir trametinibo deriniu, o gydymo trukmės mediana buvo 72,7 savaitės. Pacientų amžiaus mediana buvo 13,0 metų, kai 5 pacientai (12,2 %) nuo 12 mėnesių iki < 6 metų, 10 pacientų (24,4 %) buvo nuo 6 iki < 12 metų, o 26 pacientai (63,4 %) buvo nuo 12 iki < 18 metų amžiaus; 56 % buvo moteriškosios lyties. Pradinės diagnozės nustatymo metu atlikus histologinį naviko tyrimą 4 laipsnis nustatytas 20 pacientų (48,8 %), 3 laipsnis - 13 pacientų (31,7 %), 2 laipsnis - 4 pacientams (9,8 %), 1 laipsnis - 3 pacientams (7,3 %) ir buvo nežinomas 1 pacientui (2,4 %). Dažniausiai nustatytos ligos buvo daugiaformė glioblastoma (31,7 %), anaplastinė pleomorfinė ksantoastrocitoma (14,6 %), kitaip neapibrėžta DLG (9,8 %) ir pleomorfinė ksantoastrocitoma (9,8 %). Ankstesnis chirurginis gydymas buvo taikytas 40 pacientų (97,6 %), o tarp jų 24 pacientams (58,5 %) paskutiniosios chirurginės operacijos metu buvo atlikta naviko rezekcija. 33 pacientams (80,5 %) anksčiau buvo skirta priešvėžinė chemoterapija. Radioterapija anksčiau buvo skirta 37 pacientams (90,2 %). 21 pacientui (51,2 %) kartu su tiriamaisiais vaistiniais preparatais buvo skiriama sisteminio poveikio kortikosteroidų.

BAD rodmuo šioje kohortoje buvo 56,1 % (23/41), 95 % PI (39,7 %; 71,5 %): VA nustatytas 12 pacientų (29,3 %), o DA nustatytas 11 pacientų (26,8 %). Organizmo atsako į gydymą trukmės mediana buvo 22,2 mėnesio (95 % PI: 7,6 – NĮ), kai pirminės analizės metu įvertinti 15 pacientų (65,2 %) duomenys.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Dabrafenibo farmakokinetinės savybės daugiausia buvo nustatytos suaugusiems pacientams, vartojusiems kietąją farmacinę formą (kapsulių pavidalu). Dabrafenibo farmakokinetinės savybės po vienos ar kartotinių dozių, koreguotų pagal kūno svorį, vartojimo taip pat buvo įvertintos 243 vaikų populiacijos pacientams. Populiacijos farmakokinetikos analizė apėmė 61 paciento nuo 1 iki < 6 metų, 77 pacientų nuo 6 iki < 12 metų ir 105 pacientų nuo 12 iki < 18 metų duomenis. Klirensas buvo panašus į suaugusiems pacientams nustatytą klirensą. Nustatyta, kad kūno svoris yra reikšmingas kovariantinis dabrafenibo klirenso veiksnys. Amžius nebuvo reikšmingas papildomas kovariantinis veiksnys. Skiriant rekomenduojamas pagal kūno svorį koreguotas dabrafenibo dozes vaikų populiacijos pacientams, nustatytos farmakokinetinės ekspozicijos buvo ekspozicijų, nustatytų suaugusiems pacientams, ribose.

Absorbicija

Dabrafenibo disperguojamosios tabletės suspensija buvo greitai absorbuojama, o laiko nuo dozės vartojimo iki didžiausios koncentracijos plazmoje susidarymo trukmės mediana buvo 1,5 valandos. Vidutinis absoliutusias biologinis per burną pavartotų dabrafenibo kapsulių prieinamumas buvo 94,5 %. Tikėtina, kad biologinis suspensijos prieinamumas bus 20 % mažesnis. Remiantis suaugusių pacientų, vartojusių kapsulių farmacinę formą, duomenimis, buvo stebėtas ekspozicijos sumažėjimas vartojant kartotines dozes, greičiausiai dėl savo paties metabolizmo sužadavimo. Vidutinis AUC kaupimosi (18-ą parą / 1-ą parą) santykis buvo 0,73.

Dabrafenibo ekspozicija (C_{max} ir AUC) didėja proporcingai dozei tarp 12 mg ir 300 mg po vienkartinės dozės pavartojimo, bet didėja mažiau nei proporcingai dozei vartojant kartotines dozes du kartus per parą.

Pagrindžiamojo tyrimo su vaikų populiacijos pacientais duomenimis, nusistovėjus pusiausvyrinei koncentracijai nustatyti C_{max} ir AUC_{tau} rodmenų geometriniai vidurkiai (variacijos koeficientas, %CV) buvo 1 330 ng/ml (93,5 %) ir 4 910 ng*val./ml (54,0 %) MLG kohorte bei 1 520 ng/ml (65,9 %) ir 4 300 ng*val./ml (44,7 %) DLG kohorte.

Maisto įtaka

Maisto įtaka disperguojamųjų tablečių suspensijos farmakokinetikai netirta. Suaugusių sveikų savanorių tyrime dabrafenibo (kapsulės farmacinė forma) vartojimas su maistu sumažino biologinį prieinamumą (C_{max} ir AUC sumažėjo atitinkamai 51 % ir 31 %) ir sulėtino dabrafenibo rezorbiciją, lyginant su vartojimu nevalgius.

Pasiskirstymas

Dabrafenibas prisijungia prie žmogaus plazmos baltymų ir 99,7 % vaistinio preparato būna sujungtame pavidale. Po mikrodozės suleidimo į veną suaugusiems susidarius pusiausvyrinei koncentracijai pasiskirstymo tūris buvo 46 l.

Biotransformacija

Dabrafenibo metabolizmą daugiausiai veikia CYP2C8 ir CYP3A4: dabrafenibas verčiamas į hidroksidabrafenibą, kuris toliau veikiant CYP3A4, oksidacijos būdu verčiamas į karboksidadabrafenibą. Karboksidadabrafenibas gali būti dekarboksilinamas nefermentinių procesų metu į desmetildabrafenibą. Karboksidadabrafenibas šalinamas su tulžimi ir šlapimu. Desmetildabrafenibas taip pat susidaro žarnose ir yra reabsorbuojamas. Desmetildabrafenibo metabolizmą veikia CYP3A4 (susidaro oksidaciniai metabolitai). Hidroksidabrafenibo galutinis pusinis periodas yra panašus į pirminės medžiagos (10 val.), o karboksimetabolito ir desmetilmetabolito pusinis periodas yra ilgesnis (nuo 21 iki 22 val.). Vaikų populiacijos pacientams skiriant kartotines kapsulių arba disperguojamųjų tablečių suspensijos vaistinio preparato dozes, nustatyti vidutiniai metabolitų ir pirminės medžiagos AUC rodmenų santykiai (%CV) buvo 0,64 (28 %), 15,6 (49 %) ir 0,69 (62 %) atitinkamai hidroksidabrafenibui, karboksidadabrafenibui ir desmetildabrafenibui. Atsižvelgiant į ekspoziciją, santykinę potenciją ir farmakokinetines savybes, hidroksidabrafenibas ir desmetildabrafenibas greičiausiai prisideda prie klinikinio dabrafenibo aktyvumo, o karboksidadabrafenibo aktyvumas greičiausiai nėra reikšmingas.

Eliminacija

Galutinis pusinis dabrafenibo periodas po mikrodozės suleidimo į veną suaugusiems pacientams buvo 2,6 valandos. Su suaugusiais sveikais savanoriais atlikto tyrimo duomenimis, dabrafenibo galutinis pusinis periodas po vienkartinės per burną vartojamos disperguojamųjų tablečių farmacinės formos dozės pavartojimo buvo 11,5 valandos (CV 67,7 %). Menamas klirensas, nustatytas dabrafenibo apykaitai, vaikų populiacijos pacientams (vidutinis kūno svoris: 38,7 kg) buvo 11,8 l/val. (CV 49 %).

Išgėrus vaistinio preparato dozę, pagrindinis dabrafenibo eliminacijos būdas yra metabolizmas, veikiamas CYP3A4 ir CYP2C8. Su dabrafenibu susijusios medžiagos buvo šalinamos daugiausia su išmatomis, 71 % išgertos vaistinio preparato dozės pašalinama su išmatomis; 23 % dozės buvo pašalinta su šlapimu tik metabolitų forma.

Vaistinių preparatų tarpusavio sąveika

Kitų vaistinių preparatų poveikis dabrafenibui

Dabrafenibas yra žmogaus P-glikoproteino (P-gp) ir žmogaus *BCRP* substratas *in vitro*. Vis dėlto, šie nešikliai minimaliai veikia išgerto dabrafenibo biologinį prieinamumą ir eliminaciją, todėl kliniškai reikšmingos vaistinių preparatų sąveikos su P-gp ar *BCRP* inhibitoriais rizika yra maža. Nei dabrafenibas, nei 3 pagrindiniai jo metabolitai neparodė slopinamojo poveikio P-gp *in vitro*.

Dabrafenibo poveikis kitiems vaistiniams preparatams

Nors nustatyta, kad *in vitro* dabrafenibas ir jo metabolitai hidroksidabrafenibas, karboksidabrafenibas bei desmetildabrafenibas yra žmogaus organinių anijonų nešiklių (angl. *organic anion transporter – OAT*) 1 ir OAT3 inhibitoriai ir kad *in vitro* dabrafenibas ir jo desmetilmetabolitas yra organinių katijonų nešiklio (angl. *organic cation transporter – OCT*) 2 (OCT2) inhibitoriai, tačiau remiantis dabrafenibo ir jo metabolitų klinicine ekspozicija, vaistinių preparatų tarpusavio sąveikos su šių nešiklių substratais rizika yra minimali.

Ypatingos pacientų populiacijos

Sutrikusi kepenų funkcija

Farmakokinetikos suaugusių pacientų populiacijoje analizė rodo, kad vidutiniškai padidėję bilirubino koncentracija ir (arba) AST aktyvumas (remiantis Nacionalinio vėžio instituto [angl., *the National Cancer Institute {NCI}*] klasifikacija) reikšmingai neveikia išgerto dabrafenibo klirenso. Be to, lengvas kepenų funkcijos sutrikimas, atsižvelgiant į bilirubino koncentraciją ir AST aktyvumą, reikšmingai neveikia dabrafenibo metabolitų koncentracijų plazmoje. Duomenų apie pacientus, kuriems yra vidutinio sunkumo arba sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, nėra. Metabolizmas kepenyse ir sekrecija su tulžimi yra pagrindiniai dabrafenibo ir jo metabolitų eliminacijos būdai, todėl dabrafenibą vartoti pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo arba sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, reikia atsargiai (žr. 4.2 skyrių).

Sutrikusi inkstų funkcija

Farmakokinetikos suaugusių pacientų populiacijoje analizė rodo, kad lengvas inkstų funkcijos sutrikimas neveikia išgerto dabrafenibo klirenso. Nors duomenys apie pacientus, kuriems yra vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas yra riboti, šie duomenys gali rodyti, kad kliniškai reikšmingo poveikio nėra. Duomenų apie pacientus, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, nėra (žr. 4.2 skyrių).

Rasė

Farmakokinetikos suaugusių pacientų populiacijoje analizė reikšmingų dabrafenibo farmakokinetikos skirtumų tarp pacientų azijiečių ir baltaodžių neparodė. Duomenų galimam kitų rasių poveikiui dabrafenibo farmakokinetikai įvertinti nepakanka.

Lytis

Remiantis farmakokinetikos suaugusių ir vaikų populiacijos pacientų populiacijose analize, apskaičiuotasis dabrafenibo klirensas moteriškosios lyties pacientėms buvo šiek tiek mažesnis, tačiau skirtumas nebuvo vertinamas kaip kliniškai reikšmingas.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Kancerogeninio poveikio tyrimai su dabrafenibu neatlikti. Dabrafenibas nesukėlė mutageninio ar klastogeninio poveikio bakterijų ir žinduolių ląstelių kultūrų mėginiuose *in vitro* bei graužikų mikrobranduolių mėginiuose *in vivo*.

Atliekant bendrus patelių vislumo, embriono ankstyvojo vystymosi ir embriono bei vaisiaus vystymosi tyrimus su žiurkėmis, pastebėtas geltonkūnių skaičiaus besiveisiančių žiurkių patelių kiaušidėse sumažėjimas vartojant 300 mg/kg dozę per parą (atsižvelgiant į *AUC*, maždaug 3 kartus didesnė ekspozicija nei žmogaus, vartojančio gydymą dozę, organizme), bet nebuvo poveikio rujos ciklui, poravimosi arba veisimosi indeksams. Vartojant 300 mg/kg dozę per parą, buvo pastebėtas toksinis poveikis vystymuisi, įskaitant embriono žuvimą ir skilvelių pertvaros defektus, bei užkrūčio liaukos formos pakitimą, bei griaučių vystymosi sulėtėjimą ir vaisiaus kūno masės sumažėjimą, vartojant ≥ 20 mg/kg dozes per parą (atsižvelgiant į *AUC*, $\geq 0,5$ karto didesnė ekspozicija nei žmogaus, vartojančio gydymą dozę, organizme).

Poveikio patinų vislumui tyrimai su dabrafenibu neatlikti. Vis dėlto, kartotinių dozių tyrimų duomenimis, buvo pastebėta žiurkių ir šunų sėklidžių degeneracija / išsekimas (atsižvelgiant į *AUC*, $\geq 0,2$ karto didesnė ekspozicija nei žmogaus, vartojančio gydymą dozę, organizme). Nutraukus vaistinio preparato vartojimą, po 4 savaičių žiurkių ir šunų sėklidžių pokyčiai išliko (žr. 4.6 skyrių).

Šunims buvo pastebėtas kardiovaskulinis poveikis, įskaitant vainikinių arterijų degeneraciją / nekrozę ir (arba) kraujosruvas, širdies atrioventrikulinio vožtuvo hipertrofiją / kraujosruvą ir prieširdžių fibrovaskulinę proliferaciją (atsižvelgiant į *AUC*, ≥ 2 kartus didesnė ekspozicija nei žmogaus, vartojančio gydymą dozę, organizme). Buvo pastebėtas židininis arterijų ir perivaskulinių audinių uždegimas įvairiuose pelių audiniuose bei padažnėjo žiurkių kepenų arterijos degeneracijos ir savaiminės kardiomiocitų degeneracijos su uždegimu (savaiminės kardiomiopatijos) atvejų (esant atitinkamai $\geq 0,5$ ir $0,6$ kartų didesnėms ekspozicijoms nei žmonėms nustatoma klinikinė ekspozicija). Buvo pastebėtas poveikis pelių kepenims, įskaitant kepenų ląstelių nekrozę ir uždegimą (esant $\geq 0,6$ kartų didesnei ekspozicijai nei žmonėms nustatoma klinikinė ekspozicija). Vartojant ≥ 20 mg/kg dozes per parą, kai kuriems šunims buvo nustatytas plaučių bronchoalveolinis uždegimas (atsižvelgiant į *AUC*, ≥ 9 kartus didesnė ekspozicija nei žmogaus, vartojančio gydymą dozę, organizme), kuris buvo susijęs su paviršutinišku kvėpavimu ir (arba) kvėpavimo pasunkėjimu.

Buvo stebėtas grįžtamas poveikis dabrafenibu gydytų šunų ir žiurkių kraujo sistemai. Iki 13 savaičių trukusio tyrimo duomenimis, sumažėjo retikulocitų skaičius ir (arba) raudonųjų kraujo ląstelių masė šunų ir žiurkių organizmuose (esant atitinkamai ≥ 10 kartų ir $1,4$ karto didesnei ekspozicijai nei žmonėms nustatoma klinikinė ekspozicija).

Toksinio poveikio jaunikliams tyrimo su žiurkėmis duomenimis, buvo pastebėtas poveikis augimui (mažesnis ilgųjų kaulų ilgis), toksinis poveikis inkstams (sąnašos kanalėliuose, žievinės dalies cistų padažnėjimas ir kanalėlių bazofilija bei grįžtamas urėjos ir (arba) kreatinino koncentracijų padidėjimas) ir toksinis poveikis sėklidėms (degeneracija ir kanalėlių išsiplėtimas) (atsižvelgiant į *AUC*, $\geq 0,2$ karto didesnė ekspozicija nei žmogaus, vartojančio gydymą dozę, organizme).

Dabrafenibas sukėlė fototoksinį poveikį pelių fibroblastams 3T3 neutralaus raudonųjų spindulių sugėrimo (angl., *Neutral Red Uptake [NRU]*) mėginiuose *in vitro* ir *in vivo* fototoksinio tyrimo metu vartojant geriamąsias ≥ 100 mg/kg dozes beplaukėms pelėms (atsižvelgiant į C_{max} , > 44 kartus didesnė ekspozicija nei žmogaus, vartojančio gydymą dozę, organizme).

Derinys su trametinibu

Tyrimo su šunimis, kuriems trametinibo ir dabrafenibo derinio buvo skiriama 4 savaites, metu nustatyta toksinio poveikio virškinimo traktui požymių ir užkrūčio liaukos limfodinių ląstelių kiekio sumažėjimas, kai ekspozicija buvo mažesnė, palyginti su šunimis, kurie vartojo tik trametinibo. Vertinant kitus aspektus, toksinio poveikio savybės buvo panašios į nustatytas panašių monoterapijos tyrimų metu.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Manitolis (E421)

Mikrokristalinė celiuliozė (E460)

Krospovidonas (E1202)

Hipromeliozė (E464)

Acesulfamo kalio druska (E950)

Magnio stearatas (E470b)

Dirbtinė uogų skonio medžiaga (maltodekstrinas, propilenglikolis [E1520], dirbtinio skonio medžiagos, trietilo citratas [E1505], benzilo alkoholis [E1519])

Bevandenis koloidinis silicio dioksidas (E551)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai.

6.3 Tinkamumo laikas

Disperguojamoji tabletė

2 metai.

Disperguojamosios tabletės suspensija

Suvaruoti per 30 minučių nuo paruošimo.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šio vaistinio preparato laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Matinis baltos spalvos didelio tankio polietileno (DTPE) buteliukas su polipropileno vaikų sunkiai atidaromu užsukamuoju dangteliu ir silikagelio sausikliu.

Kiekviename buteliuke yra 210 disperguojamųjų tablečių ir dvi 2 g sausiklio pakuotės. Pacientams reikia nurodyti sausiklio pakuotes laikyti buteliuke ir jų nenuryti.

Pakuotėje yra:

- 1 buteliukas (210 disperguojamųjų tablečių) ir 2 dozavimo taurelės.
- 2 buteliukai (420 disperguojamųjų tablečių) ir 2 dozavimo taurelės.

Kiekviena dozavimo taurelė yra 30 ml tūrio ir sugraduota 5 ml padalomis.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Disperguojamųjų tablečių suspensijos paruošimas

- Paskirtą Finlee disperguojamųjų tablečių dozę reikia sudėti į dozavimo taurelę, kurioje yra maždaug 5 ml arba 10 ml negazuoto geriamojo vandens.
- Negazuoto geriamojo vandens kiekis priklauso nuo paskirtų disperguojamųjų tablečių skaičiaus. Jei skiriama nuo 1 iki 4 disperguojamųjų tablečių dozė, reikia naudoti maždaug 5 ml vandens; jei skiriama nuo 5 iki 15 disperguojamųjų tablečių dozė, reikia naudoti maždaug 10 ml vandens.
- Gali prireikti 3 minučių (ar daugiau), kad tabletės visiškai disperguotųsi.
- Gautą turinį reikia švelniai pamaišyti nerūdijančio plieno arbatiniu šaukšteliu ir tuomet nedelsiant suvartoti.
- Suspensiją reikia suvartoti ne vėliau, kaip per 30 minučių po paruošimo (po to, kai tabletės visiškai dispergavosi). Jeigu praėjo daugiau kaip 30 minučių, suspensijos vartoti negalima.
- Suvartojus paruoštą suspensiją, dozavimo taurelėje liks tablečių likučių. Likučius gali būti sunku pamatyti. Į tuščią dozavimo taurelę reikia įpilti maždaug 5 ml negazuoto geriamojo vandens, pamaišyti nerūdijančio plieno arbatiniu šaukšteliu ir tokiu būdu ištirpinti likusias daleles. Reikia suvartoti visą dozavimo taurelės turinį.

Vartojimas naudojant maitinimo zondą arba geriamąjį švirkštą

- Paruošus suspensiją, ją visą iš dozavimo taurelės reikia įtraukti į švirkštą, suderinamą su maitinimo zonda arba skirtą vartojimui per burną.
- Jeigu vaistinio preparato skiriama per maitinimo zondą, prieš vartojimą maitinimo zondą reikia praplauti negazuotu geriamuoju vandeniu, o suspensiją suleisti per maitinimo zondą vadovaujantis gamintojo instrukcijomis ir po vartojimo praplaukite maitinimo vamzdelį negazuotu geriamuoju vandeniu.
- Jeigu vaistinio preparato skiriama geriamojo švirkšto pagalba, šio švirkšto galiuką reikia įvesti į burną, kad galiukas liestų skruosto vidinį paviršių. Lėtai stumiant švirkšto stūmoklį reikia suleisti visą dozę.

Išsamios ir iliustruotos vartojimo instrukcijos pateikiamos pakuotės lapelio pabaigoje skyriuje „Vartojimo instrukcijos“.

Atliekų tvarkymas

Dozavimo taurelę galima naudoti iki 4 mėnesių nuo jos naudojimo pradžios. Po 4 mėnesių dozavimo taurelę galima išmesti su buitinėmis atliekomis.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/23/1767/001-002

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

2023 m. lapkričio 15 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojų, atsakingų už serijų išleidimą, pavadinimai ir adresai

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

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova ulica 57
1000, Ljubljana
Slovėnija

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Vokietija

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

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresai.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Finlee 10 mg disperguojamosios tabletės
dabrafenibum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje disperguojamojoje tabletėje yra toks dabrafenibo mesilato kiekis, kuris atitinka 10 mg dabrafenibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra benzilo alkoholio. **Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.**

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Disperguojamoji tabletė

1 buteliukas su 210 disperguojamųjų tablečių + 2 taurelės
420 (2 buteliukai po 210) disperguojamųjų tablečių + 2 taurelės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną
Prieš nuryjant tabletes reikia disperguoti vandenyje.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Buteliuke yra sausiklis, negalima jo išimti ar valgyti.

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP
Paruošus suvartoti per 30 minučių.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/23/1767/001

1 buteliukas su 210 disperguojamųjų tablečių + 2 taurelės

EU/1/23/1767/002

420 (2 buteliukai po 210 disperguojamųjų tablečių + 2 taurelės)

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Finlee 10 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

BUTELIUKO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Finlee 10 mg disperguojamosios tabletės
dabrafenibum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje disperguojamojoje tabletėje yra toks dabrafenibo mesilato kiekis, kuris atitinka 10 mg dabrafenibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra benzilo alkoholio. **Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.**

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Disperguojamosios tabletės

210 disperguojamųjų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną
Prieš nuryjant tabletes reikia disperguoti vandenyje.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP
Paruošus suvartoti per 30 minučių.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Novartis Europharm Limited

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/23/1767/001

1 buteliukas su 210 disperguojamųjų tablečių + 2 taurelės

EU/1/23/1767/002

420 (2 buteliukai po 210) disperguojamųjų tablečių + 2 taurelės

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Finlee 10 mg disperguojamosios tabletės dabrafenibas (*dabrafenibum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš Jūsų vaikui pradėdant vartoti vaistą, nes jame pateikiama svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jūsų vaikui, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų vaiko).
- Jeigu Jūsų vaikui pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.
- Informacija, pakeikta šiame lapelyje, skirta Jums arba Jūsų vaikui, tačiau lapelyje bus tiesiog parašyta „Jūsų vaikas“.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Finlee ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš duodant Finlee
3. Kaip duodamas Finlee
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Finlee
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Finlee ir kam jis vartojamas

Vaisto Finlee sudėtyje yra veikliosios medžiagos dabrafenibo.

Šis vaistas deriniu su kitu vaistu (trametinibo geriamuoju tirpalu), vartojamas gydyti 1 metų ir vyresnius vaikus, kurie serga galvos smegenų naviku, vadinamu glioma.

Finlee galima vartoti pacientams, sergantiems:

- mažo laipsnio glioma;
- didelio laipsnio glioma, kai anksčiau buvo skirtas bent vienas spindulinio gydymo ir (arba) chemoterapijos (gydymo priešvėžiniais vaistais) kursas.

Finlee skirtas gydyti pacientus, kuriems nustatyta smegenų naviko specifinė geno, vadinamo BRAF, mutacija (pokytis). Dėl šios mutacijos organizmas gamina klaidingus baltymus, kurie savo ruožtu gali sukelti naviko vystymąsi. Prieš pradėdamas gydymą, gydytojas ištirs, ar yra ši mutacija.

Kartu su trametinibu, Finlee veikia šiuos klaidingus baltymus ir sulėtina arba sustabdo naviko vystymąsi. **Taip pat perskaitykite trametinibo geriamojo tirpalo pakuotės lapelį.**

2. Kas žinotina prieš duodant Finlee

Finlee duoti draudžiama

- **jeigu Jūsų vaikui yra alergija** dabrafenibui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju prieš skiriant Finlee. Turite pasakyti gydytojui, jeigu Jūsų vaikui:

- yra **akių sutrikimų**, įskaitant venos, kuria kraujas nuteka iš akies, užsikimšimą (tinklainės venos užakimą) ar akių patinimą, kurį gali sukelti skysčių nutekėjimas (chiorietinopatija);
- yra **širdies sutrikimų**, tokių kaip širdies nepakankamumas ar širdies plakimo sutrikimas;
- yra arba kada nors buvo kokių nors **inkstų sutrikimų**;
- yra arba kada nors buvo kokių nors **kepenų sutrikimų**;
- yra arba kada nors buvo kokių nors **plaučių ar kvėpavimo sutrikimų**, įskaitant pasunkėjusį kvėpavimą, dažnai lydimą sauso kosulio, dusulį ir nuovargį;
- yra arba kada nors buvo kokių nors **virškinimo trakto problemų**, tokių kaip divertikulitas (storosios žarnos maišelio formos išsiplėtimo uždegimas) arba metastazės virškinimo trakte.

Prieš Jūsų vaikui pradėdant vartoti Finlee, gydymo metu ir po jo, gydytojas atliks patikrinimus, kad būtų išvengta komplikacijų.

Odos tyrimas

Finlee gali sukelti odos vėžį. Paprastai šie odos pokyčiai išlieka vietiniai ir gali būti pašalinti chirurginiu būdu, o gydymą Finlee galima tęsti be pertraukų. Gydytojas gali patikrinti Jūsų vaiko odą prieš gydymą ir reguliariai ją tikrinti gydymo metu.

Gydymo metu tikrinkite savo vaiko odą kas mėnesį ir dar bent 6 mėnesius po paskutinės dozės pavartojimo. Jeigu pastebėjote kokių nors Jūsų vaiko odos pokyčių, kaip nauja karpa, odos skausmas ar paraudęs guzas, kuris kraujuoja arba negyja, arba apgamo dydžio ar spalvos pakitimas, apie tai kaip galima greičiau **pasakykite gydytojui**.

Vaikams, jaunesniems nei 1 metų

Finlee poveikis jaunesniems kaip 1 metų vaikams (kūdikiams ir naujagimiams) nežinomas. Todėl Finlee nerekomenduojama vartoti šios amžiaus grupės vaikams.

Pacientams, vyresniems nei 18 metų

Informacijos apie vyresnių kaip 18 metų pacientų, sergančių glioma, gydymą yra nedaug, todėl tolesnis gydymas vaikui pasiekus suaugusiojo amžių turi būti aptartas su gydytoju.

Kiti vaistai ir Finlee

Jeigu Jūsų vaikas vartoja ar neseniai vartojo kitų vaistų, įskaitant be recepto įsigytus vaistus, arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

Kai kurie vaistai gali keisti Finlee poveikį arba gali padidėti tikimybė, kad pasireikš šalutinis poveikis. Be to, Finlee irgi gali keisti kai kurių kitų vaistų poveikį. Tokie vaistai yra:

- vaistai, padedantys apsaugoti nuo pastojimo (*kontraceptikai*), kurių sudėtyje yra hormonų, pavyzdžiui: sudėtinės kontraceptinės tabletės, leidžiamieji vaistai arba pleistrai;
- vaistai, kurie mažina kraujo krešėjimą, pavyzdžiui: varfarinas ir acenokumarolis;
- vaistai, vartojami širdies sutrikimams gydyti, pavyzdžiui: digoksinas;
- vaistai, skirti grybelių sukeltoms infekcinėms ligoms gydyti, pavyzdžiui: itrakonazolas, vorikonazolas ir pozakonazolas;
- vaistai, skirti Kušingo ligai gydyti, pavyzdžiui: ketokonazolas;
- kai kurie vaistai, kaip kalcio kanalų blokatoriai, vartojami padidėjusiam kraujospūdžiui gydyti, pavyzdžiui: diltiazemas, felodipinas, nikardipinas, nifedipinas ar verapamilis;
- vaistai, skirti vėžiui gydyti, pavyzdžiui, kabazitakselis;
- kai kurie vaistai, skirti mažinti riebalų (lipidų) koncentracijas kraujyje, pavyzdžiui, gemfibrozilis;
- kai kurie vaistai, vartojami psichikos sutrikimams gydyti, pavyzdžiui, haloperidolis;
- kai kurie vaistai, vadinami antibiotikais, pavyzdžiui: klaritromicinas, doksiciklinas ir telitromicinas;
- kai kurie vaistai, skirti tuberkuliozei (TB) gydyti, pavyzdžiui, rifampicinas;
- kai kurie vaistai, skirti mažinti cholesterolio koncentracijas, pavyzdžiui: atorvastatinas ir simvastatinas;
- kai kurie imuninę sistemą slopinantys vaistai, pavyzdžiui: ciklosporinas, takrolimuzas ir sirolimuzas;
- kai kurie priešuždegiminiai vaistai, pavyzdžiui: deksametazonas ir metilprednizolonas;
- kai kurie vaistai, skirti ŽIV gydyti, pavyzdžiui: ritonaviras, amprenaviras, indinaviras, darunaviras, delavirdinas, efavirenzas, fosamprenaviras, lopinaviras, nelfinaviras, tipranaviras, sakvinaviras ir atazanaviras;
- kai kurie užmigti padedantys vaistai, pavyzdžiui: diazepamai, midazolamas, zolpidemas;
- kai kurie skausmą malšinantys vaistai, pavyzdžiui: fentanilis ir metadonas;
- vaistai, skirti priepuoliams (epilepsijai) gydyti, pavyzdžiui: fenitoinas, fenobarbitalis, primidonas, valpro rūgštis arba karbamazepinas;
- vaistai, žinomi, kaip antidepresantai, pavyzdžiui: nefazodonas ir augaliniai jonažolių (*Hypericum perforatum*) vaistai.

Jeigu Jūsų vaikas vartoja kurių nors iš šių vaistų (arba dėl to nesate tikri), apie tai **pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui**. Gydytojas gali nuspręsti pakeisti dozę.

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

Nėštumas

- Jeigu Jūsų dukra yra nėščia, arba manote, kad galbūt Jūsų dukra yra nėščia, tai prieš vartojant šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba slaugytoju. Finlee gali pakenkti vaisiui.
- Jeigu Jūsų duktė pastojo vartodama šį vaistą, apie tai nedelsiant pasakykite gydytojui.

Žindymo laikotarpis

Nežinoma, ar Finlee išsiskiria į motinos pieną. Jeigu Jūsų duktė žindo arba planuoja žindyti kūdikį, apie tai turite pasakyti gydytojui. Jūs, Jūsų duktė ir gydytojas turėsite nuspręsti dėl Finlee vartojimo ar žindymo.

Vaisingumas

Finlee gali sumažinti spermatozoidų kiekį ir, nutraukus gydymą Finlee, spermatozoidų kiekis gali nepasiekti normalaus lygmens.

Vartojant Finlee kartu su trametinibo geriamuoju tirpalu: Trametinibas gali pakenkti tiek vyrų, tiek moterų vaisingumui.

Prieš pradėdami gydymą Finlee aptarkite su gydytoju, kaip galima pagerinti Jūsų vaiko galimybes ateityje susilaukti vaikų.

Kontracepcija

- Jeigu Jūsų dukra yra vaisinga moteris, ji turi naudoti veiksmingas apsisaugojimo nuo nėštumo (kontraceptines) priemones Finlee derinio su trametinibo geriamuoju tirpalu vartojimo metu ir dar bent 16 savaičių po paskutiniosios Finlee ir trametinibo derinio dozės pavartojimo.
- Kontraceptikai, kurių sudėtyje yra hormonų (pvz., sudėtinės kontraceptinės tabletės, injekciniai vaistai arba pleistrai), gali būti neveiksmingi vartojant Finlee derinio su trametinibo geriamuoju tirpalu. Norint išvengti nėštumo rizikos šio vaistų derinio vartojimo metu, reikia naudoti alternatyvų veiksmingą kontracepcijos metodą. Patarimo kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Finlee gali sukelti šalutinį poveikį, kuris gali paveikti Jūsų vaiko gebėjimą vairuoti, važinėti dviračiu/paspartuku, valdyti mechanizmus arba dalyvauti kitoje veikloje, kuriai reikia budrumo. Sutrikus Jūsų vaiko regėjimui arba jeigu jis jaučia nuovargį ar silpnumą, arba jam trūksta jėgų (energijos), jis turi vengti dalyvauti tokioje veikloje.

Šio poveikio aprašymą galite perskaityti 4 skyriuje. Norėdami sužinoti daugiau rekomendacijų, perskaitykite visą šiame lapelyje pateikiamą informaciją.

Jeigu dėl ko nors abejojate, tai aptarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju. Jūsų vaiko gebėjimą dalyvauti tokioje veikloje taip pat gali veikti ir Jūsų vaiko liga, simptomai ar gydymo aplinkybės.

Finlee sudėtyje yra kalio

Šio vaisto didžiausioje paros dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (39 mg) kalio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

Finlee sudėtyje yra benzilo alkoholio

Kiekvienoje šio vaisto disperguojamojoje tabletėje yra mažiau kaip 0,00078 mg benzilo alkoholio.

Benzilo alkoholis gali sukelti alerginių reakcijų.

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, jeigu Jūsų dukra yra nėščia arba žindo kūdikį, kadangi didelis benzilo alkoholio kiekis gali kauptis Jūsų vaiko organizme ir sukelti šalutinį poveikį (vadinamąją metabolinę acidozę).

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, jeigu Jūsų vaikas serga kepenų arba inkstų ligomis, kadangi didelis benzilo alkoholio kiekis gali kauptis Jūsų vaiko organizme ir sukelti šalutinį poveikį (vadinamąją metabolinę acidozę).

3. Kaip duodamas Finlee

Visada duokite šio vaisto savo vaikui tiksliai, kaip nurodė gydytojas, vaistininkas arba slaugytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

Kokią dozę reikia duoti?

Gydytojas nuspręs, kokią tinkamą Finlee dozę paskirti Jūsų vaikui, remdamasis Jūsų vaiko kūno svoriu.

Gydytojas gali nuspręsti, kad Jūsų vaikas turi vartoti mažesnę dozę, jeigu jam pasireiškia šalutinis poveikis.

Kaip duoti vaisto?

Išsami informacija apie tai, kaip paruošti ir duoti vartojimui disperguojamųjų tablečių tirpalo, pateikiama šio lapelio pabaigoje esančiose Vartojimo instrukcijose.

- Duokite **Finlee du kartus per parą**. Finlee duodant kasdien tuo pačiu metu, lengviau prisiminsite, kada turite duoti vaisto. Kiekvieną Finlee dozę duokite kas maždaug 12 valandų. Trametinibo geriamasis tirpalas vartojamas tik vieną kartą per parą. Trametinibo geriamojo tirpalo duokite **arba** kartu su rytine doze, **arba** kartu su vakarine Finlee doze.
- Finlee duokite nevalgius, likus ne mažiau kaip vienai valandai iki valgio arba praėjus bent dviem valandoms po valgio, tai reiškia, kad:
 - išgėręs Finlee, Jūsų vaikas turės palaukti **ne trumpiau kaip 1 valandą**, kol galės valgyti, arba
 - pavalgęs, turės palaukti **ne trumpiau kaip 2 valandas**, kol galės vartoti Finlee;
 - prireikus vaiką galima pažindyti ir (arba) duoti kūdikių mišinių.

Ką daryti, jei davėte per didelę Finlee dozę?

Jeigu davėte per didelę Finlee dozę, **kreipkitės patarimo į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją**. Jeigu įmanoma, parodykite jiems Finlee pakuotę ir šį pakuotės lapelį.

Pamiršus duoti Finlee

Jeigu vėluojate duoti vaisto dozę mažiau kaip 6 valandas, duokite ją iš karto prisiminę.

Jeigu vėluojate duoti vaisto dozę 6 valandas arba daugiau, šią dozę praleiskite, o kitą dozę duokite įprastu laiku ir Finlee duokite reguliariai įprastu laiku.

Negalima duoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Jeigu pavartojęs Finlee Jūsų vaikas vemia

Jeigu Jūsų vaikas, pavartojęs Finlee vemia, negalima duoti papildomos dozės, kol neateis laikas vartoti kitą dozę įprastu laiku.

Nustojus duoti Finlee

Duokite Finlee visą gydytojo rekomenduotą laikotarpį. Nenutraukite vaisto vartojimo prieš tai nepasitarę su gydytoju.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Nustokite duoti šio vaisto ir kreipkitės skubios medicininės pagalbos, jei Jūsų vaikui pasireiškia bet kuris iš žemiau išvardytų simptomų:

- atkosėjimas kraujo krešuliais, šlapinimasis krauju, vėmimas turiniu, kuriame yra kraujo, arba į kavos tirščius panašiu turiniu, raudonos arba juodos išmatos, panašios į degutą. Tai gali būti kraujavimo požymiai;
- karščiavimas (kūno temperatūra yra 38 °C arba didesnė);
- krūtinės skausmas arba dusulys, kartais lydymas karščiavimo ar kosulio. Tai gali būti pneumonito ar plaučių uždegimo (intersticinės plaučių ligos) požymiai;
- neaiškus matymas, regėjimo sutrikimas ar kiti regėjimo pokyčiai. Tai gali būti tinklainės atsiskyrimo požymiai;
- akies paraudimas, akies skausmas, padidėjęs jautrumas šviesai. Tai gali būti uveito požymiai;
- nepaaiškinamas raumenų skausmas, raumenų mėšlungis arba raumenų silpnumas, patamsėjęs šlapimas. Tai gali būti rbdomiolizės požymiai;
- stiprus pilvo skausmas. Tai gali būti pankreatito požymis;
- karščiavimas, padidėję limfmazgiai, kraujosruvos ar odos išbėrimas. Tai gali būti ligos, dėl kurios imuninė sistema gamina per daug su infekcijomis kovojančių ląstelių, galinčių sukelti įvairius simptomus (vadinamos hemofagocitine limfohistiocitoze), požymis;
- apvalios arba taikinio formos rausvos dėmės ant liemens, viduryje su pūslelėmis arba be jų, odos lupimasis, burnos, gerklės, nosies, genitalijų ir akių opos. Tai gali būti rimtų odos išbėrimų, kurie gali būti pavojingi gyvybei, požymiai, o prieš juos gali pasireikšti karščiavimas ir į gripą panašūs simptomai (Stivenso–Džonsono sindromas), plačiai paplitęs išbėrimas, karščiavimas, padidėję limfmazgiai (*DRESS*).

Kiti galimi šalutiniai reiškiniai

Labai dažnas (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- galvos skausmas;
- svaigulys;
- kosulys;
- viduriavimas, pykinimas, vėmimas, vidurių užkietėjimas, pilvo skausmas;
- odos sutrikimai, pvz., išbėrimas, į spuogus panašus išbėrimas, sausa ar niežtinti oda, paraudusi oda;
- nagų guolio infekcija;
- rankų, kojų ar sąnarių skausmas;
- energijos stoka arba silpnumo ar nuovargio pojūtis;
- padidėjęs kūno svoris;
- kepenų fermentų kiekio padidėjimą rodantys kraujo tyrimų rodmenys;
- sumažėjęs baltųjų kraujo ląstelių skaičius (neutropenija, leukopenija);
- sumažėjęs raudonųjų kraujo ląstelių skaičius (anemija).

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- viršutinių kvėpavimo takų infekcijos su tokiais simptomais kaip gerklės (ryklės) skausmas ir nosies užgulimas (nazofaringitas);
- dažnas šlapinimasis su skausmo ar deginimo pojūčiu (šlapimo takų infekcija);
- odos pokyčiai, įskaitant odos infekciją (celiulitą), odos plaukų folikulų uždegimas, uždegimo apimta besilupanti oda (generalizuotas eksfoliacinis dermatitas), į karpas panašios išaugos (odos papiloma), išorinio odos sluoksnio sustorėjimas (hiperkeratozė);
- sumažėjęs apetitas;
- sumažėjęs kraujospūdis (hipotenzija);
- padidėjęs kraujospūdis (hipertenzija);
- dusulys;
- burnos ertmės skausmas ar burnos opos, gleivinės uždegimas;
- poodinio riebalinio audinio uždegimas (panikulitas);
- neįprastas plaukų slinkimas arba retėjimas;
- paraudusios skausmingos plaštakos ir pėdos (rankų ir pėdų sindromas);
- raumenų spazmai;
- šaltkrėtis;
- alerginė reakcija (padidėjusio jautrumo reakcija);
- dehidracija;
- regėjimo sutrikimas, įskaitant neryškų matymą;
- sumažėjęs širdies susitraukimų dažnis (bradikardija);
- nuovargis, diskomfortas krūtinėje, galvos svaigimas, smarkus širdies plakimas (sumažėjusi išstūmimo frakcija);
- audinių patinimas (edema);
- raumenų skausmas (mialgija);
- nuovargis, šaltkrėtis, gerklės (ryklės), sąnarių ar raumenų skausmas (į gripą panaši liga);
- pakitę tyrimų rodmenys, susiję su kreatinkinazės (daugiausia širdyje, galvos smegenyse ir skeleto raumenyse aptinkamo fermento) aktyvumo padidėjimu;
- padidėjęs cukraus kiekis kraujyje;
- sumažėję natrio kiekis arba fosfatų kiekis kraujyje;
- sumažėjęs trombocitų (ląstelių, kurios padeda kraujui krešėti) kiekis.

Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)

- žarnyno uždegimas (kolitas);
- skeldėjanti oda;
- naktinis prakaitavimas;
- per didelis prakaitavimas.

Be anksčiau nurodyto šalutinio poveikio, toliau išvardytų šalutinių reiškinių iki šiol buvo nustatyta tik suaugusiems pacientams, tačiau jų gali pasireikšti ir vaikams:

- burnos sausmė;
- padidėjęs odos jautrumas saulės šviesai;
- inkstų uždegimas;
- gerybinis odos navikas (akrochordonas);
- uždegiminė liga, daugiausia pažeidžianti odą, plaučius, akis ir limfmazgius (sarkoidozė);
- inkstų uždegimas;
- skrandžio ar žarnyno prakiurimas (perforacija);
- širdies raumens uždegimas, kuris gali sukelti dusulį, karščiavimą, smarkų širdies plakimą ir krūtinės skausmą.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu Jūsų vaikui pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Finlee

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant buteliuko etiketės ir išorinės dėžutės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos. Suvartokite tirpalą ne vėliau kaip per 30 minučių po to, kai tabletės ištirps.

Šio vaisto laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Finlee sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra dabrafenibas. Kiekvienoje disperguojamojoje tabletėje yra toks dabrafenibo mesilato kiekis, kuris atitinka 10 mg dabrafenibo.
- Pagalbinės medžiagos yra: manitolis (E 421), mikrokristalinė celiuliozė (E 460), krospovidonas (E1202), hipromeliozė (E464), acesulfamo kalio druska (E950) (žr. 2 skyrių), magnio stearatas (E470b), dirbtinė uogų skonio medžiaga (maltodekstrinas, propilenglikolis [E1520], dirbtinio skonio medžiagos, trietilo citratas [E1505], benzilo alkoholis [E1519] [žr. 2 skyrių]) ir bevandenis koloidinis silicio dioksidas (E551).

Finlee išvaizda ir kiekis pakuotėje

Finlee 10 mg disperguojamosios tabletės yra baltos ar gelsvos spalvos, apvalios, 6 mm skersmens tabletės, kurių vienoje pusėje įspausta „D“, o kitoje pusėje – „NVR“.

Buteliukai yra baltos spalvos plastikiniai su užsukamuoju plastikiniu dangteliu.

Buteliukuose taip pat yra silikagelio sausiklio mažuose cilindro formos paketėliuose. Sausiklį būtina laikyti buteliuke, jo draudžiama valgyti.

Finlee 10 mg disperguojamosios tabletės tiekiamos pakuotėse, kuriose yra 1 arba 2 buteliukai (210 arba 420 disperguojamųjų tablečių) ir 2 dozavimo taurelės.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC

Verovškova ulica 57
1000, Ljubljana
Slovėnija

Novartis Pharma GmbH

Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Vokietija

Novartis Farmacéutica S.A.

Gran Via de les Corts Catalanes 764
08013 Barcelona
Ispanija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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)

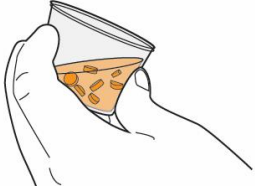
Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

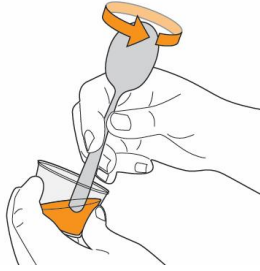

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

VARTOJIMO INSTRUKCIJOS

A SKYRIUS INSTRUKCIJOS, KAIP VARTOTI VAISTO IŠ DOZAVIMO TAURELĖS	
<p>Prieš duodami Finlee, tabletes turite ištirpinti vandenyje. Norėdami ištirpinti tabletes, sumaišykite jas su vandeniu, laikydamiesi toliau pateiktų instrukcijų.</p> <p>Jeigu Finlee tirpalo pateko ant odos, ją gerai nuplaukite muilu ir vandeniu.</p> <p>Jeigu Finlee tirpalo pateko į Jūsų akis, jas gerai praplaukite šaltu vandeniu.</p> <p>Išliejus vaisto, laikykitės „IŠLIETO VAISTO VALYMAS“ skyriuje pateiktų nurodymų.</p>	
1	
<p>Prieš duodami Finlee nusiplaukite ir nusauskite rankas.</p>	
2	
<p>Į dozavimo taurelę įpilkite negazuoto geriamojo vandens:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Apie 5 ml nuo 1 iki 4 tablečių ○ Apie 10 ml nuo 5 iki 15 tablečių 	
3	
<p>Atidarykite nuo vaikų apsaugotą dangtelį spausdami žemyn ir sukdami prieš laikrodžio rodyklę.</p>	
4	
<p>Į ranką paimkite paskirtą skaičių tablečių ir įdėkite jas į uždarymo dangtelį.</p> <p>Buteliuke yra 2 plastikinės talpyklės su silikagelio sausikliu, kuris užtikrina, jog disperguojamosios tabletės išliks sausos.</p> <p>Įdėkite talpykles atgal į buteliuką, jei jie iškristų.</p> <p>Talpyklių neišmeskite.</p> <p>Uždarykite buteliuką dangteliu. Uždarytą buteliuką laikykite išorinėje dėžutėje vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.</p>	

<p>5</p> <p>Šiek tiek pakreipkite dozavimo taurelę ir švelniai maišykite nerūdijančio pieno arbatinio šaukštelio koteliu, kol tabletės visiškai ištirps (tai gali užtrukti 3 minutes ar ilgiau). Paruoštas tirpalas bus drumstai baltas.</p> <p>Tirpalą suvartokite ne vėliau kaip per 30 minučių nuo tablečių ištirpinimo.</p>	
<p>6</p> <p>Įsitikinkite, kad Jūsų vaikas išgėrė visą tirpalą iš dozavimo taurelės.</p>	
<p>7</p> <p>Į tuščią dozavimo taurelę įpilkite maždaug 5 ml negazuoto geriamo vandens ir pamaišykite nerūdijančio pieno arbatinio šaukštelio koteliu (dozavimo taurelės viduje bus tabletės likučiai, kuriuos gali būti sunku pamatyti).</p>	
<p>8</p> <p>Įsitikinkite, kad Jūsų vaikas taip pat išgertų visą šį tirpalą iš dozavimo taurelės.</p>	
<p>9</p> <p>Jeigu paskirta nuo 5 iki 15 tablečių: 7-9 veiksmus pakartokite.</p>	
<p>10</p> <p>Valymo instrukcijos pateiktos „C SKYRIUJE“.</p>	

B SKYRIUS VARTOJIMAS PER GERIAMĄJĮ ŠVIRKŠTĄ ARBA MAITINIMO ZONDĄ

Mažiausias maitinimo zondo dydis:

Jūsų dozė	Mažiausias dydis
Nuo 1 iki 3 tablečių	10 prancūziškosios skalės dydis
Nuo 4 iki 15 tablečių	12 prancūziškosios skalės dydis

1

Atlikite „A SKYRIUJE“ nurodytus 1-5 veiksmus, kad ištirpintumėte tabletes, tuomet pereikite prie šio skyriaus 2 veiksmo.

2

Įtraukite visą paruoštą tirpalą iš dozavimo taurelės į švirkštą, suderinamą su maitinimo zonu arba skirtą vartojimui per burną.

3a

Vartojimas geriamojo švirkšto pagalba: geriamojo švirkšto galiuką reikia įvesti į burną, kad galiukas liestų skruosto vidinį paviršių.

Lėtai stumiant švirkšto stūmoklį reikia suleisti visą dozę.

ĮSPĖJIMAS: Finlee leidžiant tiesiai į gerklę arba stūmoklį stumiant per greitai, galima užspingti.



3b

Vartojimas maitinimo zondo pagalba: tirpalą suleiskite per maitinimo zondą vadovaujantis zondo gamintojo instrukcijomis.

4

Į tuščią dozavimo taurelę įpilkite maždaug 5 ml negazuoto geriamojo vandens ir pamaišykite nerūdijančio plieno arbatinio šaukštelio koteliu, kad tablečių likučiai pakiltų (taurelės viduje bus tabletės likučių, kuriuos gali būti sunku įžiūrėti).

5

Įtraukite visą tirpalą iš dozavimo taurelės į švirkštą, suderinamą su maitinimo zonu arba skirtą vartojimui per burną.

6	Suleiskite tirpalą per maitinimo zondą arba į burną, kad galiukas liestų skruosto vidinį paviršių.
7	4-7 veiksmus pakartokite iš viso 3 kartus, kad būtų suvartota visa vaisto dozė.
8	Valymo instrukcijos pateiktos „C SKYRIUJE“.

C SKYRIUS VALYMAS

Dozavimo taurelė

- Dozavimo taurelę praskalaukite vandeniu iškart po vaisto vartojimo. Nenaudokite karšto vandens, nes dozavimo taurelė gali deformuotis.
- Vandens likučius išpurtykite, tuomet nusauskite švari popieriniu rankšluosčiu.
- Dozavimo taurelę visada laikykite atskirai nuo kitų indų, kad apsaugotumėte nuo užteršimo.
- Jei abi dozavimo taurelės susitepa ir jų negalima išplauti tik vandeniu, dėl naujos dozavimo taurelės kreipkitės į vaistininką.

Arbatinis šaukštelis

- Arbatinį šaukštelį išplaukite rankomis šiltu, muiluotu vandeniu arba galite plauti indaplovėje.

Geriamasis švirkštas

Panaudotą geriamąjį švirkštą reikia valyti taip:

1. Pripilkite stiklinę šilto, muiluoto vandens.
2. Įdėkite geriamąjį švirkštą į stiklinę su šiltu vandeniu.
3. 4-5 kartus įtraukite vandenį į geriamąjį švirkštą ir jį išstumkite.
4. Atskirkite stūmoklį nuo švirkšto cilindro.
5. Praskalaukite stiklinę, stūmoklį ir cilindrą šiltu tekančiu vandeniu.
6. Palikite stūmoklį ir cilindrą ant sauso paviršiaus, kad nudžiūtų iki kito naudojimo.

Dozavimo taurelę galima naudoti iki 4 mėnesių nuo jos naudojimo pradžios. Po 4 mėnesių dozavimo taurelę išmeskite su buitinėmis atliekomis.

IŠPILTO TIRPALO VALYMAS

Jeigu išpylėte kiek nors Finlee tirpalo, atlikite šiuos veiksmus:

1. Užsimaukite plastikines pirštines.
2. Sugerkite visą tirpalą naudodami absorbuojančiąsias medžiagas, pavyzdžiui, popierinius rankšluosčius, suvilgytus vandens ir buitinio dezinfektanto mišiniu.
3. Paviršių valykite nauja suvilgyta absorbuojančiąja medžiaga bent 3 kartus, kol paviršius bus visiškai švarus.
4. Nusausinkite paviršių popieriniu rankšluosčiu.
5. Maišą išmeskite vadovaudamiesi vietiniais reikalavimais. Kaip išmesti plastikinius maišus, klauskite vaistininko.
6. Kaip išmesti plastikinį maišelį, klauskite vaistininko.
7. Gerai nusiplaukite rankas muilu ir vandeniu.