I PIELIKUMS

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Finlee 10 mg disperģējamās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra disperģējamā tablete satur dabrafeniba mesilātu, kas atbilst 10 mg dabrafeniba (*dabrafenibum*).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra disperģējamā tablete satur <0,00078 mg benzilspirta.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Disperģējamā tablete.

Balta līdz dzeltenīga, apaļa, abpusēji izliekta 6 mm tablete ar iespiestu "D" vienā pusē un "NVR" otrā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Zemas pakāpes glioma

Finlee kombinācijā ar trametinibu ir paredzēts pediatrisko pacientu (no 1 gada vecuma) ar zemas pakāpes gliomu (LGG) ar BRAF V600E mutāciju ārstēšanai, kuriem nepieciešama sistēmiska terapija.

Augstas pakāpes glioma

Finlee kombinācijā ar trametinibu ir paredzēts pediatrisko pacientu (no 1 gada vecuma) ar augstas pakāpes gliomu (HGG) ar BRAF V600E mutāciju ārstēšanai, kuri iepriekš saņēmuši vismaz vienu staru terapiju un/vai ķīmijterapiju.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana ar Finlee jāuzsāk un jāuzrauga kvalificētam ārstam, kuram ir pieredze pretvēža līdzekļu lietošanā.

Pirms Finlee lietošanas pacientam ir jāapstiprina BRAF V600E mutācija, izmantojot CE marķētu *in vitro* diagnostikas (IVD) medicīnisku ierīci, kas paredzēta atbilstošam mērķim. Ja CE marķēta IVD nav pieejama, BRAF V600E jāapstiprina ar alternatīvu validētu testu.

Finlee lieto kombinācijā ar trametiniba pulveri iekšķīgi lietojama šķīduma pagatavošanai. Informāciju par trametiniba pulvera iekšķīgi lietojama šķīduma pagatavošanai devām skatīt zāļu aprakstā (ZA).

Finlee nedrīkst aizstāt ar citām dabrafeniba zāļu formām, jo bioekvivalence nav pierādīta (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Devas

Ieteicamo Finlee devu divas reizes dienā nosaka pēc ķermeņa masas (1. tabula).

1. tabula. Dozēšanas shēma pēc ķermeņa masas

Ķermeņa masa*	**Ieteicamā deva (mg dabrafeniba) divas reizes dienā**	**Ieteicamā deva (10 mg tablešu skaits) divas reizes dienā**
No 8 līdz 9 kg	20 mg	2
No 10 līdz 13 kg	30 mg	3
No 14 līdz 17 kg	40 mg	4
No 18 līdz 21 kg	50 mg	5
No 22 līdz 25 kg	60 mg	6
No 26 līdz 29 kg	70 mg	7
No 30 līdz 33 kg	80 mg	8
No 34 līdz 37 kg	90 mg	9
No 38 līdz 41 kg	100 mg	10
No 42 līdz 45 kg	110 mg	11
No 46 līdz 50 kg	130 mg	13
≥51 kg	150 mg	15
*Ja nepieciešams, noapaļo ķermeņa masu līdz tuvākajam kg. Ieteicamā deva pacientiem, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 8 kg, nav noteikta. Ieteikumus par trametiniba lietošanu kombinācijā ar Finlee, lūdzam skatīt trametiniba pulvera iekšķīgi lietojama šķīduma pagatavošanai ZA, "Devas" un "Lietošanas veids".		

Ārstēšanas ilgums
Ārstēšana ar Finlee jāturpina līdz slimības progresēšanai vai līdz rodas nepieņemama toksicitāte. Dati par pacientiem ar gliomu, kuri ir vecāki par 18 gadiem, ir ierobežoti, tāpēc ārstēšana pieaugušiem pacientiem jāturpina, pamatojoties uz ārsta izvērtēto ieguvumu un risku konkrētajam pacientam.

Izlaistas vai atliktas devas
Ja Finlee deva ir izlaista, to drīkst lietot tikai tad, ja līdz nākamajai plānotajai devai ir vairāk nekā 6 stundas. Ja pēc Finlee lietošanas rodas vemšana, papildu devu nedrīkst lietot, un nākamā deva jālieto nākamajā plānotajā laikā.

Devas pielāgošana
Nevēlamo blakusparādību kontrolei var būt nepieciešama devas samazināšana, ārstēšanas pārtraukšana uz laiku vai pilnīgi (skatīt 2. un 3. tabulu).

Ja rodas ar ārstēšanu saistīta toksicitāte, dabrafeniba un trametiniba deva jāsamazina vienlaicīgi vai lietošana jāpārtrauc uz laiku vai pilnīgi. Izņēmumi, kad ir nepieciešamas devas izmaiņas tikai vienam no šiem abiem terapijas virzieniem, ir sīkāk aprakstīti turpmāk saistībā ar uveītu, ar RAS mutāciju pozitīviem ne-ādas ļaundabīgiem audzējiem (galvenokārt saistītu ar dabrafeniba lietošanu), kreisā kambara izsviedes frakcijas (KKIF) samazināšanos, tīklenes vēnas oklūziju (TVO), tīklenes pigmenta epitēlija atslāņošanos (TPEA) un intersticiālu plaušu slimību (IPS)/pneimonītu (galvenokārt saistītu ar trametiniba lietošanu).

Ādas ļaundabīgo audzēju blakusparādību gadījumā devas pielāgošana vai zāļu lietošanas pārtraukšana nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu).

2. tabula. Devas pielāgošanas grafiks, pamatojoties uz jebkādu nevēlamo blakusparādību (NBP) pakāpi (izņemot drudzi)

Pakāpe (CTCAE)*	**Ieteicamā dabrafeniba devas pielāgošana**
1. pakāpe vai 2. pakāpe (panesama)	Turpināt ārstēšanu un novērot atbilstoši klīniskajām indikācijām.
2. pakāpe (nepanesama) vai 3. pakāpe	Pārtraukt ārstēšanu, līdz sasniegta 0.–1. toksicitātes pakāpe; atsākot terapiju, pazemināt devu par vienu līmeni. Norādījumus par devas līmeni skatīt 3. tabulā.
4. pakāpe	Pilnīgi pārtraukt ārstēšanu vai pārtraukt, līdz sasniegta 0.–1. toksicitātes pakāpe; atsākot terapiju, pazemināt devu par vienu līmeni. Norādījumus par devas līmeni skatīt 3. tabulā.
*Klīnisko nevēlamo blakusparādību intensitāte, klasificējot pēc Vispārējiem nevēlamo blakusparādību terminoloģijas kritērijiem (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE)	

3. tabula. Ieteicamie devu līmeņu pazeminājumi blakusparādību gadījumā

Ķermeņa masa	**Ieteicamā deva (mg dabrafeniba) divas reizes dienā**	**Samazinātā deva (10 mg tablešu skaits) divas reizes dienā**		
		Pirmais samazināšanas līmenis	**Otrais samazināšanas līmenis**	**Trešais samazināšanas līmenis**
No 8 līdz 9 kg	20 mg	1	N/A	N/A
No 10 līdz 13 kg	30 mg	2	1	N/A
No 14 līdz 17 kg	40 mg	3	2	1
No 18 līdz 21 kg	50 mg	3	2	1
No 22 līdz 25 kg	60 mg	4	3	2
No 26 līdz 29 kg	70 mg	5	4	2
No 30 līdz 33 kg	80 mg	5	4	3
No 34 līdz 37 kg	90 mg	6	5	3
No 38 līdz 41 kg	100 mg	7	5	3
No 42 līdz 45 kg	110 mg	7	6	4
No 46 līdz 50 kg	130 mg	9	7	4
≥51 kg	150 mg	10	8	5
N/A=nav piemērojams Ja nav panesama 10 mg deva divas reizes dienā vai maksimāli 3 devas samazināšanas, pilnīgi pārtraukt Finlee lietošanu.				

Ja personas nevēlamās blakusparādības tiek efektīvi kontrolētas, var apsvērt devas atkārtotu kāpināšanu ar tādiem pašiem dozēšanas soļiem kā devas samazināšanas gadījumā. Dabrafeniba deva nedrīkst pārsniegt 1. tabulā norādīto devu.

Devas pielāgošana atsevišķu blakusparādību gadījumā

Drudzis

Ja pacienta temperatūra ir ≥38 °C, dabrafeniba un trametiniba terapija uz laiku jāpārtrauc. Atkārtošanās gadījumā terapiju var uz laiku pārtraukt arī pie pirmajiem drudža simptomiem. Jāuzsāk ārstēšana ar pretdrudža līdzekļiem, piemēram, ibuprofēnu vai acetaminofēnu/paracetamolu. Perorālo kortikosteroīdu lietošana jāapsver gadījumos, kad pretdrudža līdzekļu iedarbība ir nepietiekama. Pacienti jānovērtē, vai nerodas infekcijas pazīmes un simptomi un, ja nepieciešams, jāārstē saskaņā ar vietējo praksi (skatīt 4.4. apakšpunktu). Terapija jāatsāk, ja pacientam vismaz 24 stundas nav simptomu, vai nu (1) ar tādu pašu devas līmeni, vai arī (2) par vienu devas līmeni jāsamazina, ja drudzis atkārtojas un/vai pievienojas citi smagi simptomi, tai skaitā dehidratācija, hipotensija vai nieru mazspēja.

Devas pielāgošanas izņēmumi (ja devu samazina tikai vienai no abām terapijām) atsevišķu blakusparādību gadījumā

Uveīts

Devu izmaiņas uveīta gadījumā nav nepieciešamas tik ilgi, kamēr acu iekaisumu var kontrolēt ar efektīvu lokālu terapiju. Ja uveīta gadījumā nav atbildes reakcijas uz lokālu acu terapiju, jāpārtrauc dabrafeniba lietošana līdz acu iekaisuma simptomu izzušanai un pēc tam jāatsāk dabrafeniba lietošana, to samazinot devu par vienu līmeni. Lietojot kombinācijā ar dabrafenibu, trametiniba deva nav jāpielāgo (skatīt 4.4. apakšpunktu).

RAS mutāciju pozitīvi ne-ādas ļaundabīgi audzēji

Pirms turpināt ārstēšanu ar dabrafenibu pacientiem, kuriem ir ne-ādas ļaundabīgi audzēji ar RAS mutāciju, jāapsver ieguvumi un riski. Lietojot kombinācijā ar dabrafenibu, trametiniba deva nav jāpielāgo (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Kreisā kambara izsviedes frakcijas (KKIF) samazināšanās/kreisā kambara disfunkcija

Ja rodas absolūtā KKIF samazināšanās par >10% salīdzinājumā ar sākotnējiem rādītājiem, un izsviedes frakcija ir mazāka par iestādē noteikto normas apakšējo robežu (NAR), lūdzam skatīt trametiniba pulvera iekšķīgi lietojama šķīduma pagatavošanai ZA (4.2. apakšpunktu). Lietojot kombinācijā ar trametinibu, dabrafeniba deva nav jāpielāgo (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Tīklenes vēnas oklūzija (TVO) un tīklenes pigmenta epitēlija atslāņošanās (TPEA)

Ja pacienti jebkurā brīdī trametiniba un dabrafeniba kombinētās terapijas laikā ziņo par jauniem redzes traucējumiem, piemēram, samazinātu centrālo redzi, neskaidru redzi vai redzes zudumu, lūdzam skatīt trametiniba devas pielāgošanas norādījumus trametiniba pulvera iekšķīgi lietojama šķīduma pagatavošanai ZA (4.2. apakšpunktu). Dabrafeniba deva nav jāpielāgo, ja to lieto kopā ar trametinibu apstiprinātos TVO un TPEA gadījumos.

Intersticiāla plaušu slimība (IPS)/pneimonīts

Pacientiem, kuri ārstēti ar dabrafenibu kombinācijā ar trametinibu, un par kuriem ir aizdomas, ka varētu būt IPS vai pneimonīts, tai skaitā pacientiem, kuriem ir jauni vai progresējoši pulmonāli simptomi un atrade, tai skaitā klepus, aizdusa, hipoksija, izsvīdums pleirā vai infiltrāti, līdz klīnisko izmeklējumu rezultātu noskaidrošanai, lūdzam skatīt trametiniba devas pielāgošanas norādījumus trametiniba pulvera iekšķīgi lietojama šķīduma pagatavošanai ZA (4.2. apakšpunktu). Trametinibu lietojot kombinācijā ar dabrafenibu, dabrafeniba deva nav jāpielāgo IPS vai pneimonīta gadījumā.

Īpašas pacientu grupas

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama. Klīniskie dati par pacientiem ar vidēji smagiem un smagiem aknu darbības traucējumiem nav pieejami, un iespējamo nepieciešamību pēc devas pielāgošanas nevar noteikt (skatīt 5.2. apakšpunktu). Metabolisms aknās un izdalīšanās ar žulti ir primārais dabrafeniba un tā metabolītu eliminācijas ceļš, un pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem var būt pastiprināta šo zāļu iedarbība. Pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem dabrafenibs jālieto piesardzīgi.

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama. Klīniskie dati par pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem nav pieejami, un iespējamo nepieciešamību pēc devas pielāgošanas nevar noteikt (skatīt 5.2. apakšpunktu). Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem dabrafenibs jālieto piesardzīgi.

Pediatriskā populācija

Dabrafeniba un trametiniba kombinētās terapijas drošums un efektivitāte bērniem līdz 1 gada vecumam nav pierādīta. Dati nav pieejami. Pētījumos ar jauniem dzīvniekiem ir novērota dabrafeniba ietekme, kāda nebija novērota pieaugušiem dzīvniekiem (skatīt 5.3. apakšpunktu). Ilgtermiņa drošuma dati par pediatriskiem pacientiem pašlaik ir ierobežoti.

Lietošanas veids

Finlee paredzētas iekšķīgai lietošanai.

Finlee jālieto tukšā dūšā, vismaz vienu stundu pirms vai divas stundas pēc ēšanas (skatīt 5.2. apakšpunktu). Barošanu ar krūti un/vai zīdaiņu maisījumu var dot pēc pieprasījuma, ja pacients nespēj panest badošanās stāvokli.

Finlee devu ieteicams lietot katru dienu vienā un tajā pašā laikā, starp devām ievērojot aptuveni 12 stundu intervālu. Trametiniba deva jālieto vienu reizi dienā vienā un tajā pašā laikā vienlaikus ar Finlee rīta devu vai vakara devu.

Ja pacients nespēj norīt un viņam ir nazogastrālā zonde, Finlee tablešu suspensiju var ievadīt caur zondi.

Norādījumi par sagatavošanu un ievadīšanu ir sniegti 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Finlee ir paredzētas lietošanai kombinācijā ar trametiniba pulveri iekšķīgi lietojama šķīduma pagatavošanai, jo ir ierobežoti dati par dabrafeniba monoterapijas un trametiniba monoterapijas efektivitāti BRAF V600 mutācijas pozitīvas gliomas gadījumā. Pirms ārstēšanas uzsākšanas jāiepazīstas ar trametiniba pulvera iekšķīgi lietojama šķīduma pagatavošanai ZA. Lai iegūtu papildu informāciju par brīdinājumiem un piesardzību lietošanā, kas saistīti ar trametiniba terapiju, lūdzam skatīt trametiniba pulvera iekšķīgi lietojama šķīduma pagatavošanai ZA.

BRAF V600E noteikšana

Dabrafeniba efektivitāte un drošums pacientiem ar savvaļas tipa BRAF gliomu nav pierādīta. Dabrafenibu nedrīkst lietot pacientiem ar savvaļas tipa BRAF gliomu (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Jauni ļaundabīgie audzēji

Lietojot dabrafenibu kombinācijā ar trametinibu, var rasties jauni ļaundabīgie audzēji - gan ādas, gan ne-ādas audzēji.

Ādas ļaundabīgie audzēji
Pieaugušiem pacientiem, kurus ārstēja ar dabrafenibu kombinācijā ar trametinibu, novēroja ādas ļaundabīgus audzējus, piemēram, ādas plakanšūnu karcinomu (cuSCC), tai skaitā keratoakantomu un jaunu primāro melanomu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pirms dabrafeniba terapijas uzsākšanas, kā arī vienu reizi mēnesī visā ārstēšanas laikā un vēl līdz sešiem mēnešiem pēc ārstēšanas, ieteicama ādas izmeklēšana. Kontrole jāturpina vēl 6 mēnešus pēc dabrafeniba lietošanas pārtraukšanas vai līdz citas pretaudzēju terapijas uzsākšanai.

Aizdomīgi ādas bojājumi jāārstē ar dermatoloģisku ekscīziju, un ārstēšanas izmaiņas nav nepieciešamas. Pacientiem jānorāda nekavējoties informēt ārstu, ja parādās jebkādi jauni ādas bojājumi.

Ļaundabīgie audzēji (ne ādas)
In vitro eksperimentos pierādīta paradoksāla mitogēnu aktivētās proteīnkināzes (MAP kināzes) signālceļa aktivācija BRAF savvaļas tipa šūnās ar RAS mutācijām, kad tās tika pakļautas BRAF inhibitoru iedarbībai. Tas var izraisīt ļaundabīgu slimību (ne ādas) riska paaugstināšanos dabrafeniba iedarbības gadījumā personām ar RAS mutācijām (skatīt 4.8. apakšpunktu). Klīniskajos pētījumos pieaugušajiem ir novēroti ar RAS saistīti ļaundabīgi audzēji, lietojot gan citu BRAF inhibitoru (hroniska mielomonocitāra leikoze un galvas un kakla (ne ādas) SCC), gan dabrafenibu monoterapijā (aizkuņģa dziedzera adenokarcinoma, žultsvadu adenokarcinoma), gan dabrafenibu kombinācijā ar trametinibu (kolorektāls vēzis, aizkuņģa dziedzera vēzis).

Pacientiem ar iepriekšēju vai esošu audzēju, kas saistīts ar RAS mutācijām, pirms dabrafeniba lietošanas ir jāapsver ieguvumi un riski. Pacienti ir jāpārbauda, vai nav slēptu jau esošu ļaundabīgu audzēju.

Pēc dabrafeniba lietošanas pārtraukšanas līdz 6 mēnešus vai līdz citas pretaudzēju terapijas uzsākšanai jāturpina kontrole sekundāru/recidivējošu ne ādas ļaundabīgu audzēju atklāšanai. Patoloģiskās atrades gadījumā jārīkojas atbilstoši klīniskai praksei.

Asiņošana

Ziņots par asiņošanas gadījumiem pieaugušajiem un bērniem, kuri lietoja dabrafenibu kombinācijā ar trametinibu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pieaugušiem pacientiem, kuri lietoja dabrafenibu kombinācijā ar trametinibu, bija apjomīgas asiņošanas un hemorāģijas ar letālu iznākumu gadījumi. Šādu notikumu iespējamība pacientiem ar mazu trombocītu skaitu (<75 000/mm^3) nav noteikta, jo šādi pacienti tika izslēgti no klīniskajiem pētījumiem. Vienlaicīgas antiagregantu vai antikoagulantu terapijas laikā šis asiņošanas risks var būt paaugstināts. Ja rodas asiņošana, pacienti jāārstē atbilstoši klīniskajām indikācijām.

Redzes traucējumi

Bērniem, kuri lieto dabrafenibu kombinācijā ar trametinibu, ziņots par oftalmoloģiskām reakcijām, tai skaitā uveītu un iridociklītu (skatīt 4.8. apakšpunktu), dažos gadījumos ar sākuma laiku līdz vairākiem mēnešiem. Klīniskajos pētījumos pieaugušiem pacientiem, kuri ārstēti ar dabrafenibu, ziņots par oftalmoloģiskām reakcijām, tai skaitā uveītu, iridociklītu un irītu. Pacienti regulāri jākontrolē, vai terapijas laikā nerodas ar redzi saistītas pazīmes un simptomi (piemēram, redzes izmaiņas, fotofobija un sāpes acīs).

Devas pielāgošana uveīta gadījumā nav nepieciešama tik ilgi, kamēr acu iekaisumu var kontrolēt ar efektīvu lokālu terapiju. Ja nav atbildes reakcijas uz uveīta lokālu okulāru terapiju, dabrafeniba lietošana jāpārtrauc līdz acu iekaisuma izzušanai, un tad dabrafenibu atsāk lietot, samazinot devu par vienu devas līmeni. Trametiniba deva nav jāpielāgo, ja pēc uveīta diagnosticēšanas to lieto kombinācijā ar dabrafenibu.

Biokulārā panuveīta vai biokulārā iridociklīta gadījumi, kas liecina par Fogta-Kojanagi-Harada sindromu, ir ziņoti pacientiem, kuri saņem dabrafenibu kombinācijā ar trametinibu. Jāatturās no dabrafeniba lietošanas līdz acs iekaisuma izzušanai un jāapsver oftalmologa konsultācija. Var būt nepieciešama sistēmiska kortikosteroīdu terapija.

Lietojot dabrafenibu kombinācijā ar trametinibu, var rasties TPEA un TVO. Lūdzam skatīt trametiniba pulvera iekšķīgi lietojama šķīduma pagatavošanai ZA (4.4. apakšpunktu). Dabrafeniba deva nav jāpielāgo, ja pēc TVO vai TPEA diagnosticēšanas to lieto kombinācijā ar trametinibu.

Drudzis

Par drudzi ziņots pieaugušajiem un pediatriskiem pacientiem dabrafeniba klīniskajos pētījumos (skatīt 4.8. apakšpunktu). Konstatēti būtiski neinfekcioza druža gadījumi (definēja kā drudzi, kuru pavadīja stipri drebuļi, dehidratācija, hipotensija un/vai akūta prerenālas izcelsmes nieru mazspēja pacientiem ar normālu sākotnējo nieru darbību). Pediatriskiem pacientiem, kuri saņēma dabrafenibu kombinācijā ar trametinibu, laika mediāna līdz pireksijas pirmās parādīšanās sākumam bija 1,5 mēneši. Pieaugušiem pacientiem ar neoperējamu vai metastātisku melanomu, kuri saņēma dabrafenibu kombinācijā ar trametinibu un kuriem attīstījās pireksija, aptuveni puse no pirmajiem pireksijas gadījumiem radās pirmajā terapijas mēnesī, un aptuveni vienai trešdaļai pacientu bija 3 vai vairāk gadījumi. Pacientiem, kuriem bija nopietns neinfekciozs drudzis, bija laba atbildes reakcija uz zāļu lietošanas pārtraukšanu un/vai devas samazināšanu un atbalsta aprūpi.

Dabrafeniba terapija kombinācijā ar trametinibu jāpārtrauc, ja pacienta temperatūra ir ≥38 ºC (skatīt 5.1. apakšpunktu). Atkārtošanās gadījumā terapiju var uz laiku pārtraukt arī pie pirmajiem drudža simptomiem. Jāuzsāk ārstēšana ar pretdrudža līdzekļiem, piemēram, ibuprofēnu vai acetaminofēnu/paracetamolu. Perorālo kortikosteroīdu lietošana jāapsver gadījumos, kad pretdrudža līdzekļu iedarbība ir nepietiekama. Jānovērtē, vai pacientiem nav infekcijas pazīmju un simptomu. Terapiju var atsākt pēc drudža izzušanas. Ja drudzis ir saistīts ar citām smagām pazīmēm vai simptomiem, terapiju atsāk pēc drudža izzušanas un atbilstoši klīniskajiem apstākļiem, lietojot samazinātu devu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Kreisā kambara izsviedes frakcijas (KKIF) samazināšanās/kreisā kambara disfunkcija

Ziņots, ka dabrafenibs kombinācijā ar trametinibu samazina KKIF gan pieaugušiem, gan pediatriskiem pacientiem (skatīt 4.8. apakšpunktu). Klīniskajos pētījumos bērniem laika mediāna līdz KKIF pirmās samazināšanās sākumam bija aptuveni viens mēnesis. Klīniskajos pētījumos pieaugušajiem laika mediāna līdz kreisā kambara disfunkcijas pirmā gadījuma sākumam, sirds mazspējai un KKIF samazinājumam bija no 2 līdz 5 mēnešiem.

Pacientiem, kuri ārstēti ar dabrafenibu kombinācijā ar trametinibu, bija atsevišķi ziņojumi par akūtu, smagu kreisā kambara disfunkciju miokardīta dēļ. Pēc ārstēšanas pārtraukšanas novērota pilnīga atveseļošanās. Ārstiem jāapzinās miokardīta iespējamība pacientiem, kuriem rodas vai pasliktinās sirdsdarbības traucējumu pazīmes vai simptomi. Papildu informāciju lūdzam skatīt trametiniba pulvera iekšķīgi lietojama šķīduma pagatavošanai ZA (4.4. apakšpunktu). Dabrafeniba deva nav jāpielāgo, ja to lieto kopā ar trametinibu.

Nieru mazspēja

Pieaugušajiem, kurus ārstēja ar dabrafenibu kombinācijā ar trametinibu, nieru mazspēja ir atklāta ≤1% pacientu. Novērotie gadījumi pieaugušajiem pacientiem parasti bija saistīti ar drudzi un dehidratāciju, un pacientiem bija laba atbildes reakcija uz devas pārtraukšanu un vispārējiem atbalsta pasākumiem. Pieaugušajiem pacientiem ziņots arī par granulomatozo nefrītu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Terapijas laikā pacientiem regulāri jākontrolē kreatinīna līmenis serumā. Ja kreatinīna līmenis paaugstinās, dabrafeniba terapija atbilstoši klīniskajiem apstākļiem jāpārtrauc. Dabrafeniba lietošana pacientiem ar nieru mazspēju (definēta kā kreatinīns >1,5 x NAR) nav pētīta, tāpēc lietojot šajos gadījumos jāievēro piesardzība (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Ar aknām saistītas blakusparādības

Klīniskajos pētījumos pieaugušiem un pediatriskiem pacientiem, lietojot dabrafenibu kombinācijā ar trametinibu, ziņots par blakusparādībām, kas saistītas ar aknām (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacientiem pirmos 6 trametiniba terapijas mēnešus ieteicams ik pēc četrām nedēļām noteikt aknu darbības rādītājus. Atkarībā no klīniskajām indikācijām aknu rādītāju kontroli var turpināt arī vēlāk.

Asinsspiediena izmaiņas

Dabrafeniba kombinācijā ar trametinibu klīniskajos pētījumos pacientiem ziņots gan par hipertensiju, gan hipotensiju (skatīt 4.8. apakšpunktu). Asinsspiediens jāmēra terapijas sākumā un jākontrolē ārstēšanas laikā, attiecīgi kontrolējot hipertensiju ar standarta terapiju.

Intersticiāla plaušu slimība (IPS)/pneimonīts

Klīniskajos pētījumos, kuros pētīta dabrafeniba lietošana kombinācijā ar trametinibu, ziņots par IPS vai pneimonītu pieaugušajiem pacientiem. Papildu informāciju lūdzam skatīt trametiniba pulvera iekšķīgi lietojama šķīduma pagatavošanai ZA.

Izsitumi

Izsitumi novēroti 49% pediatrisko pacientu klīniskajos pētījumos, lietojot dabrafenibu kombinācijā ar trametinibu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Vairumā gadījumu tie bija 1. vai 2. pakāpes, un to dēļ nebija nepieciešama zāļu lietošanas pārtraukšana vai devas samazināšana.

Smagas ādas blakusparādības

Ārstēšanas laikā ar dabrafeniba/trametiniba kombinēto terapiju pieaugušajiem ziņots par smagām ādas blakusparādībām (SCARs – *severe cutaneous adverse reactions*), tai skaitā Stīvensa-Džonsona sindromu un zāļu izraisītu reakciju ar eozinofīliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS - *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*), kas var būt dzīvībai bīstama vai letāla. Pirms ārstēšanas uzsākšanas pacienti jābrīdina par pazīmēm un simptomiem, un rūpīgi jākontrolē, vai nerodas ādas blakusparādības. Ja parādās pazīmes un simptomi, kas liecina par SCAR, ārstēšana pilnīgi jāpārtrauc.

Rabdomiolīze

Pieaugušiem pacientiem, kuri lietoja dabrafenibu kombinācijā ar trametinibu, ziņots par rabdomiolīzi. Ja parādās rabdomiolīzes pazīmes vai simptomi, nepieciešama atbilstoša klīniska novērtēšana un ārstēšana. Papildu informāciju lūdzam skatīt trametiniba pulvera iekšķīgi lietojama šķīduma pagatavošanai ZA.

Pankreatīts

Klīniskajos pētījumos ziņots par pankreatītu pieaugušiem un pediatriskiem pacientiem, kuri ārstēti ar dabrafenibu kombinācijā ar trametinibu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Neizskaidrojamu vēdersāpju gadījumi nekavējoties ir jāizmeklē, iekļaujot amilāzes un lipāzes koncentrācijas serumā mērījumus. Atsākot ārstēšanu ar dabrafenibu pēc pankreatīta epizodes, pacienti rūpīgi jānovēro.

Dziļo vēnu tromboze (DVT)/plaušu embolija (PE)

Var rasties plaušu embolija vai dziļo vēnu tromboze. Ja pacientiem attīstās plaušu embolijas vai dziļo vēnu trombozes simptomi, piemēram, elpas trūkums, sāpes krūškurvī, roku vai kāju tūska, viņiem nekavējoties jāmeklē medicīniskā palīdzība. Dzīvībai bīstamas plaušu embolijas gadījumā ārstēšana pilnīgi jāpārtrauc.

Kuņģa un zarnu trakta traucējumi

Pediatriskiem pacientiem, kuri ārstēti ar dabrafenibu kombinācijā ar trametinibu, ziņots par kolītu un enterokolītu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pieaugušiem pacientiem, kuri lieto trametinibu kombinācijā ar dabrafenibu, ziņots par kolītu un kuņģa-zarnu trakta perforāciju, tajā skaitā ar letālu iznākumu. Papildu informāciju lūdzam skatīt trametiniba pulvera iekšķīgi lietojama šķīduma pagatavošanai ZA.

Sarkoidoze

Pieaugušiem pacientiem, kurus ārstēja ar dabrafenibu kombinācijā ar trametinibu, ziņots par sarkoidozes gadījumiem, kas galvenokārt skāra ādu, plaušas, acis un limfmezglus. Vairumā gadījumu ārstēšana ar dabrafenibu un trametinibu tika turpināta. Ja diagnosticēta sarkoidoze, jāapsver atbilstoša ārstēšana.

Sievietes reproduktīvā vecumā/fertilitāte vīriešiem

Pirms ārstēšanas uzsākšanas sievietēm reproduktīvā vecumā jāsniedz atbilstoši ieteikumi par efektīvām kontracepcijas metodēm. Sievietēm reproduktīvā vecumā terapijas laikā un 2 nedēļas pēc terapijas ar dabrafenibu beigšanas, kā arī 16 nedēļas pēc trametiniba lietošanas pārtraukšanas, jālieto efektīvas kontracepcijas metodes. Vīrieši, kuri lieto dabrafenibu kombinācijā ar trametinibu, jāinformē par iespējamu spermatoģenēzes traucējumu risku, kas var būt neatgriezenisks (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Hemofagocītiska limfohistiocitoze

Pēcreģistrācijas periodā pieaugušiem pacientiem, kuri ārstēti ar dabrafenibu kombinācijā ar trametinibu, ir novērota hemofagocītiska limfohistiocitoze (HLH). Lietojot dabrafenibu kombinācijā ar trametinibu, jāievēro piesardzība. Ja HLH tiek apstiprināta, dabrafeniba un trametiniba lietošana ir jāpārtrauc un jāuzsāk HLH ārstēšana.

Audzēja sabrukšanas sindroms (TLS – *tumour lysis syndrome*)

TLS rašanās, kas var būt letāla, ir saistīta ar dabrafeniba lietošanu kombinācijā ar trametinibu (skatīt 4.8. apakšpunktu). TLS riska faktori ir augsta audzēja slodze, jau esoša hroniska nieru mazspēja, oligūrija, dehidratācija, hipotensija un skābs urīns. Pacienti ar TLS riska faktoriem ir rūpīgi jānovēro un jāapsver profilaktiska hidratācija. TLS nekavējoties jāārstē atbilstoši klīniskām indikācijām.

Citu zāļu ietekme uz dabrafenibu

Dabrafenibs ir CYP2C8 un CYP3A4 substrāts. Kad vien iespējams, jāizvairās no spēcīgu šo enzīmu inducētāju lietošanas, jo tie var samazināt dabrafeniba efektivitāti (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Dabrafeniba ietekme uz citām zālēm

Dabrafenibs ir metabolizējošo enzīmu induktors, kas var izraisīt daudzu tradicionāli lietotu zāļu efektivitātes zudumu (piemērus skatīt 4.5. apakšpunktā). Tādēļ, uzsākot ārstēšanu ar dabrafenibu, ieteicams pārskatīt lietotās zāles. Ja vien nav iespējama efektivitātes kontrole un devu pielāgošana, parasti ir jāizvairās no dabrafeniba un tādu zāļu, kuras ir jutīgi noteikto metabolizējošo enzīmu vai transportētāju substrāti (skatīt 4.5. apakšpunktu), vienlaicīgas lietošanas.

Lietojot dabrafenibu vienlaicīgi ar varfarīnu, samazinās varfarīna iedarbība. Lietojot dabrafenibu vienlaicīgi ar varfarīnu un pārtraucot dabrafeniba lietošanu, jāievēro piesardzība, un ieteicams papildus kontrolēt Starptautisko standartizēto koeficientu (*International Normalised Ratio*, INR) (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Lietojot dabrafenibu vienlaicīgi ar digoksīnu, var samazināties digoksīna iedarbība. Lietojot digoksīnu (transportvielas substrātu) vienlaicīgi ar dabrafenibu un pārtraucot dabrafeniba lietošanu, jāievēro piesardzība, un ieteicama digoksīna papildus kontrole (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Palīgvielas

Kālijs
Šīs zāles satur kāliju mazāk par 1 mmol (39 mg) katrā maksimālā dienas devā, - būtībā tās ir "kāliju nesaturošas".

Benzilspirts
Šīs zāles satur <0,00078 mg benzilspirta katrā disperģējamā tabletē.

Benzilspirts var izraisīt alerģiskas reakcijas.

Pacienti, kas jaunāki par 3 gadiem, ir jānovēro, vai nerodas elpceļu simptomi.

Pacientes, kurām iestājusies vai var iestāties grūtniecība, jābrīdina par iespējamo risku auglim, ko rada palīgviela benzilspirts, kas laika gaitā var uzkrāties un izraisīt metabolisko acidozi.

Pacientiem ar aknu vai nieru darbības traucējumiem dabrafeniba disperģējamās tabletes jālieto piesardzīgi, jo benzilspirts laika gaitā var uzkrāties un izraisīt metabolisko acidozi.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

Citu zāļu ietekme uz dabrafenibu

Dabrafenibs ir metabolizējošo enzīmu CYP2C8 un CYP3A4 substrāts, savukārt aktīvie metabolīti hidroksidabrafenibs un demetildabrafenibs ir CYP3A4 substrāti. Tādēļ zāles, kuras ir spēcīgi CYP2C8 vai CYP3A4 inhibitori vai induktori, var attiecīgi paaugstināt vai pazemināt dabrafeniba koncentrāciju. Kad vien iespējams, dabrafeniba lietošanas laikā jāapsver alternatīvu līdzekļu izmantošana. Dabrafenibs jālieto piesardzīgi, ja vienlaicīgi ar dabrafenibu tiek lietoti spēcīgi inhibitori (piemēram, ketokonazols, gemfibrozils, nefazodons, klaritromicīns, ritonavīrs, sakvinavīrs, telitromicīns, itrakonazols, vorikonazols, posakonazols, atazanavīrs). Jāizvairās no dabrafeniba un spēcīgu CYP2C8 vai CYP3A4 induktoru (piemēram, rifampicīna, fenitoīna, karbamazepīna, fenobarbitāla vai divšķautņu asinszāles (*Hypericum perforatum*)) vienlaicīgas lietošanas.

Ketokonazola (CYP3A4 inhibitora) 400 mg lietošana vienu reizi dienā kopā ar 75 mg dabrafeniba divas reizes dienā izraisīja dabrafeniba AUC palielināšanos par 71% un dabrafeniba C_{max} paaugstināšanos par 33%, salīdzinot ar dabrafeniba viena paša lietošanu. Vienlaicīga lietošana izraisīja hidroksi- un dezmetil-dabrafeniba AUC palielināšanos (palielināšanās par attiecīgi 82% un 68%). Tika konstatēta karboksidabrafeniba AUC samazināšanās par 16%.

Gemfibrozila (CYP2C8 inhibitora) 600 mg lietošana divas reizes dienā kopā ar 75 mg dabrafeniba divas reizes dienā izraisīja dabrafeniba AUC palielināšanos par 47%, bet nemainīja dabrafeniba C_{max}, salīdzinot ar dabrafeniba viena paša lietošanu. Gemfibrozils klīniski nozīmīgi neietekmēja dabrafeniba metabolītu sistēmisko iedarbību (≤13%).

Rifampīna (CYP3A4/CYP2C8 induktors) 600 mg lietošana pa vienu reizi dienā kopā ar 150 mg dabrafeniba divas reizes dienā izraisīja dabrafeniba atkārtotu devu C_{max} (27%) un AUC (34%) pazemināšanos. Atbilstošas izmaiņas hidroksidabrafeniba AUC nenovēroja. Karboksidabrafeniba AUC paaugstinājās par 73% un desmetildabrafeniba AUC pazeminājās par 30%.

Dabrafeniba 150 mg divas reizes dienā atkārtota lietošana vienlaicīgi ar pH paaugstinošām zālēm rabeprazolu 40 mg vienu reizi dienā, izraisīja AUC pazemināšanos par 3% un dabrafeniba C_{max} pazemināšanos par 12%. Uzskata, ka šīs dabrafeniba AUC un C_{max} izmaiņas nav klīniski nozīmīgas. Nav sagaidāms, ka augšējā kuņģa-zarnu trakta pH līmeni ietekmējošas zāles (piem., protonu sūkņa inhibitori, H_2 receptoru antagonisti, antacīdi) samazinās dabrafeniba biopieejamību.

Dabrafeniba ietekme uz citām zālēm

Dabrafenibs ir enzīmu induktors un pastiprina zāles metabolizējošo enzīmu, tai skaitā CYP3A4, CYP2Cs un CYP2B6, sintēzi, un var pastiprināt transportētāju sintēzi. Tā rezultātā pazeminās šo enzīmu metabolizēto zāļu koncentrācija plazmā un var tikt ietekmētas dažas transportētās zāļu vielas. Koncentrācijas plazmā pazemināšanās var izraisīt arī šo zāļu klīniskās iedarbības zudumu vai samazināšanos. Ir arī risks, ka var pastiprināti veidoties šādu zāļu aktīvie metabolīti. Var tikt inducēti tādi enzīmi kā CYP3A aknās un zarnu traktā, kā arī CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 un UGT (glikuronīdu konjugējošie enzīmi). Var tikt inducēts arī transportproteīns Pgp un arī citi transportētāji, piemēram, MRP-2. OATP1B1/1B3 un BCRP indukcija ir maz ticama, ņemot vērā klīniskā pētījuma ar rosuvastatīnu novērojumus.

In vitro dabrafenibs izraisīja no devas atkarīgu CYP2B6 un CYP3A4 palielināšanos. Klīniskajā zāļu mijiedarbības pētījumā, ja vienlaicīgi lietoja atkārtotas dabrafeniba devas, iekšķīgi lietota midazolāma (CYP3A4 substrāts) C_{max} un AUC pazemājās attiecīgi par 47% un 65%.

Lietojot dabrafenibu un varfarīnu, S- un R-varfarīna AUC samazinājās par 37% un 33%, attiecīgi salīdzinot ar varfarīna monoterapiju. S- un R-varfarīna C_{max} paaugstinājās par 18% un 19%.

Sagaidāma mijiedarbība ar daudzām zālēm, kuras tiek eliminētas metabolisma vai aktīva transporta ceļā. Ja to radītais terapeitiskais efekts pacientam ir nozīmīgs un nav iespējams vienkārši pielāgot devu, pamatojoties uz efektivitātes vai koncentrācijas plazmā kontrolēšanu, no šādu zāļu lietošanas jāizvairās vai tās jālieto piesardzīgi. Ir aizdomas par augstāku aknu bojājuma risku pēc paracetamola lietošanas tādiem pacientiem, kuri vienlaicīgi tiek ārstēti ar enzīmu induktoriem.

Sagaidāms, ka tas ietekmēs daudzas zāles, taču mijiedarbības apmērs var būt atšķirīgs. Zāļu grupas, ko var ietekmēt, ir šādas, bet ne tikai:
- pretsāpju līdzekļi (piemēram, fentanils, metadons);
- antibiotikas (piemēram, klaritromicīns, doksiciklīns);
- pretvēža līdzekļi (piemēram, kabazitaksels);
- antikoagulanti (piemēram, acenokumarols, varfarīns; skatīt 4.4. apakšpunktu);
- pretepilepsijas līdzekļi (piemēram, karbamazepīns, fenitoīns, primidons, valproiskābe);
- antipsihotiskie līdzekļi (piemēram, haloperidols);
- kalcija kanālu blokatori (piemēram, diltiazems, felodipīns, nikardipīns, nifedipīns, verapamils);
- sirds glikozīdi (piemēram, digoksīns; skatīt 4.4. apakšpunktu);
- kortikosteroīdi (piemēram, deksametazons, metilprednizolons);
- pretvīrusu līdzekļi HIV infekcijas ārstēšanai (piemēram, amprenavīrs, atazanavīrs, darunavīrs,
- delavirdīns, efavirenzs, fosamprenavīrs, indinavīrs, lopinavīrs, nelfinavīrs, sakvinavīrs,
- tipranavīrs);
- hormonālie kontracepcijas līdzekļi (skatīt 4.6. apakšpunktu);
- miega līdzekļi (piemēram, diazepāms, midazolāms, zolpidems);
- imūnsupresanti (piemēram, ciklosporīns, takrolims, sirolims);
- statīni, ko metabolizē CYP3A4 (piemēram, atorvastatīns, simvastatīns).

Indukcija var sākties 3 dienas pēc dabrafeniba atkārtotu devu lietošanas. Pēc dabrafeniba lietošanas pārtraukšanas indukcija pakāpeniski samazinās un ir iespējama jutīgo CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 un CYP2C19, UDP glikuronoziltransferāzes (UGT) un transportētāju substrātu (piem., Pgp vai MRP-2) koncentrācijas paaugstināšanās; pacienti ir jākontrolē, vai nerodas toksicitāte, un šo līdzekļu devas var būt jāpielāgo.

In vitro dabrafenibs ir CYP3A4 inhibitors, pamatojoties uz darbības mehānismu. Tādēļ pirmajās ārstēšanas dienās var novērot pārejošu CYP3A4 inhibīciju.

Dabrafeniba ietekme uz vielu transporta sistēmām

In vitro dabrafenibs ir cilvēka organisko anjonu transporta polipeptīdu (OATP) 1B1 (OATP1B1), OATP1B3 un BCRP inhibitors. Vienlaicīgi lietojot rosuvastatīna (OATP1B1, OATP1B3 un BCRP substrāts) vienreizēju devu kopā ar dabrafeniba atkārtotām devām pieaugušiem pacientiem, rosuvastatīna C_{max} paaugstinājās 2,6 reizes, kamēr AUC izmaiņas bija minimālas (7% palielināšanās). Maz ticams, ka paaugstinātai rosuvastatīna C_{max} ir klīniska nozīme.

Skatīt arī trametiniba pulvera iekšķīgi lietojama šķīduma pagatavošanai ZA 4.4. un 4.5. apakšpunktā sniegtos norādījumus par trametiniba zāļu mijiedarbību.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Reproduktīvā vecuma sievietes/kontracepcija sievietēm

Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanas laikā un 2 nedēļas pēc dabrafeniba lietošanas beigām un 16 nedēļas pēc trametiniba lietošanas pārtraukšanas jālieto efektīva kontracepcijas metode.

Dabrafenibs var samazināt iekšķīgi vai sistēmiski lietojamo hormonālo kontracepcijas līdzekļu efektivitāti; jālieto efektīva alternatīva kontracepcijas metode, piemēram, barjermetode (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Grūtniecība

Dati par dabrafeniba lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti un embriofetālās attīstības toksicitāti, ieskaitot teratogēnu ietekmi (skatīt 5.3. apakšpunktu). Dabrafenibu nedrīkst lietot grūtniecības laikā, ja vien paredzamais ieguvums mātei neatsver iespējamo risku auglim. Ja pacientei dabrafeniba lietošanas laikā iestājas grūtniecība, paciente jāinformē par iespējamo kaitējumu auglim. Papildu informāciju lūdzam skatīt trametiniba pulvera iekšķīgi lietojama šķīduma pagatavošanai ZA (4.6 apakšpunktu).

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai dabrafenibs izdalās cilvēka pienā. Nevar izslēgt risku bērnam, kuru baro ar krūti. Lēmums pārtraukt bērna barošanu ar krūti vai pārtraukt/atturēties no terapijas ar dabrafenibu jāpieņem, izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no terapijas sievietei..

Fertilitāte

Dati par dabrafeniba kombinācijā ar trametinibu lietošanu cilvēkiem nav pieejami. Dabrafenibs var ietekmēt vīriešu un sieviešu fertilitāti, jo dzīvniekiem ir novērota ietekme uz tēviņu un mātīšu reproduktīvajiem orgāniem (skatīt 5.3. apakšpunktu). Lietojot dabrafenibu kombinācijā ar trametinibu, vīriešu dzimuma pacienti jāinformē par iespējamu spermatoģenēzes traucējumu risku; šādi traucējumi var būt neatgriezeniski. Papildu informāciju lūdzam skatīt trametiniba pulvera iekšķīgi lietojama šķīduma pagatavošanai ZA.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Dabrafenibs maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Izvērtējot pacienta spēju izpildīt darbības, kurām nepieciešama spriestspēja, motorās vai kognitīvās iemaņas, jāņem vērā pacienta klīniskais stāvoklis un dabrafeniba nevēlamo blakusparādību spektrs. Pacienti jāinformē par iespējamu nogurumu, reiboni vai redzes traucējumiem, kas var ietekmēt šāda veida darbības.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Klīniskos pētījumos pediatriskiem pacientiem, kuri tika ārstēti ar dabrafenibu kombinācijā ar trametinibu, visbiežāk novērotās nevēlamās blakusparādības (ziņotas ar biežumu ≥20%) bija: drudzis (70%), izsitumi (49%), galvassāpes (47%), vemšana (40%), nogurums (36%), sausa āda (35%), caureja (34%), asiņošana (34%), slikta dūša (29%), aknei līdzīgs dermatīts (29%), sāpes vēderā (28%), neitropēnija (26%), klepus (24%) un paaugstināts transamināžu līmenis (22%). Visbiežāk ziņotās smagas (3./4. pakāpes) nevēlamās blakusparādības bija: neitropēnija (15%), drudzis (11%), paaugstināts transamināžu līmenis (6%) un ķermeņa masas palielināšanās (5%). Pašlaik ilgtermiņa dati par augšanu un skeleta nobriešanu bērniem ir ierobežoti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Drošuma profils pediatriskiem pacientiem lielā mērā atbilda drošuma profilam, kas iepriekš noteikts pieaugušiem pacientiem. Tikai pieaugušiem pacientiem, kuri ārstēti ar dabrafeniba kapsulām un trametiniba tabletēm, līdz šim ziņots par šādām papildu blakusparādībām: ādas plakanšūnu karcinoma, seborejiskā keratoze, perifēra neiropātija (tai skaitā sensora un motora neiropātija), limfoedēma, sausa mute, aktīniskā keratoze, nieru mazspēja, staru terapijas toksicitātes pastiprināšanās (bieži), melanoma, akrohordons, sarkoidoze, horioretinopātija, pneimonīts, akūta nieru mazspēja, nefrīts, sirds mazspēja, kreisā kambara disfunkcija, intersticiāla plaušu slimība, rabdomiolīze (retāk), kuņģa-zarnu trakta perforācija, hemofagocītiskā limfohistiocitoze (reti), audzēja sabrukšanas sindroms, miokardīts, Stīvensa-Džonsona sindroms, zāļu reakcija ar eozinofīliju un sistēmiskiem simptomiem, ar tetovējumu saistītas ādas reakcijas (biežums nav zināms). Turklāt pieaugušiem pacientiem ir ziņots par biokulāra panuveīta vai biokulāra iridociklīta gadījumiem, kas liecina par Fogta-Kojanagi-Harada sindromu.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulā

Dabrafeniba drošums kombinācijā ar trametinibu ir novērtēts divu pētījumu apvienotajā drošuma kopā 171 pediatriskam pacientam ar BRAF V600 mutācijas pozitīvu progresējošu norobežotu audzēju. Iekļaušanas brīdī četri (2,3%) pacienti bija vecumā no 1 līdz <2 gadiem, 39 (22,8%) pacienti bija vecumā no 2 līdz <6 gadiem, 54 (31,6%) pacienti bija vecumā no 6 līdz <12 gadiem un 74 (43,3%) pacienti bija vecumā no 12 līdz <18 gadiem. Vidējais ārstēšanas ilgums bija 2,3 gadi.

Nevēlamās blakusparādības (4. tabula) ir uzskaitītas turpmāk atbilstoši MedDRA orgānu sistēmas klasifikācijai un pēc sastopamības biežuma, izmantojot šādus apzīmējumus: ļoti bieži (≥1/10), bieži (≥1/100 līdz <1/10), retāk (≥1/1 000 līdz <1/100), reti (≥1/10 000 līdz <1/1 000), ļoti reti (<1/10 000) un nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to smaguma pakāpes samazināšanās secībā.

4. tabula. Nevēlamās blakusparādības, lietojot dabrafenibu kombinācijā ar trametinibu

Infekcijas un infestācijas	
Ļoti bieži	Paronihija, nazofaringīts*[1]
Bieži	Urīnceļu infekcija, celulīts
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)	
Ļoti bieži	Ādas papiloma
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	
Ļoti bieži	Neitropēnija*[2], anēmija, leikopēnija*
Bieži	Trombocitopēnija*
Imūnās sistēmas traucējumi	
Bieži	Paaugstināta jutība
Vielmaiņas un uztures traucējumi	
Bieži	Dehidratācija, samazināta ēstgriba
Nervu sistēmas traucējumi	
Ļoti bieži	Galvassāpes, reibonis*[3]

Acu bojājumi	
Bieži	Neskaidra redze, redzes traucējumi, uveīts*[4]
Retāk	Tīklenes atslāņošanās, periorbitāla tūska
Sirds funkcijas traucējumi	
Bieži	Samazināta izsviedes frakcija, bradikardija*
Retāk	Atrioventrikulāra blokāde[5]
Asinsvadu sistēmas traucējumi	
Ļoti bieži	Asiņošana*[6]
Bieži	Hipertensija, hipotensija
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūškurvja un videnes slimības	
Ļoti bieži	Klepus*
Bieži	Aizdusa
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	
Ļoti bieži	Sāpes vēderā*, aizcietējums, caureja, slikta dūša, vešana
Bieži	Pankreatīts, stomatīts
Retāk	Kolīts*
Ādas un zemādas audu bojājumi	
Ļoti bieži	Aknes veida dermatīts*[7], sausa āda*[8], nieze, izsitumi*[9], eritēma
Bieži	Ģeneralizēts eksfoliatīvs dermatīts *[10], alopēcia, plaukstu-pēdu eritrodizestēzijas sindroms, folikulīts, ādas bojājumi, panikulīts, hiperkeratoze, fotosensitivitāte*[11]
Retāk	Akūta febrila neitrofilā dermatoze[12], ādas plaisas, svīšana naktī, hiperhidroze
Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	
Ļoti bieži	Artralģija, sāpes ekstremitātēs
Bieži	Mialģija*, muskuļu spazmas*[13]
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	
Ļoti bieži	Drudzis*, nespēks*[14], ķermeņa masas palielināšanās
Bieži	Gļotādas iekaisums, sejas tūska*, drebuļi, perifēra tūska, gripai līdzīga slimība
Izmeklējumi	
Ļoti bieži	Paaugstināts transamināžu līmenis*[15]
Bieži	Hiponatriēmija, hipofosfatēmija, hiperglikēmija, paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs, paaugstināts gammaglutamiltransferāzes līmenis, paaugstināts kreatīnfosfokināzes līmenis asinīs

*Apzīmē divu vai vairāku MedDRA vēlamo terminu, kas uzskatīti par klīniski līdzīgiem, grupēto terminu.

1 nazofaringīts ietver faringītu.

2 neitropēnija ietver neitrofilo leikocītu skaita samazināšanos un febrilu neitropēniju.

3 reibonis ietver vertigo.

4 uveīts ietver iridociklītu.

5 atrioventrikulāra blokāde ietver atrioventrikulāru blokādi (pirmās pakāpes).

6 asiņošana ietver deguna asiņošanu, hematūriju, zilumus, hematomu, palielinātu INR, anālo asiņošanu, katetra vietas asiņošanu, galvas smadzeņu asiņošanu, ekhimozi, ekstradurālo hematomu, kuņģa-zarnu trakta asiņošanu, hematēziju, petehijas, asiņošanu pēc procedūras, rektālo asiņošanu, sarkano asins šūnu skaita samazināšanos, kuņģa-zarnu trakta augšējās daļas asiņošanu, dzemdes asiņošanu, spēcīgu menstruālo asiņošanu un purpuru.

7 aknes formas dermatīts ietver akne un pustulozu akni.

8 sausa āda ietver kserozi un kserodermiju

9 izsitumi ietver makulopapulozus izsitumus, pustulozus izsitumus, eritematozus izsitumus, papulozus izsitumus, makulozus izsitumus.

10 ģeneralizēts eksfoliatīvais dermatīts ietver ādas eksfoliāciju un eksfoliatīvo dermatītu.

11 fotosensitivitāte ietver fotosensitivitātes reakciju un saules apdegumus.

12 akūta febrila neitrofīlā dermatoze ir zāļu blakusparādība, ko novēro arī lietojot dabrafeniba monoterapiju (Tafinlar).

13 muskuļu spazmas ietver muskuļu un skeleta sistēmas stīvumu.

14 nogurums ietver savārgumu un astēniju.

15 paaugstināts transamināžu līmenis ietver paaugstinātu aspartātaminotransferāzes (ASAT), paaugstinātu alanīna aminotransferāzes (ALAT) līmeni un hipertransaminazēmiju.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Ķermeņa masas palielināšanās
Par ķermeņa masas palielināšanos ziņots tikai pediatriskā populācijā. Par to kā par nevēlamu blakusparādību ziņoja 16% pediatrisko pacientu, ieskaitot 3. pakāpes gadījumus 5% pacientu, un pārtraukšanas biežums bija 0,6% pacientu. Laika mediāna līdz pirmā ziņotā ķermeņa masas palielināšanās sākumam pediatriskiem pacientiem, kuri saņēma dabrafenibu kombinācijā ar trametinibu, bija 3,5 mēneši. Ķermeņa masas palielināšanās no sākotnējā stāvokļa ≥2 ĶMI (ķermeņa masas indekss) vecuma procentīļu kategorijās tika novērots 36% pacientu.

Asiņošana
Asiņošanas gadījumi novēroti 34% pediatrisko pacientu, 3. smaguma pakāpes gadījumi radās 1,2% pacientu. Biežākais hemorāģiskais gadījums (deguna asiņošana) ziņots 18% pediatrisko pacientu. Laika mediāna līdz pirmā hemorāģiskā gadījuma sākumam pediatriskiem pacientiem bija 2,6 mēneši. Asiņošanas gadījumi, tai skaitā apjomīga asiņošana un hemorāģijas ar letālu iznākumu, ir radušies pieaugušiem pacientiem, kuri lietojuši dabrafenibu kombinācijā ar trametinibu.

Antiagregantu vai antikoagulantu vienlaicīgas terapijas laikā asiņošanas risks var būt paaugstināts. Ja rodas asiņošana, pacienti jāārstē atbilstoši klīniskajām indikācijām (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Kreisā kambara izsviedes frakcijas (KKIF) samazināšanās/kreisā kambara disfunkcija
Par KKIF samazināšanos ziņots 5,3% pediatrisko pacientu, 3. pakāpes blakusparādības novērotas <1% pacientu. Laika mediāna līdz pirmajam KKIF samazinājumam bija aptuveni viens mēnesis.

Dabrafeniba klīniskajos pētījumos netika iekļauti pacienti, kuriem KKIF vērtība bija zemāka par iestādes noteikto normas apakšējo robežu. Dabrafenibs kombinācijā ar trametinibu piesardzīgi jālieto pacientiem, kuriem ir traucējumi, kas var negatīvi ietekmēt kreisā kambara darbību (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu). Lūdzam skatīt trametiniba pulvera iekšķīgi lietojama šķīduma pagatavošanai ZA (4.4. apakšpunktu).

Drudzis
Dabrafeniba un trametiniba kombinācijas klīniskajos pētījumos ziņots par drudzi (skatīt 4.4. apakšpunktu). Par drudzi ziņoja 70% pediatrisko pacientu, 3. smaguma pakāpes gadījumi radās 11% pacientu. Aptuveni puse no pirmreizējā drudža gadījumiem bija pirmā terapijas mēneša laikā, un aptuveni vienai trešdaļai pacientu bija 3 vai vairāk gadījumi. Integrētajā pieaugušo drošuma populācijā 1% pacientu, kuri lietoja dabrafenibu monoterapijā, atklāti nopietni neinfekcioza drudža gadījumi (definēja kā drudzi, kuru pavadīja stipri drebuļi, dehidratācija, hipotensija un/vai akūta prerenālas izcelsmes nieru mazspēja pacientiem ar normāliem sākotnējiem nieru darbības rādītājiem). Šādi nopietni neinfekcioza drudža gadījumi parasti sākās dabrafeniba monoterapijas lietošanas pirmā mēneša laikā. Pacientiem, kuriem bija nopietns neinfekciozs drudzis, bija laba atbildes reakcija uz zāļu lietošanas pārtraukšanu un/vai devas samazināšanu un atbalstošu aprūpi (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi
Dabrafeniba un trametiniba kombinācijas klīniskajos pētījumos pieaugušiem un pediatriskiem pacientiem ziņots par aknu nevēlamām blakusparādībām. Pediatriskajā drošuma populācijā paaugstināts ALAT un ASAT līmenis novērots ļoti bieži, ziņots attiecīgi 13% un 16% pacientu (skatīt 4.4. apakšpunktu). Papildu informāciju lūdzam skatīt trametiniba pulvera iekšķīgi lietojama šķīduma pagatavošanai ZA.

Asinsspiediena izmaiņas
Par hipertensiju ziņoja 2,3% pediatrisko pacientu, un 3. pakāpes blakusparādības novēroja 1,2% pacientu. Laika mediāna līdz hipertensijas pirmā gadījuma sākumam pediatriskiem pacientiem bija 5,4 mēneši.

Par hipotensiju ziņoja 4,1% pediatrisko pacientu, un ≥3. smaguma pakāpes gadījumi radās 2,3% pacientu. Laika mediāna līdz hipotensijas pirmā gadījuma sākumam pediatriskiem pacientiem bija 2,2 mēneši.

Asinsspiediens jāmēra uzsākot ārstēšanu un jākontrolē ārstēšanas laikā; hipertensija vajadzības gadījumā jākontrolē, izmantojot standarta terapiju (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Artralģija
Integrētā pieaugušo un pediatriskā dabrafeniba un trametiniba kombinācijas drošuma populācijā par artralģiju ziņots ļoti bieži. Pediatriskā drošuma populācijā par artralģiju ziņoja 13% pacientu, <1% pacientu ar 3. smaguma pakāpi. Par artralģiju ziņots 25% pieaugušo pacientu, lai gan tie galvenokārt bija 1. un 2. smaguma pakāpes pacienti, kuriem 3. smaguma pakāpe radās retāk (<1%).

Hipofosfatēmija
Integrētā pieaugušo un pediatriskā dabrafeniba un trametiniba kombinācijas drošuma populācijā par hipofosfatēmiju ziņots bieži, attiecīgi 4% un 5,8% pacientu. Jāatzīmē, ka 3. smaguma pakāpes gadījumi radās 1% pieaugušo pacientu. Pediatriskiem pacientiem hipofosfatēmija radās tikai ar 1. un 2. smaguma pakāpi.

Pankreatīts
Par pankreatītu ziņots 1,2% pediatrisko pacientu, <1% pacientu ar 3. smaguma pakāpi. Klīniskajos pētījumos pieaugušiem pacientiem viens pankreatīta gadījums radās metastātiskas melanomas pacientam dabrafeniba lietošanas pirmajā dienā un atkārtojās pēc atkārtotas lietošanas samazinātā devā. Neizskaidrojamu vēdersāpju gadījumā steidzami jāveic izmeklēšana, iekļaujot amilāzes un lipāzes koncentrācijas serumā mērījumus. Atsākot ārstēšanu ar dabrafenibu pēc pankreatīta epizodes, pacienti rūpīgi jānovēro (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ādas ļaundabīgi audzēji
Integrētajā pieaugušo drošuma populācijā, lietojot dabrafenibu kombinācijā ar trametinibu, 2% pacientu radās cuSCC ar laika mediānu līdz rašanas sākumam 18 līdz 31 nedēļas. Laika mediāna līdz pirmā cuSCC gadījuma diagnostikai bija 223 dienas (robežās no 56 līdz 510 dienām). Visi pieaugušie pacienti, kuriem attīstījās cuSCC vai jauna primārā melanoma, turpināja ārstēšanu bez devas pielāgošanas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ļaundabīgs audzējs (ne ādas)
MAP kināžu signālceļa aktivēšana šūnās ar savvaļas tipa BRAF, kuras ir pakļautas BRAF inhibitoru iedarbībai, var paaugstināt ļaundabīgu audzēju (ne ādas), tai skaitā ar RAS mutācijām saistītu audzēju risku (skatīt 4.4. apakšpunktu). Par ne-ādas ļaundabīgiem audzējiem ziņots <1% pacientu integrētajā drošuma pieaugušo populācijā, lietojot dabrafenibu kombinācijā ar trametinibu. Lietojot dabrafenibu kombinācijā ar trametinibu, konstatēti ar RAS saistīti ļaundabīgi audzēji. Jābūt nodrošinātai pacientu uzraudzībai atbilstoši klīniskajiem apstākļiem.

Nieru mazspēja
Nieru mazspēja ar drudzi saistītas prerenālas azotēmijas vai granulomatoza nefrīta dēļ pieaugušiem pacientiem novērota retāk, tomēr dabrafenibs nav pētīts pacientiem ar nieru mazspēju (definēta kā kreatinīna līmenis >1,5 x ANR). Šādā gadījumā jāievēro piesardzība (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Bērniem, kuri klīniskos pētījumos saņēma dabrafenibu kombinācijā ar trametinibu, nav ziņots par akūtiem pārdozēšanas simptomiem. Dabrafeniba pārdozēšanas gadījumā specifiskas terapijas nav. Ja notikusi pārdozēšana, pacientam jānodrošina atbalstoša ārstēšana ar atbilstošu kontroli pēc vajadzības.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, proteīnkināzes inhibitori, B-Raf serīna-treonīna kināzes (BRAF) inhibitori (BRAF) inhibitors, ATĶ kods: L01EC02.

Darbības mehānisms

Dabrafenibs ir RAF kināžu inhibitors. Onkogēnas BRAF mutācijas izraisa būtisku RAS/RAF/MEK/ERK ceļa aktivāciju. Visbiežāk novērotā BRAF mutācija ir V600E, kas atklāta 19% pediatriskās LGG un aptuveni 5% pediatriskās HGG populācijas.

Kombinācija ar trametinibu
Trametinibs ir atgriezenisks, izteikti selektīvs, allostērisks mitogēnu aktivētās ekstracelulāro signālu regulētās kināzes 1 (MEK1) un MEK2 aktivācijas un kināžu aktivitātes inhibitors. MEK proteīni ir daļa no ekstracelulāro signālu regulētās kināzes (ERK) ceļa. Vēža gadījumā cilvēkiem šo ceļu bieži aktivizē BRAF mutācijas formas, kas aktivizē MEK. Trametinibs inhibē MEK aktivāciju ar BRAF un inhibē MEK kināzes aktivitāti.

Tādējādi trametinibs un dabrafenibs šajā ceļā inhibē divas kināzes, MEK un RAF, un tāpēc kombinācija nodrošina kopīgu kināžu ceļa inhibīciju. Dabrafeniba un trametiniba kombinācija *in vitro* uzrādīja pretaudzēju aktivitāti BRAF V600 mutācijas pozitīvām vēža šūnu līnijās un pagarina rezistences rašanās laiku *in vivo* BRAF V600 mutācijas pozitīvos ksenotransplantātos.

Farmakodinamiskā iedarbība

Bioķīmiskajos testos iegūtie preklīniskie dati liecina, ka dabrafenibs inhibē BRAF kināzes ar aktivējošām 600. kodona mutācijām (5. tabula).

5. tabula. Kināzes inhibējošā dabrafeniba aktivitāte pret RAF kināzēm

Kināze	Inhibējošā koncentrācija 50 (nM)
BRAF V600E	0,65
BRAF WT	3,2
CRAF WT	5,0

Klīniskā efektivitāte un drošums

Pediatriskā populācija
Dabrafeniba un trametiniba kombinētās terapijas klīniskā efektivitāte un drošums pediatriskiem pacientiem vecumā no 1 līdz 18 gadiem ar BRAF V600 mutācijas pozitīvu gliomu tika novērtēts daudzcentru, atklātā II fāzes klīniskā pētījumā (EudraCT 2015-004015-20). Pacienti ar zemas pakāpes gliomu (PVO 2016. gada 1. un 2. pakāpe), kuriem bija nepieciešama pirmā sistēmiskā terapija, bija randomizēti attiecībā 2:1, lai saņemtu dabrafenibu plus trametinibu vai karboplatīnu plus vinkristīnu, bet pacienti ar recidivējošu vai refraktāru augstas pakāpes gliomu (PVO 2016. gada 3. un 4. pakāpe) bija iekļauti tikai vienas grupas dabrafenibs plus trametinibs kohortā.

BRAF mutācijas statuss tika noteikts prospektīvi, izmantojot lokālu testu vai centrālās laboratorijas reāllaika polimerāzes ķēdes reakcijas (PCR) testu, ja lokālais tests nebija pieejams. Turklāt, lai apstiprinātu BRAF V600E mutāciju, centrālā laboratorijā retrospektīvi testēja pieejamo audzēju paraugus.

Dabrafeniba un trametiniba deva klīniskajā pētījumā bija atkarīga no vecuma un ķermeņa masas, lietojot dabrafenibu iekšķīgi 2,625 mg/kg divas reizes dienā pacientiem vecumā līdz 12 gadiem un 2,25 mg/kg divas reizes dienā pacientiem vecumā no 12 gadiem; trametinibu lietoja iekšķīgi 0,032 mg/kg vienu reizi dienā pacientiem vecumā līdz 6 gadiem un 0,025 mg/kg vienu reizi dienā pacientiem vecumā no 6 gadiem. Dabrafeniba deva tika ierobežota līdz 150 mg divas reizes dienā un trametiniba deva – līdz 2 mg vienu reizi dienā. Karboplatīnu un vinkristīnu lietoja, pamatojoties uz vecumu un ķermeņa virsmas laukumu, lietojot attiecīgi 175 mg/m^2 un 1,5 mg/m^2 devas iknedēļas infūzijas veidā. Karboplatīnu un vinkristīnu lietoja vienā 10 nedēļu indukcijas kursā, kam sekoja astoņi 6 nedēļu uzturošās terapijas cikli.

Primārais efektivitātes mērķa kritērijs abās kohortās bija vispārējās atbildes reakcijas rādītājs (*overall response rate* – ORR, apstiprinātas pilnīgas/CR un daļējas/PR atbildes reakcijas summa), veicot neatkarīgu pārskatīšanu, pamatojoties uz RANO (2017) kritērijiem LGG kohortai un RANO (2010) kritērijiem HGG kohortai. Primārā analīze tika veikta, kad visi pacienti abās kohortās bija pabeiguši vismaz 32 nedēļas ilgu terapiju. Gala analīze tika veikta 2 gadus pēc uzņemšanas pabeigšanas abās grupās.

BRAF mutāciju pozitīvā pediatriskā zemas pakāpes glioma (PVO 1. un 2. pakāpe)
Zemas pakāpes gliomas kohortā 110 pacienti tika randomizēti dabrafeniba plus trametiniba (n=73) vai karboplatīna plus vinkristīna (n=37) grupā. Vecuma mediāna bija 9,5 gadi, 34 pacienti (30,9%) vecumā no 12 mēnešiem līdz <6 gadiem, 36 pacienti (32,7%) vecumā no 6 līdz <12 gadiem un 40 pacienti (36,4%) vecumā no 12 līdz <18 gadiem; 60% bija sievietes. Lielākajai daļai pacientu (80%) sākotnējā diagnoze bija 1. pakāpes glioma. Visbiežāk novērotās patoloģijas bija pilocītiskā astrocitoma (30,9%), gangliogliома (27,3%) un LGG bez citas norādes (BCN) (18,2%). Metastātiskas lokalizācijas bija 9 pacientiem (8,2%). Par iepriekšēju operāciju ziņots 91 pacientam (82,7%), no šiem pacientiem pēdējā operācija bija rezekcija 28 pacientiem (25,5%). Par sistēmisku kortikosteroīdu lietošanu ziņots 44 pacientiem (41,5%).

Primārās analīzes laikā ORR dabrafeniba un trametiniba grupā uzrādīja statistiski nozīmīgu uzlabošanos salīdzinājumā ar karboplatīna un vinkristīna grupu. Tam sekojošā hierarhiskā testēšana arī pierādīja statistiski nozīmīgu dzīvildzes bez slimības progresēšanas (*Progression-free Survival* – PFS) uzlabošanos, salīdzinot ar ķīmijterapiju (6. tabula).

Primārās analīzes laikā, kas veikta pēc tam, kad visi pacienti bija pabeiguši vismaz 32 ārstēšanas nedēļas vai pārtraukuši terapiju agrāk, kopējās dzīvildzes (*Overall Survival* – OS) dati joprojām nebija novērtējami (ziņots par vienu nāvi karboplatīna un vinkristīna (C+V) grupā).

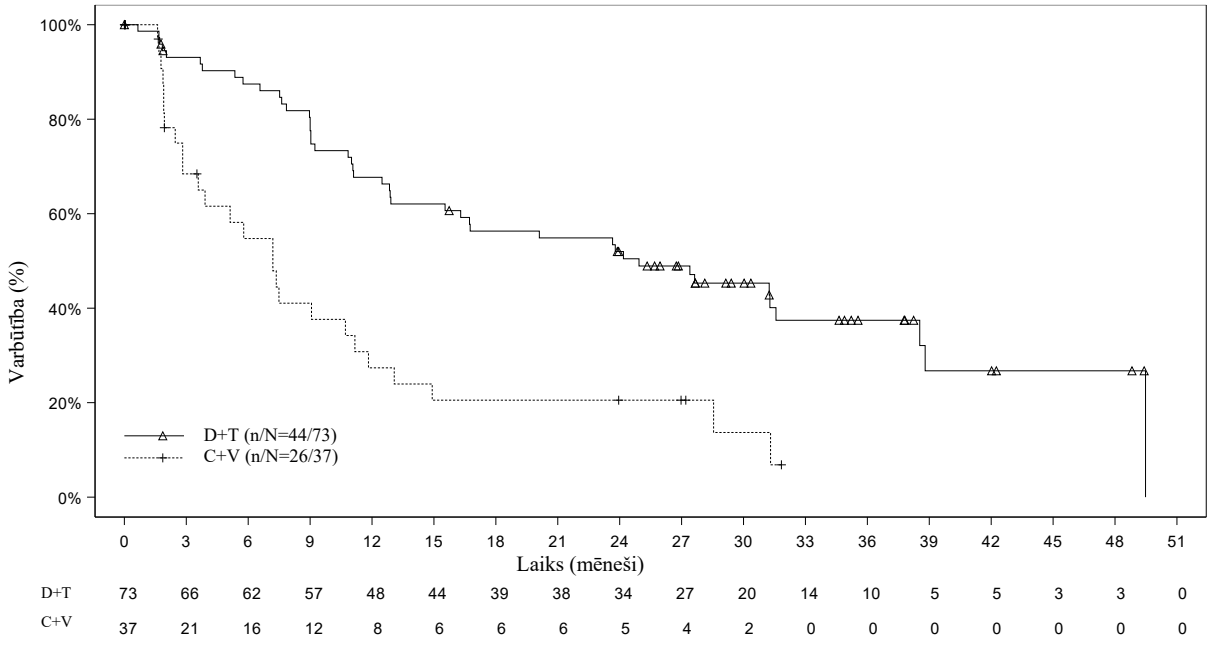
6. tabula. Atbildes reakcija un dzīvildze bez slimības progresēšanas, pamatojoties uz neatkarīgu pārskatu, pivotālā pētījumā G2201 (LGG kohorta, primārā analīze)

	Dabrafenibs + trametinibs (D+T) N=73	**Karboplatīns + vinkristīns (C+V) N=37**
Labākā kopējā atbildes reakcija		
Pilnīga atbildes reakcija (CR), n (%)	2 (2,7)	1 (2,7)
Daļēja atbildes reakcija (PR), n (%)	32 (43,8)	3 (8,1)
Stabila slimība (SD), n (%)	30 (41,1)	15 (40,5)
Progresējoša slimība (PD), n (%)	8 (11,0)	12 (32,4)
Nav zināms, n (%)	1 (1,4)	6 (16,2)[1]
Kopējais atbildes reakcijas rādītājs (ORR)		
ORR (CR+PR), (95% TI)	46,6% (34,8 – 58,6%)	10.8% (3,0 – 25,4%)
Izredžu attiecība[2], p-vērtība	7,19 (2,3 – 22,4); p<0,001	
Riska atšķirība	35,8% (20,6 – 51,0)	
Dzīvildze bez slimības progresēšanas (PFS)		
Mediāna (mēneši), (95% TI)	20,1 (12,8 - NE)	7,4 (3,6 – 11,8)
Riska attiecība (95% TI), p vērtība	0,31 (0,17 – 0,55); p<0,001	

NE= nav sasniedzams.
[1] 4 pacienti, kas bija randomizēti C+V grupā, pārtrauca ārstēšanu pirms terapijas saņemšanas.
[2] Izredžu attiecība (D+T, salīdzinot ar C+V) un 95% TI ir no loģistiskas regresijas ar ārstēšanu kā vienīgo kovariātu, t.i., tās ir izredzes novērot atbildes reakciju D+T grupā, salīdzinot ar izredzi novērot atbildes reakciju C+V grupā. Izredžu attiecība >1 norāda uz D+T grupas pārākumu.

Gala analīzes laikā (novērošanas ilguma mediāna: 39,0 mēneši) ORR, pamatojoties uz neatkarīgu pārskatu, bija 54,8% D+T grupā un 16,2% C+V grupā ar izredžu attiecību 6,26. Pamatojoties uz neatkarīgu pārskatu, analīze arī apstiprināja, ka PFS ir uzlabojusies salīdzinājumā ar ķīmijterapiju, ar aptuveno progresēšanas/nāves riska samazināšanos par 64% (riska attiecība 0,36). PFS mediāna bija 24,9 mēneši D+T grupā un 7,2 mēneši C+V grupā. Gala analīzes laikā nevienā grupā netika ziņots par papildu nāves gadījumiem.

1. attēls. Kaplana-Meijera dzīvildzes bez slimības progresēšanas līkne, pamatojoties uz neatkarīgu pārskatu, pivotālā pētījumā G2201 (LGG kohorta, gala analīze)



BRAF mutāciju pozitīvā pediatriskā augstas pakāpes glioma (PVO 3. un 4. pakāpe)
Vienas grupas augstas pakāpes gliomas grupā iesaistīja 41 pacientu ar recidivējošu vai refraktāru HGG, un ārstēšanas ar dabrafenibu plus trametinibu. Vecuma mediāna bija 13,0 gadi, 5 pacienti (12,2%) bija vecumā no 12 mēnešiem līdz <6 gadiem, 10 pacienti (24,4%) bija vecumā no 6 līdz <12 gadiem un 26 pacienti (63,4%) bija vecumā no 12 līdz <18 gadiem; 56% bija sievietes. Histoloģiskā pakāpe sākotnējās diagnozes noteikšanas brīdī bija 4. pakāpe 20 pacientiem (48,8%), 3. pakāpe 13 pacientiem (31,7%), 2. pakāpe 4 pacientiem (9,8%), 1. pakāpe 3 pacientiem (7,3%) un iztrūkstoša 1 pacientam (2,4%). Visbiežāk novērotās patoloģijas bija multiformā glioblastoma (31,7%), anaplastiskā pleomorfā ksantoastrocitoma (14,6%), HGG BCN (9,8%) un pleomorfā ksantoastrocitoma (9,8%). Par iepriekšēju operāciju ziņots 40 pacientiem (97,6%), no šiem pacientiem 24 pacientiem (58,5%) pēdējā operācijā bija rezekcija. Par iepriekšēju pretaudzēju ķīmijterapiju ziņots 33 pacientiem (80,5%). Par iepriekšēju staru terapiju ziņots 37 pacientiem (90,2%). Par sistēmisku kortikosteroīdu lietošanu pētījuma laikā ziņots 24 pacientiem (58,5%).

Gala analīzes laikā (novērošanas ilguma mediāna: 45,2 mēneši) ORR, pamatojoties uz neatkarīgu pārskatu, bija 56,1% (23/41), (95% TI: 39,7; 71,5): CR 14 pacientiem (34,1 %) un PR 9 pacientiem (22,0%). Atbildes reakcijas ilguma mediāna (DoR) bija 27,4 mēneši (95% TI: 9,2; NE).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Dabrafeniba farmakokinētiskās īpašības galvenokārt ir noteiktas pieaugušiem pacientiem, kuri lieto cieto zāļu formu (kapsulas). Dabrafeniba farmakokinētiku pēc vienreizējas vai atkārtotas devas, kas pielāgota ķermeņa masai, novērtēja arī 243 pediatriskiem pacientiem. Populācijas farmakokinētikas analīzē iekļāva 61 pacientu vecumā no 1 līdz <6 gadiem, 77 pacientus vecumā no 6 līdz <12 gadiem un 105 pacientus vecumā no 12 līdz <18 gadiem. Klīrenss bija salīdzināms ar klīrensu pieaugušiem pacientiem. Ķermeņa masa tika identificēta kā nozīmīga dabrafeniba klīrensa kovariātae. Vecums nebija nozīmīga papildu kovariāta. Dabrafeniba farmakokinētiskā iedarbība pēc ķermeņa masai pielāgotās ieteicamās devas pediatriskiem pacientiem bija robežās no pieaugušajiem novērotās.

Uzsūkšanās

Dabrafeniba disperģējamo tablešu suspensija ātri uzsūcās, un laika mediāna, lai sasniegtu maksimālo koncentrāciju plazmā bija 1,5 stundas pēc devas lietošanas. Dabrafeniba kapsulu vidējā absolūtā perorālā biopieejamība bija 94,5%. Sagaidāms, ka suspensijas biopieejamība būs par 20% zemāka. Pamatojoties uz datiem, kas iegūti no pieaugušiem pacientiem, lietojot kapsulas, atkārtotas lietošanas gadījumā novēroja iedarbības samazināšanos, iespējams, pašām zālēm inducējot savu metabolismu. Vidējā akumulācijas AUC attiecība, vērtējot 18. dienu pret 1. dienu, bija 0,73.

Dabrafeniba iedarbība (C_{max} un AUC) palielinājās proporcionāli devai robežās no 12 mg līdz 300 mg, pēc vienreizējas devas lietošanas, taču, lietojot atkārtotu devu veidā divas reizes dienā, palielinājums bija mazāks nekā proporcionāli devai.

Pivotālajā pediatriskā pētījumā ģeometriskais vidējais (%CV) C_{max} un AUC_{tau} līdzsvara koncentrācijas stāvoklī bija 1330 ng/ml (93,5%) un 4910 ng*hr/ml (54,0%) LGG grupā un 1520 ng/ml (65,9%) un 4300 ng*hr/ml (44,7%) HGG grupā.

Uztura ietekme
Vienas 150 mg disperģējamo tablešu suspensijas lietošana kopā ar mazkaloriju maltīti ar zemu tauku saturu samazināja dabrafeniba biopieejamību (C_{max} un AUC samazinājās attiecīgi par 35 % un 29 %) un aizkavēja dabrafeniba uzsūkšanos, salīdzinot ar dabrafeniba lietošanu tukšā dūšā pētījumā pieaugušiem veseliem brīvprātīgajiem.

Izkliede

Dabrafenibs saistās ar cilvēka plazmas olbaltumvielām, un saistīšanās ir 99,7 %. Izkliedes tilpums līdzsvara koncentrācijā pēc intravenozas mikrodevas pieaugušajiem bija 46 l.

Biotransformācija

Dabrafeniba metabolismu galvenokārt mediē CYP2C8 un CYP3A4, veidojot hidroksidabrafenibu, kurš tālāk ar CYP3A4 starpniecību tiek oksidēts līdz karboksidabrafenibam. Karboksidabrafenibs var tikt neenzimātiski dekarboksilēts līdz demetildabrafenibam. Karboksidabrafenibs tiek izvadīts no organisma ar žulti un urīnu. Demetildabrafenibs var veidoties arī zarnās un tikt reabsorbēts. Demetildabrafenibs ar CYP3A4 starpniecību tiek metabolizēts līdz oksidatīviem metabolītiem. Hidroksidabrafeniba terminālais eliminācijas pusperiods ir līdzīgs kā pamatsavienojumam, kura eliminācijas pusperiods ir 10 stundas, savukārt karboksi- un demetilmetabolītiem ir garāks eliminācijas pusperiods (no 21 līdz 22 stundām). Pediatriskiem pacientiem pēc atkārtotu devu lietošanas kapsulās vai disperģējamo tablešu suspensijas veidā metabolīta un pamatsavienojuma AUC vidējā attiecība (%CV) bija attiecīgi 0,64 (28%), 15,6 (49%) un 0,69 (62%) hidroksi-, karboksil- un desmetildabrafenibam. Pamatojoties uz iedarbību, relatīvo stiprumu un farmakokinētiskajām īpašībām, gan hidroksi-, gan demetildabrafenibs var ietekmēt dabrafeniba klīnisko aktivitāti, savukārt karboksidabrafeniba aktivitāte nav uzskatāma par nozīmīgu.

Eliminācija

Dabrafeniba terminālais eliminācijas pusperiods pēc vienreizējas intravenozas mikrodevas pieaugušiem pacientiem bija 2,6 stundas. Pētījumā pieaugušajiem veseliem brīvprātīgajiem dabrafeniba terminālais eliminācijas pusperiods pēc vienreizējas disperģējamās tabletes devas iekšķīgas lietošanas bija 11,5 stundas (CV 67,7%). Dabrafeniba šķietamais klīrenss pediatriskiem pacientiem (ķermeņa masas mediāna: 38,7 kg) bija 11,8 l/h (CV 49%).

Pēc iekšķīgas devas lietošanas galvenais dabrafeniba eliminācijas ceļš ir metabolisms, kuru mediē CYP3A4 un CYP2C8. Ar dabrafenibu saistītie savienojumi izvadīti galvenokārt ar fēcēm: fēcēs konstatē 71% no iekšķīgi lietotās devas, bet 23% – konstatē urīnā metabolītu veidā.

Zāļu mijiedarbība

Citu zāļu ietekme uz dabrafenibu
Dabrafenibs ir cilvēka P-glikoproteīna (P-gp) un cilvēka BCRP substrāts *in vitro*. Tomēr šīs transportvielas minimāli ietekmē iekšķīgi lietota dabrafeniba biopieejamību un eliminmāciju, un klīniski nozīmīgas zāļu mijiedarbības risks ar P-gp vai BCRP inhibitoriem ir zems. Ne dabrafenibs, ne tā 3 galvenie metabolīti netika pierādīti kā P-gp inhibitori *in vitro*.

Dabrafeniba ietekme uz citām zālēm
Lai gan dabrafenibs un tā metabolīti hidroksidabrafenibs, karboksidabrafenibs un desmetildabrafenibs *in vitro* inhibēja cilvēka organisko anjonu transportvielas 1 (OAT1) un OAT3, un pierādīts, ka dabrafenibs un tā desmetilmetabolīts ir organisko katjonu transporvielas 2 (OCT2) inhibitori *in vitro*, zāļu mijiedarbības risks ar šīm transportvielām ir minimāls, pamatojoties uz dabrafeniba un tā metabolītu klīnisko iedarbību.

Īpašas pacientu grupas

Aknu darbības traucējumi
Pieaugušo pacientu populācijas farmakokinētikas analīze liecina, ka nedaudz paaugstināts bilirubīna un/vai ASAT līmenis (pēc Nacionālā Vēža institūta [National Cancer Institute – NCI] klasifikācijas) nozīmīgi neietekmē iekšķīgi lietota dabrafeniba klīrensu. Turklāt viegli aknu darbības traucējumi, ko definē pēc bilirubīna un ASAT vērtības, nozīmīgi neietekmēja dabrafeniba metabolītu koncentrāciju plazmā. Dati par pacientiem ar vidēji smagiem un smagiem aknu darbības traucējumiem nav pieejami. Tā kā metabolisms aknās un izdalīšanās ar žulti ir galvenie dabrafeniba un tā metabolītu eliminācijas ceļi, dabrafenibs jālieto piesardzīgi pacientiem ar vidēji smagiem un smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi
Pieaugušo pacientu populācijas farmakokinētikas analīze liecina, ka viegli nieru darbības traucējumi neietekmē iekšķīgi lietota dabrafeniba klīrensu. Lai gan dati par vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem ir ierobežoti, tie varētu liecināt, ka klīniski nozīmīgas ietekmes nav. Dati par pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem nav pieejami (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Rase
Pieaugušo pacientu populācijas farmakokinētikas analīze liecināja, ka aziātu un baltās rases pacientiem dabrafeniba farmakokinētikas atšķirības nav nozīmīgas. Dati, lai novērtētu citas rases piederības iespējamo ietekmi uz dabrafeniba farmakokinētiku, nav pietiekami.

Dzimums
Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzēm pieaugušiem un pediatriskiem pacientiem, aprēķinātais dabrafeniba klīrenss sievietēm bija nedaudz mazāks, taču atšķirība nav uzskatīta par klīniski nozīmīgu.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Dabrafeniba kancerogenitātes pētījumi nav veikti. Dabrafenibs nebija mutagēns vai klastogēns, izmantojot *in vitro* testus ar baktērijām un zīdītāju šūnu kultūrām, kā arī grauzēju mikrokodoliņu testā *in vivo*.

Kombinētajos mātīšu fertilitātes un agrīnās embrionālās un embriofetālās attīstības pētījumos ar žurkām dzelteno ķermeņu skaits olnīcās grūsnām mātītēm samazinājās, lietojot 300 mg/kg dienā (kas aptuveni 3 reizes pārsniedza klīnisko iedarbību cilvēkam, rēķinot pēc AUC), taču ietekmes uz estrālo ciklu, pārošanos vai fertilitātes rādītājiem. Lietojot devu 300 mg/kg dienā, novēroja attīstības toksicitāti, tai skaitā embrioletalitāti, kambaru starpsienas defektus un aizkrūts dziedzera formas izmaiņas, savukārt, lietojot devu ≥20 mg/kg dienā (≥0,5 reizes pārsniedz klīnisko iedarbību cilvēkam, rēķinot pēc AUC), novēroja aizkavētu skeleta veidošanos un samazinātu augļa ķermeņa masu.

Tēviņu fertilitātes pētījumi ar dabrafenibu nav veikti. Tomēr atkārtotu devu pētījumos žurkām un suņiem novēroja sēklinieku deģenerāciju/izsīkumu (≥0,2 reizes pārsniedzot klīnisko iedarbību cilvēkam, rēķinot pēc AUC). Pēc 4 nedēļu atveseļošanās perioda žurkām un suņiem joprojām bija vērojamas izmaiņas sēkliniekos (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Suņiem (≥2 reizes pārsniedzot klīnisko iedarbību cilvēkiem, rēķinot pēc AUC) novēroja ietekmi uz sirdi un asinsvadiem, tai skaitā vainagartēriju deģenerāciju/nekrozi un/vai asiņošanu, sirds atrioventrikulārā vārstuļa hipertrofiju/asiņošanu un priekškambaru fibrovaskulāru proliferāciju. Pelēm novēroja artēriju/perivaskulāru lokālu iekaisumu dažādos audos un žurkām novēroja aknu artēriju deģenerācijas un spontānas kardiomiocītu deģenerācijas ar iekaisumu (spontāna kardiomiopātija) sastopamības palielināšanos (žurkām un pelēm pārsniedzot klīnisko iedarbību cilvēkiem attiecīgi ≥0,5 reizes un 0,6 reizes). Pelēm novēroja ietekmi uz aknām, tai skaitā hepatocelulāru nekrozi un iekaisumu (≥0,6 reizes pārsniedzot klīnisko iedarbību cilvēkiem). Vairākiem suņiem, lietojot devu ≥20 mg/kg dienā (≥9 reizes pārsniedzot klīnisko iedarbību cilvēkiem, rēķinot pēc AUC), novēroja bronhoalveolāru plaušu iekaisumu, un tas bija saistīts ar seklu un/vai apgrūtinātu elpošanu.

Suņiem un žurkām, kuriem lietoja dabrafenibu, novēroja atgriezenisku ietekmi uz hematoloģiskajiem rādītājiem. Līdz 13 nedēļas ilgos pētījumos suņiem un žurkām (attiecīgi ≥10 un 1,4 reizes pārsniedzot klīnisko iedarbību cilvēkiem) novēroja samazinātu retikulocītu skaitu un/vai eritrocītu masu.

Juvenīlās toksicitātes pētījumos ar žurkām (≥0,2 reizes pārsniedzot klīnisko iedarbību cilvēkiem, rēķinot pēc AUC) novēroja ietekmi uz augšanu (mazāks garo kaulu garums), nieru toksicitāti (nogulsnes kanāliņos, kortikālu cistu un tubulāra bazofīlijas sastopamības palielināšanās, kā arī urīnvielas un/vai kreatinīna koncentrācijas atgriezeniska paaugstināšanās) un testikulāru toksicitāti (deģenerācija un kanāliņu paplašināšanās).

Dabrafenibs bija fototoksisks *in vitro* peļu fibroblastu 3T3 *Neutral Red Uptake* (NRU) testā un *in vivo* fototoksicitātes pētījumā, kailām pelēm iekšķīgi lietojot ≥100 mg/kg devas (>44 reizes pārsniedzot klīnisko iedarbību cilvēkiem, rēķinot pēc C_{max}).

Kombinācija ar trametinibu

Pētījumā ar suņiem, kurā dabrafenibu un trametinibu lietoja kombinācijā 4 nedēļas, kuņģa un zarnu trakta toksicitātes pazīmes un samazināta aizkrūts dziedzera limfoīdo šūnu veidošanās tika novērota, lietojot mazākas devas, nekā lietojot suņiem trametinibu vienu pašu. Citādi, tika novērota līdzīga toksicitāte kā salīdzināmos monoterapijas pētījumos.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Mannīts (E 421)
Mikrokristāliskā celuloze (E 460)
Krospovidons (E 1202)
Hipromeloze (E 464)
Kālija acesulfāms (E 950)
Magnija stearāts (E 470b)
Mākslīgais ogu aromatizētājs (maltodekstrīns, propilēnglikols [E 1520], mākslīgie aromatizētāji, trietilcitrāts [E 1505], benzilspirts [E 1519])
Koloidāls bezūdens silīcija dioksīds (E 551)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

Disperģējamā tablete

2 gadi.

Disperģējamo tablešu suspensija

Izlietot 30 minūšu laikā pēc pagatavošanas.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra.
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Necaurspīdīga balta augsta blīvuma polietilēna (ABPE) pudele ar bērniem neatveramu polipropilēna skrūvējamu vāciņu un silikagela desikantu.

Katrā pudelē ir 210 disperģējamās tabletes un divi 2 g desikantu iepakojumi. Pacienti jāinformē, ka desikantu iepakojumi jāglabā pudelē un tos nedrīkst norīt.

Iepakojuma saturs:
- 1 pudele (210 disperģējamās tabletes) un 2 mērkausiņi.
- 2 pudeles (420 disperģējamās tabletes) un 2 mērkausiņi.

Katra mērkausiņa tilpums ir 30 ml ar 5 ml iedaļām.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Disperģējamās tabletes suspensijas pagatavošana

- Noteiktā Finlee disperģējamo tablešu deva jāievieto mērkausiņā, kas satur aptuveni 5 ml vai 10 ml negāzēta dzeramā ūdens.
- Negāzēta dzeramā ūdens daudzums ir atkarīgs no noteiktā disperģējamo tablešu skaita. 1 līdz 4 disperģējamo tablešu devai lietojiet aptuveni 5 ml ūdens; 5 līdz 15 disperģējamo tablešu devai lietojiet aptuveni 10 ml ūdens.
- Pilnīga tablešu sadalīšanas var ilgt 3 minūtes (vai vairāk).
- Saturs viegli jāsamaisa ar nerūsējoša metāla tējkarotes rokturi un pēc tam nekavējoties jālieto.
- Suspensiju lietojiet ne vēlāk kā 30 minūšu laikā pēc pagatavošanas (pēc tablešu pilnīgas sadalīšanas). Ja pagājušas vairāk nekā 30 minūtes, nelietojiet suspensiju.
- Pēc sagatavotās suspensijas lietošanas mērkausiņā būs tabletes atlikums. Atlikumu var būt grūti saskatīt. Tam pašam tukšajam mērkausiņam pievienojiet aptuveni 5 ml negāzēta dzeramā ūdens un maisiet ar nerūsējoša metāla tējkarotes rokturi, lai atkārtoti suspendētu atlikušās daļiņas. Jāielieto viss mērkausiņa saturs.

Lietošana, izmantojot barošanas zondi vai šļirci perorālai ievadīšanai

- Kad suspensija ir pagatavota, ievelciet visu suspensiju no mērkausiņa šļircē, kas savienojama ar barošanas zondi vai perorālās ievadīšanas ierīci.
- Ja ievadāt caur barošanas zondi, pirms ievadīšanas izskalojiet barošanas zondi ar negāzētu dzeramo ūdeni, un ielejiet suspensiju barošanas zondē atbilstoši ražotāja norādījumiem, pēc ievadīšanas izskalojiet barošanas zondi ar negāzētu dzeramo ūdeni.
- Ja izmantojat šļirci iekšķīgai ievadīšanai, ievietojiet šļirces galu mutē tā, lai uzgalis pieskartos vaiga iekšpusei. Lēnām spiediet virzuli līdz galam, lai ievadītu pilnu devu.

Pilni norādījumi par lietošanu ar attēliem ir sniegti lietošanas instrukcijas beigās “Norādījumi par lietošanu”.

Likvidēšana

Mērkausiņu var lietot līdz 4 mēnešiem pēc pirmās lietošanas reizes. Pēc 4 mēnešiem mērkausiņu var izmest sadzīves atkritumos.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/23/1767/001-002

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

2023. gada 15. novembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē https://www.ema.europa.eu.

II PIELIKUMS

A. RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

A. RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāju, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova ulica 57
1000, Ljubljana
Slovēnija

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

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

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz;
- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ARĒJĀ KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Finlee 10 mg disperģējamās tabletes
dabrafenibum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra disperģējamā tablete satur dabrafeniba mesilātu, kas atbilst 10 mg dabrafeniba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur benzilspirtu. Sīkāku informāciju skatiet lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Disperģējamā tablete

1 pudele ar 210 disperģējamām tabletēm + 2 mērkausiņi
420 (2 pudeles ar 210) disperģējamām tabletēm + 2 mērkausiņi

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai
Pirms norīšanas izšķīdiniet tabletes ūdenī.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Satur mitruma uzsūcēju. To nedrīkst izņemt vai norīt.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP
Izlietot 30 minūšu laikā pēc pagatavošanas.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/23/1767/001	1 pudele ar 210 disperģējamām tabletēm + 2 mērkausiņi
EU/1/23/1767/002	420 (2 pudeles ar 210) disperģējamām tabletēm + 2 mērkausiņi

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Finlee 10 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

PUDELES ETIĶETE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Finlee 10 mg disperģējamās tabletes
dabrafenibum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra disperģējamā tablete satur dabrafeniba mesilātu, kas atbilst 10 mg dabrafeniba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur benzilspirtu. Sīkāku informāciju skatiet lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Disperģējamā tablete

210 disperģējamās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai
Pirms norīšanas izšķīdiniet tabletes ūdenī.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP
Izlietot 30 minūšu laikā pēc pagatavošanas.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Novartis Europharm Limited

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/23/1767/001 1 pudele ar 210 disperģējamām tabletēm + 2 mērkausiņi
EU/1/23/1767/002 420 (2 pudeles ar 210) disperģējamām tabletēm + 2 mērkausiņi

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Finlee 10 mg disperģējamās tabletes
dabrafenibum

Pirms Jūsu bērns uzsāk zāļu lietošanu uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur svarīgu informāciju.
- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jūsu bērnam. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes kā Jūsu bērnam.
- Ja Jūsu bērnam rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.
- Šajā instrukcijā sniegtā informācija ir paredzēta Jums vai Jūsu bērnam, taču instrukcijā būs tikai rakstīts "Jūsu bērns".

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Finlee un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Finlee lietošanas
3. Kā lietot Finlee
4. Iespējamās blakusparādības
5 Kā uzglabāt Finlee
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Finlee un kādam nolūkam tās lieto

Finlee ir zāles, kuru sastāvā ir aktīvā viela dabrafenibs.

Tās lieto kombinācijā ar citām zālēm (trametiniba šķīdumu iekšķīgai lietošanai) bērniem no 1 gada vecuma, lai ārstētu smadzeņu audzēja veidu, ko sauc par gliomu.

Finlee var lietot pacientiem ar:
- zemas pakāpes gliomu;
- augstas pakāpes gliomu, ja pacients ir saņēmis vismaz vienu staru un/vai ķīmijterapiju.

Finlee lieto, lai ārstētu pacientus, kuru smadzeņu audzējam ir specifiska mutācija (izmaiņas) tā sauktajā BRAF gēnā. Šī mutācija izraisa bojātu olbaltumvielu ražošanu organismā, kas savukārt var izraisīt audzēja attīstību. Pirms ārstēšanas uzsākšanas ārsts pārbaudīs šo mutāciju.

Kombinācijā ar dabrafenibu Finlee vēršas pret šīm bojātajām olbaltumvielām un palēnina vai aptur audzēja attīstību. **Izlasiet arī trametiniba šķīduma iekšķīgai lietošanai lietošanas instrukciju.**

2. Kas Jums jāzina pirms Finlee lietošanas

Nelietojiet Finlee šādos gadījumos:
- **ja Jūsu bērnam ir alerģija** pret dabrafenibu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā
Pirms Finlee lietošanas konsultējieties ar ārstu. Ārstam jāzina, ja Jūsu bērnam:
- ir **problēmas ar acīm**, tai skaitā nosprostota vēna, kas aizvada asinis no acs (tīklenes vēnas oklūzija) vai acu pietūkums, ko var izraisīt šķidruma noplūde (horioretinopātija);
- ir **sirdsdarbības traucējumi**, piemēram, sirds mazspēja vai sirds ritma traucējumi;
- ir vai ir bijuši **nieru darbības traucējumi;**
- ir vai ir bijuši **aknu darbības traucējumi**;
- ir vai jebkad ir bijuši kādi **plaušu vai elpošanas traucējumi**, tai skaitā apgrūtināta elpošana bieži kopā ar sausu klepu, elpas trūkumu un nogurumu;
- ir vai ir bijuši kādi **kuņģa un zarnu trakta traucējumi**, piemēram, divertikulīts (iekaisuši maisveida veidojumi resnajā zarnā) vai metastāzes kuņģa un zarnu traktā.

Pirms Jūsu bērns sāk lietot Finlee, ārstēšanas laikā un pēc tā ārsts veiks pārbaudes, lai izvairītos no komplikācijām.

Ādas pārbaude
Finlee var izraisīt ādas vēzi. Parasti šīs ādas izmaiņas paliek lokālas, un tās var noņemt ar operāciju, un ārstēšanu ar Finlee var turpināt bez pārtraukuma. Ārsts pārbaudīs Jūsu bērna ādu pirms ārstēšanas uzsākšanas un regulāri tās laikā.

Pārbaudiet Jūsu bērna ādu katru mēnesi un 6 mēnešus pēc šo zāļu lietošanas pārtraukšanas. Pēc iespējas ātrāk **pastāstiet ārstam**, ja pamanāt Jūsu bērnam jebkādas ādas izmaiņas, piemēram, jaunu kārpu, ādas iekaisumu vai sarkanīgu izcilni, kas asiņo vai nedzīst, vai dzimumzīmes izmēra vai krāsas izmaiņas.

Audzēja sabrukšanas sindroms
Nekavējoties **pastāstiet savam ārstam**, ja Jums rodas šādi simptomi: slikta dūša, elpas trūkums, neregulāra sirdsdarbība, muskuļu krampji, krampji, duļķains urīns, samazināts urīna daudzums un nogurums. Tās var būt pazīmes, kas liecina par stāvokli, ko izraisa strauja vēža šūnu sabrukšana, kas dažiem cilvēkiem var būt letāla (audzēja sabrukšanas sindroms vai TLS), skatīt 2. punktu (biežums nav zināms).

Bērni līdz 1 gada vecumam
Finlee iedarbība bērniem, kas jaunāki par 1 gadu, nav zināma. Tādēļ Finlee nav ieteicams lietot šajā vecuma grupā.

Pacienti, kas vecāki par 18 gadiem
Informācija par gliomas terapiju pacientiem, kas vecāki par 18 gadiem, ir ierobežota, tāpēc ārstam jāizvērtē ārstēšanas turpināšana pieaugušā vecumā.

Citas zāles un Finlee
Pirms ārstēšanas uzsākšanas pastāstiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai par visām zālēm, kuras Jūsu bērns lieto, pēdējā laikā ir lietojis vai varētu lietot. Tas attiecas arī uz bezrecepšu zālēm.

Dažas zāles var ietekmēt Finlee darbību vai palielināt blakusparādību rašanās iespējamību. Finlee var ietekmēt arī dažu citu zāļu darbību. Pie tādām pieder:
- zāles dzimstības kontrolei (kontracepcijas līdzekļi), kas satur hormonus, piemēram, tabletes, injekcijas vai plāksteri;
- zāles asins šķidrināšanai, piemēram, varfarīns un acenokumarols;
- zāles sirds slimību ārstēšanai, piemēram, digoksīns;
- zāles sēnīšu infekciju ārstēšanai, piemēram, itrakonazols, vorikonazols un posakonazols;
- zāles Kušinga slimības ārstēšanai, piemēram, ketokonazols;
- dažas zāles, zināmas kā kalcija kanālu blokatori, ko lieto paaugstināta asinsspiediena ārstēšanai, piemēram, diltiazems, felodipīns, nikardipīns, nifedipīns vai verapamils;
- zāles vēža ārstēšanai, piemēram, kabazitaksels;
- dažas zāles taukvielu (lipīdu) līmeņa pazemināšanai asinīs, piemēram, gemfibrozils;

- dažas zāles, ko lieto noteiktu psihiatrisku stāvokļu ārstēšanai, piemēram, haloperidols;
- dažas zāles, zināmas kā antibiotikas, piemēram, klaritromicīns, doksiciklīns un telitromicīns;
- dažas zāles tuberkulozes (TBC) ārstēšanai, piemēram, rifampicīns;
- dažas zāles, kas pazemina holesterīna līmeni, piemēram, atorvastatīns un simvastatīns;
- dažas zāles, zināmas kā imūnsupresanti, piemēram, ciklosporīns, takrolims un sirolims;
- dažas zāles, zināmas kā pretiekaisuma zāles, piemēram, deksametazons un metilprednizolons;
- dažas zāles HIV infekcijas ārstēšanai, piemēram, ritonavīrs, amprenavīrs, indinavīrs, darunavīrs, delavirdīns, efavirenzs, fosamprenavīrs, lopinavīrs, nelfinavīrs, tipranavīrs, sakvinavīrs un atazanavīrs;
- dažas zāles, ko lieto miega uzlabošanai, piemēram, diazepāms, midazolāms, zolpidēms;
- dažas zāles, ko lieto sāpju mazināšanai, piemēram, fentanils un metadons;
- zāles krampju (epilepsijas) ārstēšanai, piemēram, fenitoīns, fenobarbitāls, primidons, valproiskābe vai karbamazepīns;
- zāles, kas zināmas kā antidepresanti, piemēram, nefazodons un augu valsts līdzeklis divšķautņu asinszāle (*Hypericum perforatum)*.

Pastāstiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai, ja Jūsu bērns lieto jebkuras no šīm zālēm (vai, ja neesat pārliecināts). Ārsts var izlemt pielāgot zāļu devu.

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

Grūtniecība
- Ja Jūsu bērnam ir grūtniecība, vai ja domājat, ka Jūsu bērnam varētu būt grūtniecība, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Finlee var kaitēt vēl nedzimušajam bērnam.
- Ja Jūsu bērnam iestājas grūtniecība šo zāļu lietošanas laikā, nekavējoties pastāstiet to ārstam.

Bērna barošana ar krūti
Nav zināms, vai Finlee var nonākt mātes pienā Ja Jūsu bērns baro bērnu ar krūti vai plāno barot bērnu ar krūti, Jums jāinformē par to ārsts. Jūs, Jūsu bērns un ārsts izlemsiet, vai Jūsu bērns lietos Finlee, vai baros bērnu ar krūti.

Fertilitāte
Finlee, var samazināt spermatozoīdu skaitu, un tas pēc ārstēšanas ar Finlee pārtraukšanas var neatjaunoties.

Finlee lietošana ar trametiniba šķīdumu iekšķīgai lietošanai: trametinibs var negatīvi ietekmēt gan vīriešu, gan sieviešu auglību.

Pirms ārstēšanas uzsākšanas ar Finlee, konsultējieties ar ārstu par iespējām uzlabot Jūsu bērna izredzes nākotnē radīt bērnus.

Kontracepcija
- Ja Jūsu bērnam var iestāties grūtniecība, Finlee un trametiniba kombinācijā lietošanas laikā un vismaz 16 nedēļas pēc Finlee un trametiniba šķīduma iekšķīgai lietošanai kombinācijas pēdējās devas lietošanas, viņiem jāizmanto uzticama dzimstības kontroles metode (kontracepcija).
- Lietojot Finlee kombinācijā ar trametiniba šķīdumu iekšķīgai lietošanai, dzimstības kontroles metode, kas satur hormonus (piemēram, tabletes, injekcijas vai plāksteri), var nedarboties tik labi. Lai izvairītos no grūtniecības riska šīs zāļu kombinācijas lietošanas laikā, jāizmanto alternatīva efektīva dzimstības kontroles metode. Konsultējieties ar ārstu vai medmāsu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana
Finlee var izraisīt blakusparādības, kas var ietekmēt Jūsu bērna spēju vadīt transportlīdzekļus, braukt ar velosipēdu/skūteri, izmantot mehānismus vai veikt citas darbības, kurām nepieciešama modrība. Ja Jūsu bērnam ir redzes traucējumi vai ja viņš jūtas noguris vai nespēcīgs, vai ja viņam ir zems enerģijas līmenis, viņam jāizvairās no šādām darbībām.

Šīs blakusparādības ir aprakstītas 4. punktā. Lai iegūtu norādījumus, izlasiet visu informāciju šajā lietošanas instrukcijā.

Ja Jums ir kādas neskaidrības, pārrunājiet tās ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Jūsu bērna slimība, simptomi un ārstēšana arī var ietekmēt viņa spēju veikt šādas darbības.

Finlee satur kāliju
Šīs zāles satur kāliju mazāk par 1 mmol (39 mg) katrā maksimālā dienas devā, - būtībā tās ir "kāliju nesaturošas".

Finlee satur benzilspirtu
Šīs zāles satur <0,00078 mg benzilspirta katrā disperģējamā tabletē.

Benzilspirts var izraisīt alerģiskas reakcijas.

Ja Jūsu bērnam ir grūtniecība vai baro bērnu ar krūti, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas nepieciešams tādēļ, ka liels daudzums benzilspirta var uzkrāties Jūsu bērna organismā un izraisīt blakusparādības (ko sauc par metabolisko acidozi).

Ja Jūsu bērnam ir aknu vai nieru slimība, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas nepieciešams tādēļ, ka liels daudzums benzilspirta var uzkrāties bērna organismā un izraisīt blakusparādības (ko sauc par metabolisko acidozi).

3. Kā lietot Finlee

Vienmēr lietojiet savam bērnam šīs zāles tieši tā, kā ārsts, farmaceits vai medmāsa Jums teikuši. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

Cik daudz zāļu lietot
Ārsts lems par pareizu Finlee devu, pamatojoties uz Jūsu bērna ķermeņa masu.

Ārsts var izlemt, ka Jūsu bērnam jālieto mazāka deva, ja viņam radīsies blakusparādības.

Kā lietot šīs zāles
Sīkāku informāciju par to, kā pagatavot un ievadīt disperģējamās tabletes šķīdumu, lūdzam izlasīt nodaļu "Norādījumi par lietošanu" šīs instrukcijas beigās.

- Lietojiet **Finlee divas reizes dienā**. Lietojiet Finlee katru dienu vienā un tajā pašā laikā, tas palīdzēs Jums atcerēties, kad jālieto zāles. Lietojiet katru Finlee devu ar aptuveni 12 stundu starplaiku. Trametiniba šķīdumu iekšķīgai lietošanai lieto tikai vienu reizi dienā. Lietojiet trametiniba šķīdumu iekšķīgai lietošanai **vai nu** kopā ar Finlee rīta devu, **vai ar** Finlee vakara devu.
- Lietojiet Finlee tukšā dūšā, vismaz vienu stundu pirms vai divas stundas pēc ēšanas, tas nozīmē, ka:
    - pēc Finlee lietošanas Jūsu bērnam jānogaida **vismaz 1 stunda** pirms ēšanas;
    - pēc ēšanas Jūsu bērnam jānogaida **vismaz 2 stundas** pirms Finlee lietošanas;
    - ja nepieciešams, pēc pieprasījuma var barot bērnu ar krūti un/vai dot mākslīgo maisījumu zīdaiņiem.

Ja esat lietojis Finlee vairāk nekā noteikts
Ja esat lietojis pārāk daudz Finlee, **sazinieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu, lai saņemtu ieteikumus.** Ja ir iespējams, parādiet viņiem Finlee iepakojumu un šo instrukciju.

Ja esat aizmirsis lietot Finlee
Ja devas lietošanas laiks nokavēts par mazāk nekā 6 stundām, lietojiet to, tiklīdz atceraties.
Ja devas lietošanas laiks nokavēts par 6 stundām vai vairāk, izlaidiet šo devu un lietojiet nākamo devu ierastajā laikā. Pēc tam turpiniet lietot Finlee parastajā laikā.
Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja pēc Finlee lietošanas Jūsu bērnam ir vemšana
Ja Jūsu bērnam ir vemšana pēc Finlee lietošanas, nedodiet citu devu līdz nākamajai plānotajai devai.

Ja pārtraucat lietot Finlee
Lietojiet Finlee tik ilgi, cik iesaka ārsts. Nepārtrauciet zāļu lietošanu, ja vien to neiesaka darīt ārsts.

Ja Jums ir jebkādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Pārtrauciet šo zāļu lietošanu un meklējiet neatliekamo medicīnisko palīdzību, ja Jūsu bērnam ir kāds no šiem simptomiem:
- asiņu atklepošana, asiņu parādīšanās urīnā, vemšana ar asinīm vai vēmekļi, kas izskatās līdzīgi kafijas biezumiem, sarkani vai melni, darvai līdzīga vēdera izeja. Tās var būt asiņošanas pazīmes;
- drudzis (temperatūra 38°C vai augstāka);
- sāpes krūškurvī vai elpas trūkums, dažreiz ar drudzi vai klepu. Tās var būt pneimonīta vai plaušu iekaisuma (intersticiālas plaušu slimības) pazīmes;
- neskaidra redze, redzes zudums vai citas redzes izmaiņas. Tās var būt tīklenes atslāņošanās pazīmes;
- acu apsārtums, sāpes acīs, paaugstināta jutība pret gaismu. Tās var būt uveīta pazīmes;
- neizskaidrojamas muskuļu sāpes, muskuļu krampji vai muskuļu vājums, tumšs urīns. Tās var būt rabdomiolīzes pazīmes;
- spēcīgas sāpes vēderā. Tā var būt pankreatīta pazīme;
- drudzis, limfmezglu pietūkums, zilumi vai izsitumi uz ādas vienlaicīgi. Tas var liecināt par stāvokli, kad imūnā sistēma veido pārāk daudz infekciju apkarojošu šūnu, kas var izraisīt dažādus simptomus (hemofagocītiska limfohistiocitoze);
- slikta dūša, elpas trūkums, neregulāra sirdsdarbība, muskuļu krampji, krampji, duļķains urīns, samazināts urīna daudzums un nogurums. Tās var būt pazīmes, kas liecina par stāvokli, ko izraisa strauja vēža šūnu sabrukšana, kas dažiem cilvēkiem var būt letāla (audzēja sabrukšanas sindroms vai TLS);
- sarkanīgi plankumi uz ķermeņa, kas ir apļveida vai mērķa formas, ar centrālām čūlām vai bez tām, ādas lobīšanās, čūlas mutē, rīklē, degunā, uz dzimumorgāniem un ap acīm. Tās var būt nopietnu ādas izsitumu pazīmes, kas var būt dzīvībai bīstami, un pirms tām var būt drudzis un gripai līdzīgi simptomi (Stīvensa-Džonsona sindroms), plaši izsitumi, drudzis un palielināti limfmezgli (DRESS).

Citas iespējamās blakusparādības

Ļoti bieži *(var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):*
- galvassāpes;
- reibonis;
- klepus;
- caureja, slikta dūša, vemšana, aizcietējums, sāpes vēderā;
- ādas bojājumi, piemēram, izsitumi, pūtītēm līdzīgi izsitumi, sausa vai niezoša āda, apsārtusi āda;
- kārpām līdzīgi izaugumi (ādas papiloma);
- naga pamatnes infekcija;

- sāpes rokās vai kājās, vai locītavās;
- enerģijas trūkums vai vājuma vai noguruma sajūta;
- ķermeņa masas palielināšanās;
- augšējo elpceļu infekcijas ar tādiem simptomiem kā iekaisis kakls un aizlikts deguns (nazofaringīts);
- paaugstināts aknu enzīmu līmenis asins analīzēs;
- samazināts leikocītu līmenis (neitropēnija, leikopēnija);
- samazināts eritrocītu līmenis (anēmija).

Bieži *(var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):*
- bieža urinēšana ar sāpēm vai dedzinošu sajūtu (urīnceļu infekcija);
- ādas bojājumi, tai skaitā ādas infekcija (celulīts), ādas matu folikulu iekaisums, iekaisusi pārslveida āda (ģeneralizēts eksfoliatīvs dermatīts), ādas ārējā slāņa sabiezēšana (hiperkeratoze);
- samazināta ēstgriba;
- zems asinsspiediens (hipotensija);
- augsts asinsspiediens (hipertensija);
- elpas trūkums;
- sāpes mutē vai mutes čūlas, gļotādas iekaisums;
- zemādas tauku slāņa iekaisums (panikulīts);
- neparasta matu izkrišana vai mati kļūst plāni;
- sarkanas, sāpīgas rokas un kājas (plaukstu-pēdu sindroms);
- muskuļu spazmas;
- drebuļi;
- alerģiska reakcija (paaugstināta jutība);
- dehidratācija;
- redzes traucējumi, tai skaitā neskaidra redze;
- samazināts sirdsdarbības ātrums (bradikardija);
- nogurums, diskomforts krūškurvī, galvas reibonis, sirdsklauves (samazināta izsviedes frakcija);
- audu pietūkums (tūska);
- sāpes muskuļos (mialģija);
- nogurums, drebuļi, iekaisis kakls, sāpes locītavās vai muskuļos (gripai līdzīga slimība);
- patoloģiski testa rezultāti saistībā ar kreatīnfosfokināzi, enzīmu, kas atrodams galvenokārt sirdī, smadzenēs un skeleta muskuļos;
- paaugstināts cukura līmenis asinīs;
- zems nātrija vai fosfātu līmenis asinīs;
- samazināts trombocītu (šūnas, kas palīdz asinīm sarecēt) skaits asinīs;
- paaugstināta ādas jutība pret sauli.

Retāk *(var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem):*
- neregulāra sirdsdarbība (atrioventrikulāra blokāde);
- zarnu iekaisums (kolīts);
- ādas plaisāšana;
- svīšana naktī;
- pastiprināta svīšana;
- pacelti, sāpīgi, sarkani līdz tumši sarkanīgi-purpursarkani ādas plankumi vai čūlas, kas galvenokārt parādās uz rokām, kājām, sejas un kakla, ar drudzi (akūtas febrila neitrofilas dermatozes pazīmes).

Papildus iepriekš aprakstītajām blakusparādībām, līdz šim tikai pieaugušiem pacientiem ziņots par šādām blakusparādībām, bet tās var rasties arī bērniem:
- nervu slimība, kas var izraisīt sāpes, jušanas zudumu vai tirpoņu plaukstās un pēdās un/vai muskuļu vājumu (perifēra neiropātija);
- sausa mute;
- nieru mazspēja;

- labdabīgi ādas audzēji (akrohordons);
- iekaisīga slimība, kas galvenokārt skar ādu, plaušas, acis un limfmezglus (sarkoidoze);
- nieru iekaisums;
- caurums (perforācija) kuņģī vai zarnās;
- sirds muskuļa iekaisums, kas var izraisīt elpas trūkumu, drudzi, sirdsklauves un sāpes krūtīs,
- tetovējumos lokalizētas ādas reakcijas,
- staru terapijas blakusparādību pastiprināšanās.

Ziņošana par blakusparādībām
Ja Jūsu bērnam rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot V pielikumā minēto nacionālo ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Finlee

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz pudeles etiķetes un uz kastītes pēc EXP. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.
Ievadiet šķīdumu ne vēlāk kā 30 minūtes pēc tablešu izšķīšanas.

Šīm zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra.
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Finlee satur
- Aktīvā viela ir dabrafenibs. Katra disperģējamā tablete satur dabrafeniba mesilātu, kas atbilst 10 mg dabrafeniba.
- Citas sastāvdaļas ir: mannīts (E 421), mikrokristāliskā celuloze (E 460), krospovidons (E 1202), hipromeloze (E 464), kālija acesulfāms (E 950), magnija stearāts (E 470b), mākslīgais ogu aromatizētājs (maltodekstrīns, propilēnglikols [E 1520], mākslīgie aromatizētāji, trietilcitrāts [E 1505], benzilspirts [E 1519]), koloidāls bezūdens silīcija dioksīds (E 551).

Finlee ārējais izskats un iepakojums
Finlee 10 mg disperģējamās tabletes ir baltas līdz dzeltenīgas, apaļas, abpusēji izliektas 6 mm tabletes ar iespiestu "D" vienā pusē un "NVR" otrā pusē.

Baltas plastmasas pudeles ar skrūvējamiem plastmasas aizvākojumiem.

Pudelēs ir arī silikagela desikants mazos cilindra formas iepakojumos. Desikanti jāglabā pudelē, un tos nedrīkst norīt.

Finlee 10 mg disperģējamās tabletes ir pieejamas iepakojumos, kas satur 1 vai 2 pudeles (210 vai 420 disperģējamās tabletes) un 2 mērkausiņus.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks
Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Īrija

Ražotājs
Lek Pharmaceuticals d.d.
Verovškova ulica 57
1526, Ljubljana
Slovēnija

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova ulica 57
1000, Ljubljana
Slovēnija

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

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

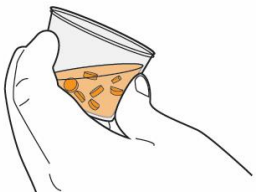
Sverige
Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

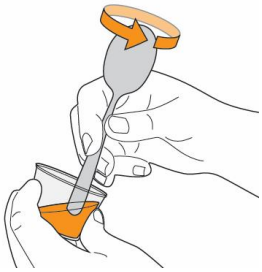
Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē https://www.ema.europa.eu.

NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

A. SADAĻA. LIETOŠANA IZMANTOJOT MĒRKAUSIŅU	
Pirms Finlee lietošanas Jums jāizšķīdina tabletes ūdenī. Izpildiet tālāk sniegtos norādījumus, lai izšķīdinātu tabletes ūdenī. Ja Finlee šķīdums nokļūst uz ādas, rūpīgi nomazgājiet šo vietu ar ziepēm un ūdeni. Ja Finlee šķīdums nokļūst acīs, rūpīgi izskalojiet acis ar vēsu ūdeni. Izšļakstīšanās gadījumā ievērojiet informāciju sadaļā "IZLIJUŠU ŠĶIDRUMU TĪRĪŠANA".	
1. Pirms Finlee lietošanas nomazgājiet un nosusiniet rokas.	
2. Mērkausiņā ielejiet negāzētu dzeramo ūdeni: o apmēram 5 ml 1 – 4 tabletēm o apmēram 10 ml 5 – 15 tabletēm	
3. Noņemiet bērniem neatveramo vāciņu, nospiežot uz leju un pagriežot pretēji pulksteņrādītāja virzienam.	
4. Saskaitiet nozīmēto tablešu skaitu rokā un ievietojiet tās mērkausiņā. Pudelē ir 2 plastmasas iepakojumi ar silikagela desikantu, lai disperģējamās tabletes būtu sausas. Ievietojiet iepakojumus atpakaļ pudelē, ja tie izkrīt. **Neizmetiet** iepakojumus. Aizveriet pudeli ar vāciņu. Uzglabājiet slēgto pudeli kartona kastītē bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.	

5. Nedaudz sasveriet mērkausiņu un viegli samaisiet ar nerūsējošā metāla tējkarotes rokturi, līdz tabletes ir pilnībā izšķīdušas (tam var būt nepieciešamas 3 minūtes vai vairāk). Kad šķīdums būs gatavs, tas būs duļķaini balts. Lietojiet šķīdumu ne vēlāk kā 30 minūtes pēc tablešu izšķīdināšanas.	
6. Pārliecinieties, ka Jūsu bērns izdzer visu šķīdumu no mērkausiņa.	
7. Pievienojiet apmēram 5 ml negāzēta dzeramā ūdens tukšajā mērkausiņā un samaisiet ar nerūsējošā metāla tējkarotes rokturi (mērkausiņa iekšpusē būs tablešu atlikumi, kurus var būt grūti pamanīt)	
8. Pārliecinieties, ka arī Jūsu bērns izdzer visu šo šķīdumu no mērkausiņa.	
9. Ja nozīmētas 5 – 15 tabletes: atkārtojiet 7. un 8. soli.	
10. Norādījumus par tīrīšanu skatīt C. SADAĻĀ.	

B. SADAĻA. LIETOŠANA, IZMANTOJOT SĻIRCI IEKŠĶĪGAI IEVADĪŠANAI VAI BAROŠANAS ZONDI

Barošanas zondes minimālais izmērs:

Jūsu deva	**Minimālais izmērs**
No 1 līdz 3 tabletēm	10 FR
No 4 līdz 15 tabletēm	12 FR

1. Lai izšķīdinātu tabletes, izpildiet A. sadaļas 1.–5. soli un pēc tam pārejiet uz šīs sadaļas 2. soli.	

2. Visu šķīdumu no mērkausiņa ievelciet šļircē, kas ir saderīga ar barošanas zondi vai iekšķīgas ievadīšanas ierīci.	
3a. **Lietošana izmantojot šļirci iekšķīgai ievadīšanai:** ievietojiet perorālās šļirces galu mutē tā, lai gals pieskartos jebkura vaiga iekšpusei. Lēnām spiediet virzuli līdz galam, lai ievadītu pilnu devu. **BRĪDINĀJUMS:** Finlee ievadīšana tieši rīklē vai virzuļa nospiešana pārāk ātri var izraisīt aizrīšanos.	
3b. **Lietošana izmantojot barošanas zondi:** ielejiet šķīdumu barošanas zondē saskaņā ar barošanas zondes ražotāja norādījumiem.	
4. Pievienojiet apmēram 5 ml negāzēta dzeramā ūdens tukšajā mērkausiņā un samaisiet ar nerūsējošā metāla tējkarotes rokturi, lai atbrīvotos no atlikumiem (mērkausiņā būs tablešu atlikumi, kas var būt grūti pamanāmi).	
5. Visu šķīdumu no mērkausiņa ievelciet šļircē, kas ir saderīga ar barošanas zondi vai iekšķīgas ievadīšanas ierīci.	
6. Izspiediet šķīdumu barošanas zondē vai vaiga iekšpusē.	
7. Atkārtojiet 4.–6. soli 3 reizes, lai ievadītu pilnu devu.	
8. Norādījumus par tīrīšanas skatīt C. SADAĻĀ.	

C. SADAĻA. TĪRĪŠANA

Mērkausiņš

- Tūlīt pēc lietošanas izskalojiet mērkausiņu ar ūdeni. Nelietojiet karstu ūdeni, jo tā var deformēt mērkausiņu.
- Nokratiet lieko ūdeni, pēc tam noslaukiet, izmantojot tīrus papīra dvieļus.
- Vienmēr gabājiet mērkausiņu tālāk no citiem virtuves priekšmetiem, lai izvairītos no piesārņojuma.
- Ja abi mērkausiņi kļūst netīri un tos nevar notīrīt tikai ar ūdeni, sazinieties ar farmaceitu, lai saņemtu jaunu mērkausiņu.

Tējkarote

- Mazgājiet tējkaroti ar rokām siltā ziepjūdenī vai arī trauku mazgājamā mašīnā.

Šļirce iekšķīgai ievadīšanai

Ja lietota, notīriet šļirci iekšķīgai lietošanai saskaņā ar ražotāja norādījumiem:

1. Piepildiet glāzi ar siltu ziepjūdeni.
2. Ievietojiet šļirci iekšķīgai ievadīšanai glāzē ar siltu ziepjūdeni.
3. Ievelciet ūdeni šļircē iekšķīgai ievadīšanai un vēlreiz iztukšojiet 4 – 5 reizes.
4. Izņemiet virzuli no cilindra.
5. Glāzi, virzuli un cilindru izskalojiet siltā tekošā ūdensvada ūdenī.
6. Pirms nākamās lietošanas atstājiet virzuli un cilindru uz sausas virsmas, lai tie nožūtu.

Jūs varat lietot mērkausiņu līdz 4 mēnešiem pēc pirmās lietošanas reizes. Pēc 4 mēnešiem izmetiet mērkausiņu sadzīves atkritumos.

IZLIJUŠU ŠĶIDRUMU TĪRĪŠANA

Ja Finlee šķīdums izlijis, veiciet šādas darbības:

1. Uzvelciet plastmasas cimdus.
2. Savāciet visu šķīdumu, izmantojot absorbējošu materiālu, piemēram, papīra dvieļus, kas samērcēti ūdens un sadzīves dezinfekcijas līdzekļa maisījumā.
3. Atkārtojiet tīrīšanu ar svaigi samērcētu absorbējošu materiālu vismaz 3 reizes, līdz laukums ir tīrs.
4. Nosusiniet laukumu ar papīra dvieļiem.
5. Izmetiet visus vienreizējās lietošanas materiālus, kas izmantoti izšļakstīto zāļu tīrīšanai, aizveramā plastmasas maisiņā.
6. Jautājiet farmaceitam, kā izmest plastmasas maisiņu.
7. Rūpīgi nomazgājiet rokas ar ziepēm un ūdeni.

IV PIELIKUMS

ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI UN REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMU IZMAIŅU PAMATOJUMS

Zinātniskie secinājumi

Ņemot vērā Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee — PRAC*) novērtējuma ziņojumu par dabrafeniba periodiski atjaunojamo(-ajiem) drošuma ziņojumu (-iem) (PADZ), *PRAC* zinātniskie secinājumi ir šādi:

Ņemot vērā pieejamos datus par staru terapijas atcelšanu un paaugstinātas jutības pret staru terapiju gadījumiem no klīniskajiem pētījumiem, literatūras un spontānajiem ziņojumiem, tajā skaitā dažus gadījumus ar ciešu saistību laikā, gadījuma lokalizāciju apstarotajā laukā, kā arī ticamu darbības mehānismu, *PRAC* uzskata, ka cēloņsakarība starp dabrafenibu un staru terapijas toksicitātes pastiprināšanos ir vismaz pamatoti iespējama. *PRAC* secināja, ka attiecīgi jāgroza dabrafenibu saturošu zāļu informācija.

Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteja (*CHMP*) ir izskatījusi *PRAC* ieteikumu un piekrīt *PRAC* vispārējiem secinājumiem un ieteikuma pamatojumam.

Reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par dabrafenibu, *CHMP* uzskata, ka ieguvuma un riska attiecība zālēm, kuras satur aktīvo vielu(-as) dabrafenibu, ir nemainīga, ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu informācijā.

CHMP iesaka mainīt reģistrācijas nosacījumus.