

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Finlee 10 mg pilloli li jinxterdu

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola li tinxtered fiha dabrafenib mesilate ekwivalenti għal 10 mg ta' dabrafenib.

Eċċipjent b'effett magħruf

Kull pillola li tinxtered fiha <0.00078 mg ta' alkoħol benziliku.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola li tinxtered.

Pillola ta' 6 mm bajda tagħti għal ħarira fl-isfar, tonda, bikonvessa bl-ittra "D" stampata fuq naħa waħda u bl-ittri "NVR" fuq l-oħra.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Glijoma ta' grad baxx

Finlee flimkien ma' trametinib huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti pedjatriċi li għandhom sena u aktar bi glijoma ta' grad baxx (LGG) b' mutazzjoni BRAF V600E li jeħtieġu terapija sistemika.

Glijoma ta' grad għoli

Finlee flimkien ma' trametinib huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti pedjatriċi li għandhom sena u aktar bi glijoma ta' grad għoli (HGG) b' mutazzjoni BRAF V600E li ngħataw digà mill-inqas trattament b' radjazzjoni u/jew b' kimoterapija.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Kura b' Finlee għandha tinbeda u tkun taħt is-superviżjoni ta' tabib ikkwalifikat bl-esperjenza fl-użu ta' prodotti mediċinali kontra l-kanċer.

Qabel jittiehed Finlee, il-pazjenti għandu jkollhom konferma tal-mutazzjoni BRAF V600E evalwata minn tagħmir mediku dijanjostiku *in vitro* (IVD) bil-marka CE li jikkorrispondi mal-użu maħsub. Jekk l-IVD bil-marka CE mhux disponibbli, il-konferma ta' BRAF V600E għandha tkun evalwata b' test ivalidat.

Finlee jintuża flimkien ma' trametinib trab għal soluzzjoni orali. Ara s-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott (SmPC) għall-pożoloġija ta' trametinib trab għal soluzzjoni orali.

Finlee m'għandux jinbidel ma' formulazzjonijiet oħrajn b' dabrafenib minħabba li ma dehret ebda bijoekwivalenza (ara sezzjoni 5.2).

Požoloġija

Id-doża rrakkomandata ta' Finlee darbtejn kuljum tiddependi mill-piż tal-persuna (Tabella 1).

Tabella 1 Reġim tad-doża mogħtija skont il-piż tal-persuna

Piż tal-persuna*	Doża rrakkomandata (mg dabrafenib) darbtejn kuljum	Doża rrakkomandata (ammont ta' pilloli ta' 10 mg) darbtejn kuljum
8 sa 9 kg	20 mg	2
10 sa 13 kg	30 mg	3
14 sa 17 kg	40 mg	4
18 sa 21 kg	50 mg	5
22 sa 25 kg	60 mg	6
26 sa 29 kg	70 mg	7
30 sa 33 kg	80 mg	8
34 sa 37 kg	90 mg	9
38 sa 41 kg	100 mg	10
42 sa 45 kg	110 mg	11
46 sa 50 kg	130 mg	13
≥51 kg	150 mg	15

*Dawwar il-piż għall-eqreb kg shih, jekk meħtieġ.
Id-doża rrakkomandata għal-pazjenti li jiżnu anqas minn 8 kg ma ġietx stabbilita.
Jekk jogħġbok irreferi għat-taqsimiet "Pożoloġija" u "Metodu ta' kif għandu jingħata" fl-SmPC ta' trametinib trab għal soluzzjoni orali, biex tkun taf x' doża trid tingħata ta' trametinib meta mogħti flimkien ma' Finlee.

Tul ta' żmien tat-trattament

It-trattament b'Finlee għandu jkompli sakemm tibqa' għaddejja l-marda jew sakemm tiżviluppa tossiċità inaċċettabbli. Teżisti *data* limitata dwar pazjent akbar minn 18-il sena bi glijoma, u għalhekk it-tkomplija tat-trattament f'pazjenti adulti għandha tissejjes fuq il-benefiċċji u r-riskji eżistenti għall-pazjent individwali skont kif evalwat mit-tabib.

Doži maqbuża jew meħuda tard

Jekk tinqabeż doża ta' Finlee, din għandha tittiehed biss jekk ikun fadal aktar minn 6 sigħat għad-doża li jmiss. Jekk wara li jittiehed Finlee l-pazjent jirremetti, m'għandhiex tittiehed doża oħra u d-doża li jmiss għandha tittiehed skont meta jmissha.

Modifikazzjoni fid-doża

L-immaniġġjar ta' reazzjonijiet avversi jista' jeħtieġ li d-doża titnaqqas, il-kura tiġi interrotta jew li l-kura titwaqqaf (ara Tabelli 2 u 3).

Jekk isehħu tossiċitajiet relatati mal-kura, mela allura dabrafenib u trametinib għandu jkollhom id-doża mnaqqsa, interrotta jew imwaqqfa simultanjament. L-eċċezzjonijiet, meta jkun hemm bżonn ta' modifikazzjoni fid-doża għal wieħed biss miż-żewġ trattamenti, huma spjegati fid-dettall hawn taht għal uveite, tumuri malinni mhux tal-ġilda pożittivi għal mutazzjoni RAS (primarjament b'rabta ma' dabrafenib), tnaqqis tal-frazzjoni tal-ħruġ ventrikulari tax-xellug (LVEF), okklużjoni tal-vina retinali (RVO), distakkament epiteljali tal-pigment retinali (RPED) u mard interstizjali tal-pulmun (ILD)/pulmonite (primarjament b'rabta ma' trametinib).

Modifikazzjonijiet jew interruzzjonijiet tad-doża mhumix irrakkomandati f'każ ta' reazzjonijiet avversi minn malinni tal-ġilda (ara sezzjoni 4.4).

Tabella 2 Skeda tal-modifikazzjonijiet tad-doża abbażi tal-grad ta' xi reazzjonijiet avversi (minbarra deni)

Grad (CTCAE)*	Modifikazzjonijiet irrakkomandati fid-doża ta' dabrafenib
Grad 1 jew Grad 2 (Tollerabbli)	Kompli l-kura u mmonitorja kif klinikament indikat.
Grad 2 (Intollerabbli) jew Grad 3	Waqqaf it-terapija sakemm it-tossicità tkun ta' Grad 0 sa 1 u naqqas id-doża b'livell wieħed meta terġa' tibda t-terapija. Irreferi għal Tabella 3 għal tagħrif dwar il-livell tad-doża.
Grad 4	Waqqaf għal kollox, jew waqqaf it-terapija sa Grad 0 sa 1 u naqqas id-doża b'livell wieħed meta terġa' tibda t-terapija. Irreferi għal Tabella 3 għal tagħrif dwar il-livell tad-doża.
* L-intensità tar-reazzjonijiet avversi kliniċi kklassifikati skont il-Kriterji ta' Terminoloġija Komuni għall-Avvenimenti Avversi (CTCAE)	

Tabella 3 Rakkomandazzjonijiet għal tnaqqis fil-livelli tad-doża minhabba reazzjonijiet avversi

Piż	Doża rrakkomandata (mg dabrafenib) darbtejn kuljum	Doża mnaqqs (ammont ta' pilloli ta' 10 mg) darbtejn kuljum		
		Livell bl-ewwel tnaqqis	Livell bit-tieni tnaqqis	Livell bit-tielet tnaqqis
8 sa 9 kg	20 mg	1	N/A	N/A
10 sa 13 kg	30 mg	2	1	N/A
14 sa 17 kg	40 mg	3	2	1
18 sa 21 kg	50 mg	3	2	1
22 sa 25 kg	60 mg	4	3	2
26 sa 29 kg	70 mg	5	4	2
30 sa 33 kg	80 mg	5	4	3
34 sa 37 kg	90 mg	6	5	3
38 sa 41 kg	100 mg	7	5	3
42 sa 45 kg	110 mg	7	6	4
46 sa 50 kg	130 mg	9	7	4
≥51 kg	150 mg	10	8	5
N/A=Mhux applikabbli. Waqqaf għal kollox Finlee jekk mhux kapaċi jittollera 10 mg darbtejn kuljum jew massimu ta' 3 doži mnaqqs.				

Meta r-reazzjonijiet avversi ta' individwu jkunu mmanigġjati b'mod effettiv, tista' terġa' tiġi kkunsidrata żieda fid-doża billi jiġu segwiti l-istess passi tad-dożaġg bħal daww tat-tnaqqis. Id-doża ta' dabrafenib m'għandhiex taqbeż id-doża rrakkomandata indikata f'Tabella 1.

Tibdil fid-doża minhabba reazzjonijiet avversi magħżula

Deni

Jekk it-temperatura tal-pazjent hija ta' $\geq 38^{\circ}\text{C}$, it-terapija b'dabrafenib u trametinib għandha titwaqqaf. Fil-każ ta' rikorrenza, it-terapija tista' tiġi interrotta wkoll mal-ewwel sintomu ta' deni. Għandu jinbeda trattament b'mediċini kontra d-deni bħal ibuprofen jew acetaminophen/paracetamol. L-użu ta' kortikosteroidi orali għandu jitqies f'dawk il-każijiet fejn il-mediċini kontra d-deni ma jkunux biżżejjed. Pazjenti għandhom jiġu evalwati għal sinjali u sintomi ta' infezzjoni u jekk meħtieġ ittrattati skont il-prattika lokali (ara sezzjoni 4.4). It-terapija għandha terġa' tinbeda jekk il-pazjent ikun ilu hieles mis-sintomi għal tal-inqas 24 siegħa jew (1) bl-istess livell tad-doża, jew (2) b'doża mnaqqs b'livell wieħed jekk id-deni ikun rikorrenti u/jew akkumpanjat minn sintomi severi ohra inkluż deidratazzjoni, ipotensjoni jew falliment tal-kliewi.

L-eċċezzjonijiet ta' tnaqqis tad-doża (meta titnaqqas id-doża ta' wahda miż-żewġ terapiji biss) għal reazzjonijiet avversi magħżula

Uveite

Mhija meħtieġa ebda modifikazzjoni fid-doża għal uveite sakemm ikun hemm terapiji lokali effettivi li jkunu jistgħu jikkontrollaw l-infjammazzjoni okulari. Jekk l-uveite ma tirrispondix għat-terapija okulari lokali, dabrafenib għandu jitwaqqaf sakemm tiġi riżolta l-infjammazzjoni okulari u mbagħad jerga' jinbeda dabrafenib b'doża mnaqqsa b'livell wieħed. Mhija meħtieġa ebda modifikazzjoni fid-doża ta' trametinib meta jittiehed ma' dabrafenib (ara sezzjoni 4.4).

Tumuri malinni mhux tal-ġilda pożittivi għall-mutazzjoni RAS

Il-benefiċċji u r-riskji għandhom jiġu kkunsidrati qabel titkompla l-kura b'dabrafenib f'pazjenti b'tumuri malinni mhux tal-ġilda li jkollu l-mutazzjoni RAS. Mhija meħtieġa ebda modifikazzjoni fid-doża ta' trametinib meta jittiehed ma' dabrafenib (ara sezzjoni 4.4).

Tnaqqis tal-frazzjoni tal-ħruġ ventrikulari tax-xellug (LVEF)/Disfunzjoni ventrikulari tax-xellug

Jekk ikun hemm tnaqqis assolut ta' >10% fl-LVEF meta mqabbel mal-linja bażi, u l-frazzjoni tal-ħruġ hija taħt il-limitu minimu tal-istituzzjoni tan-normal (LLN), jekk joghġbok irreferi għall-SmPC ta' trametinib trab għal soluzzjoni orali (sezzjoni 4.2) għal istruzzjonijiet dwar il-modifikazzjoni fid-doża għal trametinib. Mhija meħtieġa ebda modifikazzjoni fid-doża ta' dabrafenib meta jittiehed ma' trametinib (ara sezzjoni 4.4).

Okklużjoni tal-vina retinali (RVO) u distakkament epiteljali tal-pigment retinali (RPED)

Jekk il-pazjenti jirrapportaw disturbi viżivi ġodda bħal vista ċentrali mnaqqsa, vista m'ajpra, jew telf fil-vista fi kwalunkwe żmien waqt it-terapija ta' kombinazzjoni b'dabrafenib u trametinib, jekk joghġbok irreferi għall-SmPC ta' trametinib trab għal soluzzjoni orali (sezzjoni 4.2) għal istruzzjonijiet dwar il-modifikazzjoni fid-doża ta' trametinib. Mhija meħtieġa ebda modifikazzjoni fid-doża ta' dabrafenib meta dan jittiehed flimkien ma' trametinib għal każijiet ikkonfermati ta' RVO jew RPED.

Mard interstizjali tal-pulmun (ILD)/Pulmonite

F'pazjenti kkurati b'dabrafenib flimkien ma' trametinib b'ILD issuspettat jew b'pulmonite ssuspettata inklużi pazjenti li jipprezentaw sintomi u sinjali pulmonari ġodda jew progressivi inklużi sogħla, qtugħ ta' nifs, ipoksja, effużjoni plewrali, jew infiltrati, sakemm isiru investigazzjonijiet kliniċi, jekk joghġbok irreferi għall-SmPC ta' trametinib trab għal soluzzjoni orali (sezzjoni 4.2) għal istruzzjonijiet dwar il-modifikazzjoni fid-doża ta' trametinib. Mhija meħtieġa ebda modifikazzjoni fid-doża ta' dabrafenib meta dan jittiehed flimkien ma' trametinib għal każijiet ikkonfermati ta' ILD jew pulmonite.

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment epatiku

M'hemm l-ebda ħtieġa għal aġġustament tad-doża f'pazjenti b'indeboliment epatiku hafif. M'hemm l-ebda data klinika fuq pazjenti b'indeboliment epatiku moderat għal sever u ma tistax tiġi ddeterminata l-ħtieġa potenzjali għal aġġustament tad-doża (ara sezzjoni 5.2). Il-metaboliżmu epatiku u t-tnixxija biljari huma r-rotot ewlenin ta' eliminazzjoni ta' dabrafenib u tal-metaboliti tiegħu u pazjenti b'indeboliment epatiku moderat għal sever jista' jkollhom żieda fl-espożizzjoni. Dabrafenib għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti b'indeboliment epatiku moderat jew sever.

Indeboliment renali

M'hemm l-ebda ħtieġa għal aġġustament tad-doża f'pazjenti b'indeboliment renali hafif jew moderat. M'hemm l-ebda data klinika fuq pazjenti b'indeboliment renali sever u ma tistax tiġi ddeterminata l-ħtieġa potenzjali għal aġġustament tad-doża (ara sezzjoni 5.2). Dabrafenib għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti b'indeboliment renali sever.

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' terapija b'dabrafenib u trametinib mogħtija flimkien fit-tfal taħt is-sena ma ġewx iddeterminati s'issa. M'hemm l-ebda *data* disponibbli. Studji fuq annimali żgħar urew effetti ta' dabrafenib li ma kinux osservati f'annimali adulti (ara sezzjoni 5.3). *Data* dwar is-sigurtà fuq medda twila ta' żmien fost pazjenti pedjatriċi għalissa hi limitata.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Finlee huwa għal użu orali.

Finlee għandu jittieħed fuq stonku vojgħ, mill-inqas siegħa qabel ikla jew sagħtejn warajha (ara sezzjoni 5.2). It-trabi jistgħu jitreddgħu u/jew jingħataw ħalib tat-trab għat-trabi skont il-ħtiegħa jekk il-pazjent mhuwiex kapaċi jittollera l-kundizzjonijiet li fihom irid iżomm sajjem.

Huwa rrakkomandat li d-dożi ta' Finlee jittieħdu f'ħinijiet simili kuljum, billi jithalla intervall ta' madwar 12-il siegħa bejn id-dożi. Id-doża ta' darba kuljum ta' trametinib għandha tittieħed fl-istess ħin kuljum mad-doża ta' filgħodu jew mad-doża ta' filgħaxija ta' Finlee.

Jekk il-pazjent mhuwiex kapaċi jibla' u għandu mwahħal pajp nażogastriku, is-suspensjoni tal-pillola Finlee tista' tingħata mill-pajp.

L-istruzzjonijiet għat-thejjija u l-għoti tal-prodott mediċinali jinsabu f'sezzjoni 6.6.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Finlee huwa maħsub sabiex jintuża flimkien ma' trametinib trab għal soluzzjoni orali minħabba li teżisti *data* limitata dwar l-effikaċja ta' dabrafenib bħala monoterapija u ta' trametinib bħala monoterapija f'pazjenti bi BRAF V600 glijoma pożittiva għall-mutazzjoni. L-SmPC ta' trametinib trab għal soluzzjoni orali għandu jiġi kkonsultat qabel tinbeda l-kura. Għal tagħrif addizzjonali dwar it-twissijiet u l-prekawzjonijiet assoċjati mal-kura bi trametinib, jekk jogħġbok irreferi għall-SmPC ta' trametinib trab għal soluzzjoni orali.

Ittestjar ta' BRAF V600E

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' dabrafenib ma ġewx iddeterminati f'pazjenti bi glijoma bi BRAF tat-tip selvaġġ. Dabrafenib ma għandux jintuża f'pazjenti bi glijoma bi BRAF tat-tip selvaġġ (ara sezzjoni 5.1).

Tumuri malinni ġodda

Jista' jkun hemm tumuri malinni ġodda, kemm dawgħ tal-ġilda kif ukoll dawgħ li mhumieħ tal-ġilda, meta dabrafenib jintuża flimkien ma' trametinib.

Tumuri malinni tal-ġilda

Tumuri malinni tal-ġilda bħalma huma l-karċinoma taċ-ċelluli skwamużi tal-ġilda (cuSCC) fosthom keratoakantoma u melanoma primarja ġdida deħru fost pazjenti adulti trattati b'dabrafenib flimkien ma' trametinib (ara sezzjoni 4.8). Huwa rrakkomandat li jsir eżami tal-ġilda qabel il-bidu tat-terapija b'dabrafenib u kull xahar matul il-kura u sa sitt xhur wara l-kura. Il-monitoraġġ għandu jkompli għal 6 xhur wara li dabrafenib jitwaqqaf jew sakemm tinbeda terapija antineoplastika oħra.

Jekk hemm suspett ta' leżjonijiet fil-ġilda dawna għandhom jiġu kkontrollati permezz ta' qtugħ dermatologiku u ma jkollomx bżonn modifikazzjonijiet fit-trattament. Il-pazjenti għandhom jingħataw istruzzjonijiet biex jinfirmaw lit-tabib tagħhom minnufih jekk jiżviluppaw leżjonijiet godda fil-ġilda.

Tumuri malinni mhux tal-ġilda

Esperimenti *in vitro* wrew attivazzjoni paradossali ta' sinjalazzjoni ta' kinasi tal-proteini attivata b' mitogen (MAP kinasi) f'ċelluli tat-tip selvaġġ ta' BRAF b' mutazzjonijiet RAS meta esposti għal inibituri BRAF. Dan jista' jwassal għal riskju miżjud ta' malinni mhux kutanji b' esponiment għal dabrafenib (ara sezzjoni 4.8) meta jkunu preżenti mutazzjonijiet RAS. Ġew irrappurtati malinni assoċjati ma' RAS fi studji kliniċi fl-adulti, kemm ma' inibitur BRAF ieħor (lewkimija majelomonocitika kronika u SCC mhux kutanji tar-ras u tal-ġhonq) kif ukoll ma' monoterapija b' dabrafenib (adenokarċinoma pankreatika, adenokarċinoma fil-kanal tal-bila) u ma' dabrafenib f' kombinazzjoni ma' trametinib (kanċer kolorettali, kanċer tal-frixa).

Il-benefiċċji u r-riskji għandhom jiġu kkunsidrati qabel dabrafenib jingħata f' pazjenti li qabel kellhom kanċer jew li bħalissa għandhom kanċer assoċjat ma' mutazzjonijiet RAS. Il-pazjenti għandhom ikunu skrinjati għal malinni okkulti eżistenti diġà.

Wara l-waqfien ta' dabrafenib, il-monitoraġġ għal malinni sekondarji/rikorrenti mhux kutanji għandu jissokta għal mill-inqas 6 xhur jew sakemm tinbeda kura antineoplastika oħra. Sejbiet mhux normali għandhom jiġu ġestiti skont prattiki kliniċi.

Emorraġija

Episodji ta' emorraġija kienu rrappurtati f' pazjenti adulti u pedjatriċi li qed jieħdu dabrafenib flimkien ma' trametinib (ara sezzjoni 4.8). Sehhew episodji emorroġiċi maġġuri u emorroġiċi fatali f' pazjenti adulti li qed jieħdu dabrafenib flimkien ma' trametinib. Il-potenzjal għal dawn l-avvenimenti f' pazjenti b' ammonti baxxi ta' plejtlits ($<75\ 000/\text{mm}^3$) ma ġiex stabbilit għaliex dawn il-pazjenti kienu esklużi mill-istudji kliniċi. Ir-riskju ta' emorraġija jista' jiżdied bl-użu konkomitanti ta' terapija antiplejtlits jew antikoagulanti. Jekk issehh emorraġija, il-pazjenti għandhom jiġu kkurati kif indikat klinikament.

Indeboliment fil-vista

Reazzjonijiet oftalmoloġiċi, inkluż uveite u iridoċiklite, kienu rrappurtati f' pazjenti pedjatriċi li qed jieħdu dabrafenib flimkien ma' trametinib (ara sezzjoni 4.8), f' xi każijiet b' perjodu ta' żmien sakemm hargu mifruq fuq bosta xhur. Fi studji kliniċi fost pazjent adulti ttrattati b' dabrafenib, ġew irrappurtati reazzjonijiet oftalmoloġiċi, inkluż uveite, iridoċiklite u irite. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati ta' spiss għal sinjali viżwali u sintomi (bħal tibdil fil-vista, fotofobija u wġiġh fl-għajnejn) waqt li jkunu fuq it-terapija.

Mhux meħtieġa modifikazzjonijiet fid-doża sakemm terapiji effettivi lokali jistgħu jikkontrollaw l-infjammazzjoni fl-għajnejn. Jekk uveite ma tirrispondix għal terapija lokali fl-għajnejn, waqqaf dabrafenib sakemm l-infjammazzjoni fl-għajnejn tgħaddi u wara ibda dabrafenib mill-ġdid imnaqqas b' livell wiehed tad-doża. Mhija meħtieġa ebda modifikazzjoni fid-doża ta' trametinib meta dan jittiehed flimkien ma' dabrafenib wara dijanjosi ta' uveite.

Kienu rrappurtati każijiet ta' panuveite bijokulari jew iridoċiklite bijokulari li jissuġġerixxu s-sindrome ta' Vogt-Koyanagi-Harada fost pazjenti ttrattati b' dabrafenib flimkien ma' trametinib. Waqqaf dabrafenib sakemm ma tissolvix l-infjammazzjoni okulari u kkunsidra li tikkonsulta ma' oftalmologu. Jaf ikun meħtieġ trattament sistemiku b' kortikosteroidi.

RPED u RVO jistgħu jsehhu b' dabrafenib flimkien ma' trametinib. Jekk jogħġbok irreferi għall-SmPC ta' trametinib trab għal soluzzjoni orali (sezzjoni 4.4). Mhija meħtieġa ebda modifikazzjoni fid-doża ta' dabrafenib meta dan jittiehed flimkien ma' trametinib wara dijanjosi ta' RVO jew RPED.

Deni

Id-deni kien irrappurtat fi studji kliniċi b'dabrafenib f'pazjenti adulti u pedjatriċi (ara sezzjoni 4.8). Avvenimenti serji mhux infettivi ta' deni ġew identifikati (iddefiniti b'ħala deni akkumpanjat minn tertir sever, deidratazzjoni, pressjoni baxxa u/jew insuffiċjenza renali akuta ta' oriġini prerenali f'individwi b'funzjoni renali normali fil-linja bażi). F'pazjenti pedjatriċi mogħtija dabrafenib flimkien ma' trametinib, iż-żmien medju sakemm feġġ l-ewwel episodju ta' deni kien ta' 1.5 xhur. F'pazjenti adulti b'melanoma mhux operabbli jew metastatiku mogħtija dabrafenib flimkien ma' trametinib u li żviluppaw id-deni, madwar nofs l-ewwel episodji ta' deni seħħew fi żmien l-ewwel xahar ta' terapija u madwar terz tal-pazjenti kellhom 3 episodji jew aktar. Pazjenti b'avvenimenti serji mhux infettivi ta' deni rrispondew sew għall-interruzzjoni tad-doża u/jew għat-tnaqqis fid-doża u l-kura ta' appoġġ.

It-terapija b'dabrafenib u trametinib għandha tiġi interrotta jekk it-temperatura tal-pazjent tkun $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (ara sezzjoni 5.1). Fil-każ ta' rikorrenza, it-terapija tista' tiġi interrotta wkoll mal-ewwel sintomu ta' deni. Għandu jinbeda trattament b'mediċini kontra d-deni bħal ibuprofen jew acetaminophen/paracetamol. L-użu ta' kortikosteroidi orali għandu jitqies f'dawk il-każijiet fejn il-mediċini kontra d-deni ma jkunux biżżejjed. Il-pazjenti għandhom jiġu evalwati għal sinjali u sintomi ta' infezzjoni. It-terapija tista' terġa' tinbeda ladarba d-deni jgħaddi. Jekk id-deni jkun assoċjat ma' sinjali jew sintomi severi oħra, it-terapija għandha terġa' tinbeda f'doża mnaqqsa ladarba d-deni jirrisolvi u kif klinikament xieraq (ara sezzjoni 4.2).

Tnaqqis tal-frazzjoni tal-ħruġ ventrikulari tax-xellug (LVEF)/Disfunzjoni ventrikulari tax-xellug

Dabrafenib flimkien ma' trametinib ġie rrapportat li jnaqqas l-LVEF kemm f'pazjenti adulti kif ukoll f'pazjenti pedjatriċi (ara sezzjoni 4.8). Fi studji kliniċi f'pazjenti pedjatriċi, iż-żmien medju sal-bidu tal-ewwel okkorrenza ta' tnaqqis fl-LVEF kien ta' madwar xahar. Fi studji kliniċi f'pazjenti adulti, iż-żmien medju sal-bidu tal-ewwel okkorrenza ta' disfunzjoni ventrikulari tax-xellug, insuffiċjenza kardijaka u tnaqqis fl-LVEF kien ta' bejn xahrejn u 5 xhur.

F'pazjenti li jirċievu dabrafenib f'kombinazzjoni ma' trametinib, kultant kien hemm rapporti ta' disfunzjoni akuta u severa tal-ventrikolu tax-xellug ikkawżata minn mijokardite. Irkupru shiħ kien osservat meta twaqqaf it-trattament. It-tobba għandhom joqogħdu attenti għall-possibbiltà ta' mijokardite f'pazjenti li jiżviluppaw sinjali jew sintomi kardijaċi ġodda jew li qed jaggravaw. Jekk joghġbok irreferi għall-SmPC ta' trametinib trab għal soluzzjoni orali (sezzjoni 4.4) għal tagħrif addizzjonali. Mhija meħtieġa ebda modifikazzjoni fid-doża ta' dabrafenib meta dan jittiehed flimkien ma' trametinib.

Insuffiċjenza tal-kliwi

Insuffiċjenza tal-kliwi ġiet identifikata f' $\leq 1\%$ tal-pazjenti adulti ttrattati b'dabrafenib flimkien ma' trametinib. Generalment, il-każijiet osservati f'pazjenti adulti kienu assoċjati ma' deni u deidratazzjoni u rrispondew sew għall-interruzzjoni tad-doża u għal miżuri ta' appoġġ ġenerali. Ġiet irrappurtata nefrite granulomatuża wkoll f'pazjenti adulti. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati regolarment għall-kreatinina tas-serum waqt li jkunu qegħdin jingħataw it-terapija. Jekk il-kreatinina tiżdied, jista' jkun meħtieġ li t-trattament jiġi interrott kif klinikament xieraq. Dabrafenib ma ġiex studjat f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-kliwi (iddefinita b'ħala kreatinina ta' $>1.5 \times \text{ULN}$) għalhekk għandha tintuża kawtela f'dan il-kuntest (ara sezzjoni 5.2).

Avvenimenti epatiċi

Reazzjonijiet avversi epatiċi ġew irrappurtati f'pazjenti adulti u pedjatriċi fi studji kliniċi b'dabrafenib flimkien ma' trametinib (ara sezzjoni 4.8). Huwa rrakkomandat li l-pazjenti jkollhom il-funzjoni tal-fwied immonitorjata kull 4 ġimgħat għal 6 xhur wara li tinbeda l-kura. Il-monitoraġġ tal-fwied jista' jitkompla wara dan skont kif ikun indikat klinikament.

Tibdil fil-pressurejoni tad-demm

Ġew irrappurtati kemm ipertensjoni kif ukoll ipotensjoni f'pazjenti fi studji kliniċi b'dabrafenib flimkien ma' trametinib (ara sezzjoni 4.8). Il-pressurejoni tad-demm għandha titkejjel fil-linja bażi u tibqa' tkun iċċekkjata matul it-trattament, u l-ipertensjoni għandha tkun ikkontrollata permezz ta' terapija standard kif jixraq.

Mard interstizjali tal-pulmun (ILD)/Pulmonite

Ġew irrappurtati każijiet ta' pulmonite jew ILD f'pazjenti adulti fi studji kliniċi b'dabrafenib flimkien ma' trametinib. Jekk jogħġbok irreferi għall-SmPC ta' trametinib trab għal soluzzjoni orali għal tagħrif addizzjonali.

Raxx

Ir-raxx kien osservat f'49% tal-pazjenti pedjatriċi fi studji kliniċi meta dabrafenib jintuża flimkien ma' trametinib (ara sezzjoni 4.8). Il-maġġoranza ta' dawn il-każijiet kienu ta' Grad 1 jew 2 u ma kienu jeħtieġu ebda interruzzjoni fid-doża jew tnaqqis fid-doża.

Reazzjonijiet avversi gravi fil-ġilda

Każijiet ta' reazzjonijiet avversi gravi fil-ġilda (SCARs), li jinkludu s-sindrome ta' Stevens-Johnson, u reazzjoni mill-medicina b'eosinofilija u sintomi sistemiċi (DRESS), li jistgħu jkunu ta' theddida għall-ħajja jew fatali, kienu rrappurtati matul it-trattament b'terapija mħallta ta' dabrafenib/trametinib f'pazjenti adulti. Qabel it-tneġġja tat-trattament, il-pazjenti għandhom ikunu mgħarrfa dwar is-sinjali u s-sintomi u jkunu mmonitorjati mill-qrib għal reazzjonijiet fil-ġilda. Jekk jidher sinjali u sintomi li jissuġġerixxu SCARs, dabrafenib u trametinib għandhom jitwaqqfu.

Rabdomijolożi

Rabdomijolożi ġiet irrappurtata f'pazjenti adulti li kienu qegħdin jiehdu dabrafenib flimkien ma' trametinib. Sinjali jew sintomi ta' rabdomijolożi għandhom iwasslu għal evalwazzjoni u kura klinika xierqa kif indikat. Jekk jogħġbok irreferi għall-SmPC ta' trametinib trab għal soluzzjoni orali għal tagħrif addizzjonali.

Pankreatite

Pankreatite kienet irrappurtata f'pazjenti adulti u pedjatriċi ttrattati b'dabrafenib flimkien ma' trametinib fi studji kliniċi (ara sezzjoni 4.8). Uġiġħ addominali inspjegabbli għandu jiġi investigat minnufih u għandu jinkludi kejl tal-amilasi u l-lipasi fis-serum. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib meta jerġgħu jibdeu it-trattament wara episodju ta' pankreatite.

Trombożi tal-vini fondi (DVT)/Emboliżmu pulmonari (PE)

Emboliżmu pulmonari jew trombożi tal-vini fondi jistgħu jseħħu. Jekk il-pazjenti jiżviluppaw sintomi ta' emboliżmu pulmonari jew trombożi tal-vini fondi bħal qtugħ ta' nifs, uġiġħ fis-sider, jew nefha fid-dirgħajn jew fir-riglejn, huma għandhom ifittxu kura medika minnufih. It-trattament għandu jitwaqqaf b'mod permanenti f'każ ta' emboliżmu pulmonari li jkun ta' theddida għall-ħajja.

Disturbi gastrointestinali

Kolitie u enterkolite kienu rrappurtati f'pazjenti pedjatriċi ttrattati b'dabrafenib flimkien ma' trametinib (ara sezzjoni 4.8). Kienu rrappurtati kolite u perforazzjoni gastrointestinali, uħud minnhom saħansitra fatali, f'pazjenti adulti li jiehdu dabrafenib flimkien ma' trametinib. Jekk jogħġbok irreferi għall-SmPC ta' trametinib trab għal soluzzjoni orali għal tagħrif addizzjonali.

Sarkojdoži

Ġew irrappurtati każijiet ta' sarkojdoži f'pazjenti adulti kkurati b'dabrafenib flimkien ma' trametinib, li jinvolvu l-aktar il-ġilda, il-pulmun, l-ġhajnejn u l-ġhenieqed limfatiċi. Fil-maġġoranza tal-każijiet, il-kura b'dabrafenib u trametinib inżammet. Fil-każ ta' dijanjosi ta' sarkojdoži, għandha tiġi kkunsidrata kura rilevanti.

Nisa f'età li jistgħu joħorġu tqal/Fertilità fl-irġiel

Qabel it-tnedija tat-trattament f'nisa li jistgħu joħorġu tqal, għandu jingħata parir xieraq dwar metodi effettivi ta' kontraċezzjoni. Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw metodi effettivi ta' kontraċezzjoni matul it-terapija u sa ġimagħtejn wara li jitwaqqaf dabrafenib u sa l-6-il ġimgħa wara li jitwaqqaf trametinib. Pazjenti rġiel li jieħdu dabrafenib flimkien ma' trametinib għandhom jiġu infurmati dwar ir-riskju potenzjali ta' spermatogenezi mdgħajfa, li tista' tkun irriversibbli (ara sezzjoni 4.6).

Limfoistjoċitozi emofagoċitika

Fl-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq, ġiet osservata limfoistjoċitozi emofagoċitika (HLH) f'pazjenti adulti ttrattati b'dabrafenib flimkien ma' trametinib. Għandha tingħata attenzjoni meta dabrafenib jingħata flimkien ma' trametinib. Jekk tiġi kkonfermata l-HLH, l-ġhoti ta' dabrafenib u trametinib għandu jitwaqqaf u għandu jinbeda trattament għall-HLH.

Sindrome tal-lizi tat-tumur (Tumour lysis syndrome - TLS)

L-okkorrenza ta' - TLS, li tista' tkun fatali, ġiet assoċjata mal-użu ta' dabrafenib flimkien ma' trametinib (ara sezzjoni 4.8). Il-fatturi ta' riskju tat-TLS jinkludu piż tumurali għoli, insuffiċjenza renali kronika eżistenti minn qabel, oligurija, deidratazzjoni, pressjoni baxxa u awrina aċiduża. Pazjenti b'fatturi ta' riskju għat-TLS għandhom ikunu segwiti mill-qrib u għandha titqies idratazzjoni profilattika. It-TLS għandha tkun ittrattata minnufih, kif indikat klinikament.

Effetti ta' prodotti mediċinali oħra fuq dabrafenib

Dabrafenib huwa sottostrat ta' CYP2C8 u CYP3A4. Indutturi qawwija ta' dawn l-enzimi għandhom jiġu evitati meta jkun possibbli peress li dawn l-aġenti jistgħu jnaqqsu l-effikaċja ta' dabrafenib (ara sezzjoni 4.5).

Effetti ta' dabrafenib fuq prodotti mediċinali oħra

Dabrafenib huwa induttur ta' enzimi metabolizzanti li jista' jwassal għal tnaqqis fl-effikaċja ta' prodotti mediċinali użati b'mod komuni (ara l-eżempji fis-sezzjoni 4.5). Għalhekk hija essenzjali li ssir reviżjoni dwar l-użu tal-mediċina (DUR) meta tinbeda kura b'dabrafenib. L-użu konkometanti ta' dabrafenib ma' prodotti mediċinali li huma sottostrati sensittivi ta' ċertu enzimi metabolizzanti jew trasportaturi (ara sezzjoni 4.5) għandu ġeneralment jiġi evitat jekk ma jkunx possibbli li jsir monitoraġġ għall-effikaċja u aġġustament tad-doża.

Ġhoti fl-istess hin ta' dabrafenib ma' warfarin jirriżulta f'esponiment imnaqqas għal warfarin. Għandha tiġi eżerċitata kawtela u huwa rrakkomandat li jsir monitoraġġ addizzjonali tal-proporzjon normalizzat internazzjonali (INR) meta dabrafenib jintuża flimkien ma' warfarin u wara waqfien ta' dabrafenib (ara sezzjoni 4.5).

Ġhoti fl-istess hin ta' dabrafenib ma' digoxin jista' jirriżulta f'esponiment imnaqqas għal digoxin. Għandha tiġi eżerċitata kawtela u huwa rrakkomandat li jsir monitoraġġ addizzjonali ta' digoxin meta digoxin (trasportatur tas-sottosrat) meta dabrafenib jintuża flimkien ma' warfarin u wara waqfien ta' dabrafenib (ara sezzjoni 4.5).

Eċċipjenti

Potassium

Dan il-prodott mediċinali fih ammont ta' potassium, anqas minn 1 mmol (39 mg) f'kull doża massima għal kuljum, jiġifieri essenzjalment "hieles mill-potassium".

Alkoħol benziliku

Dan il-prodott mediċinali fih <0.00078 mg ta' alkoħol benziliku f'kull pillola li tinxtered.

L-alkoħol benziliku jista' jikkawża reazzjonijiet allergiċi.

Pazjenti taħt it-3 snin għandhom ikunu ċċekkjati minhabba sintomi respiratorji.

Pazjenti li huma, jew jistgħu joħorġu, tqal għandhom ikunu mgħarrfa dwar ir-riskju li jista' jkun hemm għall-fetu mill-eċċipjent tal-alkoħol benziliku, li jista' jingema' maż-żmien u jikkawża aċidożi metabolika.

Dabrafenib pilloli li jinxterdu għandhom jintużaw b'kawtela f'pazjenti b'indeboliment epatiku jew renali, minhabba li l-alkoħol benziliku jista' jingema' maż-żmien u jikkawża aċidożi metabolika.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Studji ta' interazzjoni twettqu biss f'adulti.

Effett ta' prodotti mediċinali ohra fuq dabrafenib

Dabrafenib huwa sottostrat għall-enzimi metabolizzanti CYP2C8 u CYP3A4, filwaqt li l-metaboliti attivi hydroxydabrafenib u desmethyl-dabrafenib huma sottostrati ta' CYP3A4. Għalhekk, prodotti mediċinali li huma inibituri jew indutturi qawwija ta' CYP2C8 jew CYP3A4 x'aktarx li jżidu jew inaqqsu, rispettivament, il-konċentrazzjonijiet ta' dabrafenib. Meta jkun possibbli għandhom jiġu kkunsidrati aġenti alternattivi waqt l-ghoti b'dabrafenib. Dabrafenib għandu jintuża b'kawtela jekk inibituri qawwija (eż. etoconazole, gemfibrozil, nefazodone, clarithromycin, ritonavir, saquinavir, telithromycin, itraconazole, voriconazole, posaconazole, atazanavir) jingħataw flimkien ma' dabrafenib. Evita l-ghoti flimkien ta' dabrafenib ma' indutturi qawwija (eż. rifampicin, phenytoin, carbamazepine, phenobarbital, jew St John's wort (*Hypericum perforatum*)) ta' CYP2C8 jew CYP3A4.

L-ghoti ta' ketoconazole (inibitur ta' CYP3A4) 400 mg darba kuljum, ma' dabrafenib 75 mg darbtejn kuljum, irriżulta f'żieda ta' 71% fl-AUC ta' dabrafenib u f'żieda ta' 33% fis- C_{max} ta' dabrafenib meta mqabbel mal-ghoti ta' dabrafenib waħdu. L-ghoti flimkien irriżulta f'żidiet fl-AUC ta' hydroxy u desmethyl-dabrafenib (żidiet ta' 82% u 68%, rispettivament). Ġie nnutat tnaqqis ta' 16% fl-AUC għal carboxy-dabrafenib.

L-ghoti ta' gemfibrozil (inibitur ta' CYP2C8) 600 mg darbtejn kuljum, ma' dabrafenib 75 mg darbtejn kuljum, irriżulta f'żieda ta' 47% fl-AUC ta' dabrafenib iżda ma bidilx is- C_{max} ta' dabrafenib meta mqabbel mal-ghoti ta' dabrafenib waħdu. Gemfibrozil ma kellu ebda effett klinikament rilevanti fuq l-espożizzjoni sistemika għall-metaboliti ta' dabrafenib ($\leq 13\%$).

L-ghoti ta' rifampin (induttur ta' CYP3A4/CYP2C8) 600 mg darba kuljum ma' dabrafenib 150 mg darbtejn kuljum wassal għal tnaqqis fis- C_{max} (27%) u l-AUC (34%) ta' doża ripetuta ta' dabrafenib. Ma giet innutata l-ebda bidla rilevanti fl-AUC għal hydroxy-dabrafenib. Kien hemm żieda fl-AUC ta' 73% għal carboxy-dabrafenib u tnaqqis fl-AUC ta' 30% għal desmethyl-dabrafenib.

L-ghoti flimkien ta' doži ripetuti ta' dabrafenib 150 mg darbtejn kuljum u s-sustanza li żżid il-pH rabeprazole 40 mg darba kuljum wassal għal żieda ta' 3% fl-AUC u tnaqqis ta' 12% fis- C_{max} ta' dabrafenib. Dawn il-bidliet fl-AUC u s- C_{max} ta' dabrafenib huma kkunsidrati li mhumiex ta' sinifikat kliniku. Prodotti mediċinali li jbiddu l-pH tal-parti ta' fuq tal-passaġġ gastrointestinali (GI) (eż. inibituri tal-pompa tal-protoni, antagonisti tar-riċettur ta' H_2 antaċidi) mhumiex mistennija li jnaqqsu l-bijodisponibbiltà ta' dabrafenib.

Effett ta' dabrafenib fuq prodotti mediċinali oħra

Dabrafenib huwa induttur tal-enzimi u jżid is-sintesi ta' enzimi li jimmetobilizzaw il-mediċina inkluż CYP3A4, CYP2Cs u CYP2B6 u jista' jżid is-sintesi ta' trasportaturi. Dan iwassal għal tnaqqis fil-livelli ta' prodotti mediċinali mmetabolizzati b'dawn l-enzimi fil-plasma, u jista' jaffettwa xi prodotti mediċinali ttrasportati. It-tnaqqis fil-konċentrazzjonijiet fil-plasma jista' jwassal għal telf jew tnaqqis fl-effett kliniku ta' dawn il-prodotti mediċinali. Hemm ukoll riskju ta' żieda fil-formazzjoni tal-metaboliti attivi ta' dawn il-prodotti mediċinali. Enzimi li jistgħu jiġu indotti jinkludu CYP3A fil-fwied u fl-imsaren, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, u UGTs (enzimi li jgħaqqdu l-glukuronidi). Il-proteina ta' trasport Pgp tista' tiġi indotta wkoll kif ukoll trasportatri oħra, eż. MRP2. L-induzzjoni ta' OATP1B1/1B3 u BCRP x'aktarx mhux ibbażata fuq l-osservazzjonijiet minn studju kliniku b'rosuvastatin.

In vitro, dabrafenib iproduċa żidiet dipendenti fuq id-doża f'CYP2B6 u CYP3A4. Fi studju kliniku dwar l-interazzjoni tal-mediċina, is- C_{max} u l-AUC ta' midazolam (sottostrat ta' CYP3A4) orali naqas b'47% u b'65%, rispettivament bl-ghoti ta' doži ripetuti ta' dabrafenib.

L-ghoti ta' dabrafenib u warfarin irriżulta fi tnaqqis fl-AUC ta' S- u R-warfarin ta' 37% u 33%, rispettivament, meta mqabbel mal-ghoti ta' warfarin waħdu. Is- C_{max} ta' S- u R-warfarin żdied bi 18% u b'19%.

Interazzjonijiet ma' hafna prodotti mediċinali li jiġu eliminati permezz tal-metaboliżmu jew bi trasport attiv huma mistennija. Jekk l-effett terapewtiku tagħhom huwa ta' importanza kbira għall-pazjent, u l-aġġustamenti fid-doża ma jsirux faċilment abbażi tal-monitoraġġ tal-effikaċja jew tal-konċentrazzjonijiet fil-plasma, dawn il-prodotti mediċinali għandhom jiġu evitati jew jintużaw b'kawtela. Ir-riskju għal ħsara fil-fwied wara l-ghoti ta' paracetamol huwa ssuspettat li jkun oġġla f'pazjenti li qed jirċievu kura konkomitanti b'induttori tal-enzimi.

L-għadd ta' prodotti mediċinali affettwati huwa mistenni li jkun kbir, għalkemm id-daqs tal-interazzjoni se jvarja. Gruppi ta' prodotti mediċinali li jistgħu jiġu affettwati jinkludu, imma mhumiex limitati għal:

1. Analġesiċi (eż. fentanyl, methaone)
2. Antibjotiċi (eż. clarithromycin, doxycycline)
3. Aġenti kontra l-kanċer (eż. cabazitaxel)
4. Antikoagulanti (eż. acenocoumarol, warfarin, ara sezzjoni 4.4)
5. Antiepilettiċi (eż. carbamazepine, phenytoin, primidone, valproic acid)
6. Antipsikotiċi (eż. haloperidol)
7. Imblukkaturi tal-kanal tal-kalċju (eż. diltiazem, felodipine, nicardipine, nifedipine, verapamil)
8. Glikosidi kardijaċi (eż. digoxin, ara sezzjoni 4.4)
9. Kortikosteroidi (eż. dexamethasone, methylprednisolone)
10. Antivirali tal-HIV (eż. amprenavir, atazanavir, darunavir, delavirdine, efavirenz, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, saquinavir, tipranavir)
11. Kontraċettivi ormonali (ara sezzjoni 4.6)
12. Ipnotiċi (eż. diazepam, midazolam, zolpidem)
13. Immunosuppressanti (eż. cyclosporin, tacrolimus, sirolimus)
14. Statini mmetabolizzati b' CYP3A4 (eż. atorvastatin, simvastatin)

Il-bidu tal-induzzjoni huwa probabbli li jsehh wara 3 ijiem ta' doži ripetuti b'dabrafenib. Wara l-waqfien ta' dabrafenib l-offset tal-induzzjoni huwa gradwali, il-konċentrazzjonijiet ta' sottostrati sensittivi ta' CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 u CYP2C19, UDP glukuronosil transferasi (UGT) u trasportaturi tas-sottostrati (eż. P-gp jew MRP-2) jistgħu jiżdiedu u l-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal tossiċità u d-doża ta' dawn l-aġenti tista' tehtieg li tiġi aġġustata.

In vitro, dabrafenib huwa inibitur ta' CYP3A4 ibbażat fuq il-mekkaniżmu. Għalhekk, tista' tiġi osservata inibizzjoni temporanja ta' CYP3A4 matul l-ewwel ftit jiem ta' kura.

Effetti ta' dabrafenib fuq sistemi tat-trasport ta' sustanzi

Dabrafenib huwa inibitur *in vitro* ta' polipeptidi trasportaturi tal-anjoni organiċi umani (OATP) 1B1 (OATP1B1), OATP1B3 u BCRP. Wara l-ġħoti ta' doża wahda ta' rosuvastatin (OATP1B1, OATP1B3 u sottostrat ta' BCRP) flimkien ma' doża ripetuta ta' dabrafenib f'pazjenti adulti, is- C_{max} ta' rosuvastatin żdied bi 2.6 drabi filwaqt li l-AUC inbidel bi ftit biss (żieda ta' 7%). Is- C_{max} miżjud ta' rosuvastatin mhux probabbli li jkollu rilevanza klinika.

Irreferi wkoll għall-gwida dwar l-interazzjonijiet bejn prodotti mediċinali u trametinib misjuba f'sezzjonijiet 4.4 u 4.5 tal-SmPC ta' trametinib trab għal soluzzjoni orali.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa f'età li jistgħu joħorġu tqal/Kontraċezzjoni fin-nisa

Nisa f'età li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw metodi effettivi ta' kontraċezzjoni matul it-terapija u għal ġimagħtejn wara li jitwaqqaf dabrafenib u għal 16-il ġimgħa wara li jitwaqqaf trametinib.

Dabrafenib jista' jnaqqas l-effikaċja tal-kontraċettivi ormonali orali jew ta' kwalunkwe kontraċettiv ormonali sistemiku u għandu jintuża metodu alternattiv effettiv ta' kontraċezzjoni, bħalma hu l-metodu tal-barriera (ara sezzjoni 4.5).

Tqala

M'hemm l-ebda *data* dwar l-użu ta' dabrafenib f'nisa tqal. Studji fuq annimali wrew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva u effett tossiku fuq l-iżvilupp embrijofetali, inkluż effetti teratoġeniċi (ara sezzjoni 5.3). Dabrafenib m'għandux jingħata lil nisa tqal sakemm il-benefiċċju potenzjali għall-omm ma jegħlibx ir-riskju possibbli għall-fetu. Jekk il-pazjenta toħroġ tqila waqt li qed tiehu dabrafenib, il-pazjenta għandha tiġi infurmata bil-periklu potenzjali għall-fetu. Jekk jogħġbok ara wkoll l-SmPC ta' trametinib trab għal soluzzjoni orali (sezzjoni 4.6) għal tagħrif addizzjonali dwar trametinib.

Treddigh

Mhuwiex magħruf jekk dabrafenib jiġix eliminat fil-halib uman. Ma jistax jiġi eskluż riskju għat-tarbija li qed titredda'. Għandha tittiehed deċiżjoni dwar jekk jitwaqqafx it-treddigh jew jitwaqqafx dabrafenib, filwaqt li jitqiesu l-benefiċċju tat-treddigh għat-tarbija u l-benefiċċju tat-terapija għall-mara.

Fertilità

M'hemm l-ebda *data* minn fost il-bnedmin dwar dabrafenib flimkien ma' trametinib. Dabrafenib jista' jfixxkel il-fertilità tal-irġiel u tan-nisa peress li fl-annimali deheru effetti fuq l-organi riproduttivi tal-irġiel u tan-nisa (ara sezzjoni 5.3). Pazjenti rġiel li jieħdu dabrafenib flimkien ma' trametinib għandhom jiġu infurmati dwar ir-riskju potenzjali għall-ispermatoġenesi mdgħajfa, li tista' tkun irriversibbli (ara sezzjoni 4.6). Jekk jogħġbok ara l-SmPC ta' trametinib trab għal soluzzjoni orali għal tagħrif addizzjonali.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Dabrafenib ghandu effett żghir fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Wiehed irid iżomm f'moħħu l-qagħda klinika tal-pazjent u l-profil ta' avvenimenti avversi ta' dabrafenib meta tiġi kkunsidrata l-kapaċità tal-pazjent li jwettaq attivitajiet li jeħtieġu ġudizzju, ħiliet konjittivi jew ta' moviment. Il-pazjenti għandhom ikunu konxji tal-potenzjal ta' għeja, sturdament u problemi fl-għajnejn li jaffettwaw dawn l-attivitajiet.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

Fi studji kliniċi fost pazjenti pedjatriċi ttrattati b'dabrafenib flimkien ma' trametinib, l-aktar reazzjonijiet avversi komuni (irrapportati bi frekwenza ta' >20%) kienu: deni (70%), raxx (49%), uġiġħ ta' ras (47%), rimettar (40%), għeja (36%), ġilda xotta (35%), dijarrea (34%), emorragija (34%), dardir (29%), dermatite akneiformi (29%), uġiġħ fl-addome (28%), newtopenija (26%), sogħla (24%) u żieda fit-transaminasi (22%). L-aktar reazzjonijiet avversi gravi rrapportati ta' spiss (Grad 3/4) kienu: newtopenija (15%), deni (11%), żieda fit-transaminasi (6%) u żieda fil-piż (5%). Bħalissa, l-ammont ta' data fuq medda twila ta' żmien dwar it-tkabbir u l-maturazzjoni tal-iskelettru f'pazjenti pedjatriċi huwa limitat (ara sezzjoni 5.3).

Il-profil ta' sigurtà tal-pazjenti pedjatriċi kien fil-biċċa l-kbira tiegħu konsistenti mal-profil ta' sigurtà stabbilit minn qabel f'pazjenti adulti. Ir-reazzjonijiet avversi miżjudi li ġejjin s'issa ġew irrapportati f'pazjenti adulti ttrattati b'kapsuli ta' dabrafenib u b'pilloli ta' trametinib: karċinoma taċ-ċelluli skwamozi fil-ġilda, keratosi seborroika, newropatija periferali (li tinkludi newropatija sensorjali u motorja), limfoedema, ħalq xott, keratosi attinika, insuffiċjenza renali, żieda tat-tossiċità tar-radjażzjoni (komuni), melanoma, akrokordon, sarkoidosi, korioretinopatija, pulmonite, insuffiċjenza renali akuta, nefrite, insuffiċjenza kardijaka, disfunzjoni ventrikulari tax-xellug, mard interstizzjali tal-pulmun, rabdomijolosi (mhux komuni), perforazzjoni gastrointestinali, limfoistjoċitozi emofagoċitika (rari), sindrome tal-liżi tat-tumur, mijokardite, sindrome ta' Stevens-Johnson, reazzjoni mediċinali b'sintomi ta' eosinofilja u sistemiċi, reazzjonijiet tal-ġilda assoċjati mat-tatwaġġi (frekwenza mhux magħrufa). Barra minn hekk, kienu rrapportati każijiet ta' panuveite bijokulari jew iridoċiklite bijokulari li jissuġġerixxu s-sindrome ta' Vogt-Koyanagi-Harada fost pazjenti adulti.

Tabella bil-lista ta' reazzjonijiet avversi

Is-sigurtà ta' dabrafenib flimkien ma' trametinib kienet evalwata f'sett miġmugħ dwar is-sigurtà ta' 171 pazjent pedjatriċi f'żewġ studji fost pazjenti bi BRAF V600 b'tumuri solidi avvanzati pożittivi għall-mutazzjoni. Erba' (2.3%) pazjenti kellhom bejn sena u <sentejn, 39 (22.8%) pazjent kellhom bejn sentejn u <6 snin, 54 (31.6%) pazjent kellhom bejn 6 snin u <12-il sena u 74 (43.3%) pazjent kellhom bejn 12 u <18-il sena malli ssieħbu. It-tul ta' żmien medjan tat-trattament kien ta' 2.3 snin.

Ir-reazzjonijiet avversi (Tabella 4) jinsabu mnizzlin hawn taħt skont il-klassifika tal-organi ta' MedDRA u skont il-frekwenza bl-użu tal-konvenzjoni li ġejja: komuni (ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $<1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1\,000$ sa $<1/100$), rari ($\geq 1/10\,000$ sa $<1/1\,000$), rari ħafna ($<1/10\,000$) u mhux magħruf (ma tistax tittieħed stima mid-data disponibbli). F'kull ġabra ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma mnizzla skont is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji jitniżżlu l-ewwel.

Tabella 4 Reazzjonijiet avversi bl-ghoti ta' dabrafenib ma' trametinib

Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	
Komuni hafna	Paronikija, nażofaringite* ¹
Komuni	Infezzjoni fil-pajp tal-awrina, ċellulite
Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati (inklużi ċesti u polpi)	
Komuni hafna	Papilloma fil-ġilda
Disturbi fid-demem u tas-sistema limfatika	
Komuni hafna	Newtopenija* ² , anemija, lewkopenija*
Komuni	Tromboċitopenija*
Disturbi fis-sistema immunitarja	
Komuni	Sensittività eċċessiva
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	
Komuni	Deidradazzjoni, nuqqas ta' aptit
Disturbi fis-sistema nervuża	
Komuni hafna	Uġiġh ta' ras, sturdament* ³
Disturbi fl-ghajnejn	
Komuni	Vista mċajpra, indeboliment fil-vista, uveite* ⁴
Mhux komuni	Qluġh tar-retina, edema periorbitali
Disturbi fil-qalb	
Komuni	Tnaqqis fil-frazzjoni tat-tfiġh 'il barra, bradikardija*
Mhux komuni	Imblokk atriyoventrikulari ⁵
Disturbi vaskulari	
Komuni hafna	Emorraġija* ⁶
Komuni	Ipertensjoni, ipotensjoni
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	
Komuni hafna	Sogħla*
Komuni	Dispnea
Disturbi gastrointestinali	
Komuni hafna	Uġiġh fl-addome*, xedda, dijarrea, dardir, rimettar
Komuni	Pankreatite, stomatite
Mhux komuni	Kolite*
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	
Komuni hafna	Akneiformi dermatite* ⁷ , ġilda xotta* ⁸ , ħakk, raxx* ⁹ , eritema
Komuni	Dermatite esfoljattiva ġġeneralizzata* ¹⁰ , alopeċja, sindrome tal-eritrodisestesija palmar-plantar, follikulite, leżjonijiet fil-ġilda, pannikulite, iperkeratosi, fotosensittività* ¹¹
Mhux komuni	Dermatozi newtrofilika akuta bid-deni ¹² , qsim fil-ġilda, għaraq mal-lejl, iperidrorosi
Disturbi muskoluskelettriċi u tat-tessuti konnettivi	
Komuni hafna	Artralġja, uġiġh fl-estremajiet
Komuni	Mijalġja*, spażmi fil-muskoli* ¹³
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	
Komuni hafna	Deni*, għeja* ¹⁴ , zieda fil-piż
Komuni	Infjammazzjoni mukożali, edema fil-wiċċ*, dehxieta ta' bard, edema periferali, mard jixbah lil tal-influenza

Investigazzjonijiet	
Komuni hafna	Żieda fit-transaminasi* ¹⁵
Komuni	Iponatremija, ipofosfatemija, iperglicemija, žieda fil-fosfatasi alkalini fid-demmi, žieda fil-gammaglutamiltransferasi, žieda fil-kreatina fosfokinasi fid-demmi
*Tindika terminu miġmugħ jew tnejn jew aktar tat-termini ppreferuti minn MedDRA li kienu meqjusa simili klinikament.	
1	nażofarinġite tinkludi farinġite
2	newtopenija tinkludi tnaqqis fl-ammont ta' newtrofili u newtopenija bid-deni
3	sturdament jinkludi mejt
4	uveite tinkludi iridoċiklite
5	imblokk atriyoventrikulari jinkludi imblokk atriyoventrikulari tal-ewwel grad
6	emorraġija tinkludi epistassi, ematurija, kontużjoni, ematomija, žieda fil-proporzjon normalizzat internazzjonali, emorraġija anali, emorraġija fis-sit tal-catheter, emorraġija ċerebrali, ekkimożi, ematomija estradurali, emorraġija gastrointestinali, ematokezzija, petekkje, emorraġija wara operazzjoni, emorraġija rettali, tnaqqis fl-ammont ta' ċelluli ħomor fid-demmi, emorraġija gastrointestinali superjuri, emorraġija fl-utru, dmija menstrwali qawwiya u purpura
7	akneiformi dermatite tinkludi akne u akne pustulari
8	gilda xotta tinkludi serożi u seroderma
9	raxx jinkludi raxx kakulopapulari, raxx pustulari, raxx eritematożu, raxx papulari, raxx makulari
10	dermatite esfoljattiva ġġeneralizzata tinkludi esfoljazzjoni fil-gilda u dermatite esfoljattiva
11	il-fotosensittività tinkludi reazzjoni ta' fotosensittività u ħruq mix-xemx
12	dermatożi newtrofilika akuta bid-deni hija reazzjoni avversa għall-medicina li tidher ukoll b' monoterapija b' dabrafenib (Tafinlar)
13	spażmi fil-muskoli jinkludu ebusija muskuloskeletalika
14	għeja tinkludi telqa u astenja
15	żieda fit-transaminasi tinkludi žieda fl-aspartat aminotransferasi (AST), žieda fl-alanin aminotransferasi (ALT) u ipertransaminasemija

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Żieda fil-piż

Iż-żieda fil-piż kienet irrappurtata biss fil-popolazzjoni pedjatrika. Kienet irrappurtata reazzjoni avversa fost 16% tal-popolazzjoni pedjatrika li tinkludi Grad 3 f' 5% tal-pazjenti, b' rata ta' twaqqif għal kollox ta' 0.6% tal-pazjenti. Iż-żmien medjan sakemm feġġ l-ewwel episodju ta' żieda fil-piż irrappurtata fost pazjenti pedjatriki mogħtija dabrafenib flimkien ma' trametinib kien ta' 3.5 xhur. Kienet osservata żieda fil-piż mil-linja bażi ta' ≥ 2 BMI (indici tal-massa tal-ġisem) perċentili fil-kategoriji skont l-età f' 36% tal-pazjenti.

Emorraġija

Kienu osservati episodji ta' emorraġija f' 34% tal-pazjenti pedjatriki, b' episodji fi Grad 3 li sehhew f' 1.2% tal-pazjenti. L-aktar episodju frekwenti ta' emorraġija (epistassi) kien irrappurtat fi 18% tal-pazjenti pedjatriki. Iż-żmien medjan sakemm feġġew l-ewwel episodju ta' emorraġija fost pazjenti pedjatriki kien ta' 2.6 xhur. Avvenimenti emorraġiċi, inklużi avvenimenti emorraġiċi ewlenin u emorraġiji fatali, sehhew f' pazjenti adulti li kienu qegħdin jiehdu dabrafenib flimkien ma' trametinib.

Ir-riskju ta' emorraġija jista' jiżdied bl-użu konkomitanti ta' terapija antiplejtlits jew antikoagulanti. Jekk issehh emorraġija, il-pazjenti għandhom jiġu kkurati kif indikat klinikament (ara sezzjoni 4.4).

Tnaqqis tal-frazzjoni tal-ħruġ ventrikulari tax-xellug (LVEF)/Disfunzjoni ventrikulari tax-xellug

Kienet irrappurtata LVEF f' 5.3% tal-pazjenti pedjatriki, b' episodji ta' Grad 3 isehħu f' <1% tal-pazjenti. Iż-żmien medjan sal-bidu tal-ewwel okkorrenza ta' tnaqqis fl-LVEF kien ta' madwar xahar.

Pazjenti b' LVEF aktar baxx mill-aktar limitu istituzzjonali baxx tan-normal ma kinux inklużi fl-istudji kliniċi b' dabrafenib. Dabrafenib flimkien ma' trametinib għandu jintuża b' kawtela f' pazjenti b' kundizzjonijiet li jistgħu jfixxlu l-funzjoni ventrikulari tax-xellug (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4). Jekk joġġbok irreferi għall-SmPC ta' trametinib trab għal soluzzjoni orali (sezzjoni 4.4)

Deni

Ġie rrapportat deni fi studji kliniċi b'dabrafenib flimkien ma' trametinib (ara sezzjoni 4.4). Id-deni kien irrappurtat f'70% tal-pazjenti pedjatriċi, b'episodji fi Grad 3 li sehhew fi 11% tal-pazjenti. Għall-pazjenti adulti, madwar nofs l-ewwel okkorrenzi ta' deni sehhew fl-ewwel xahar tat-terapija u madwar terz tal-pazjenti kellhom 3 avvenimenti jew aktar. F'1% tal-pazjenti li ngħataw dabrafenib bħala monoterapija fil-popolazzjoni adulta ta' sigurtà integrata, avvenimenti serji mhux infettivi ta' deni ġew identifikati (iddefiniti bħala deni akkumpanjat minn tertir sever, deidratazzjoni, pressjoni baxxa u/jew insuffiċjenza renali akuta ta' orġini prerrenali f'pazjenti b'funzjoni renali normali fil-linja bażi). Il-bidu ta' dawn l-avvenimenti serji mhux infettivi ta' deni ġeneralment kien fl-ewwel xahar tat-terapija. Il-pazjenti b'avvenimenti serji mhux infettivi ta' deni rrispondew sew għall-interruzzjoni tad-doża u/jew għat-tnaqqis fid-doża u l-kura ta' appoġġ (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Avvenimenti epatiċi

Reazzjonijiet avversi epatiċi ġew irrappurtati f'pazjenti adulti u pedjatriċi fi studji kliniċi b'dabrafenib flimkien ma' trametinib. Fejn tidhol is-sigurtà fil-popolazzjoni pedjatrika, kienu komuni hafna żidiet fl-ALT u fl-AST, kif irrappurtati fi 13% u 16% tal-pazjenti, rispettivament. Jekk jogħġbok irreferi għall-SmPC ta' trametinib trab għal soluzzjoni orali għal tagħrif addizzjonali.

Tibdil fil-pressjoni tad-demm

Kienet irrappurtata pressjoni għolja fi 2.3% tal-pazjenti pedjatriċi, b'episodji ta' Grad 3 isehhu f'1.2% tal-pazjenti. Iż-żmien medjan sakemm feġġ l-ewwel episodju ta' pressjoni għolja fost pazjenti pedjatriċi kien ta' 5.4 xhur.

Il-pressjoni għolja kienet irrappurtata f'4.1% tal-pazjenti pedjatriċi, b'episodji ta' $\geq$ Grad 3 li sehhew fi 2.3% tal-pazjenti. Iż-żmien medjan sakemm feġġ l-ewwel episodju ta' pressjoni għolja fost pazjenti pedjatriċi kien ta' 2.2 xhur.

Il-pressjoni tad-demm għandha titkejjel fil-linja bażi u għandha tiġi ssorveljata matul il-kura, b'kontroll tal-pressjoni għolja b'terapija standard kif xieraq (ara sezzjoni 4.4).

Artralġja

L-artralġja kienet irrappurtata bħala komuni hafna fejn tidhol is-sigurtà fil-popolazzjonijiet adulti u pedjatriċi integrati mogħtija dabrafenib flimkien ma' trametinib. Fejn tidhol is-sigurtà fil-popolazzjoni pedjatrika, l-artralġja kienet irrappurtata fi 13% tal-pazjenti, bi 1% tal-każijiet isehhu bi gravità fi $\geq$ Grad 3. L-artralġja kienet irrappurtata f'25% tal-pazjenti adulti, għalkemm dawn kienu prinċipalment ta' Grad 1 u 2 ta' severità bi Grad 3 jsehh b'mod mhux komuni ($<1\%$).

Iposfosfatemija

L-iposfosfatemija kienet irrappurtata bħala komuni fejn tidhol is-sigurtà fil-popolazzjonijiet adulti u pedjatriċi integrati mogħtija dabrafenib flimkien ma' trametinib f'4% u f'5.8% tal-pazjenti, rispettivament. Tajjeb li ninnutaw li l-episodji ta' Grad 3 sehhew f'1% tal-pazjenti adulti. F'pazjenti pedjatriċi, l-iposfosfatemija sehhiet biss bi gravità ta' Grad 1 u 2.

Pankreatite

Il-pankreatite kienet irrappurtata f'1.2% tal-pazjenti pedjatriċi, b' $<1\%$ tal-pazjenti bi gravità ta' Grad 3. Waqt studji kliniċi fost pazjenti adulti, sehh episodju wiehed biss ta' pankreatite fl-ewwel ġurnata li fiha ngħata dabrafenib lil pazjent b'melanoma metastatika u reġa' sehh wara li reġa' ngħatat doża mnaqqsa. Ugħigh addominali inspjegabbli għandu jiġi investigat minnufih u għandu jinkludi kejl tal-amilasi u l-lipasi fis-serum. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib meta jerġġu jibded it-ttrattament wara episodju ta' pankreatite (ara sezzjoni 4.4).

Tumuri malinni tal-ġilda

Fil-popolazzjoni adulta ta' sigurtà integrata għal dabrafenib flimkien ma' trametinib, 2% tal-pazjenti żviluppaw cuSCC bi żmien medjan għall-bidu ta' 18 sa 31 ġimgha. Iż-żmien medjan biex issir dijanjosi għall-ewwel episodju ta' cuSCC kien ta' 223 ġurnata (medda ta' bejn 56 ġurnata u 510 granet). Il-pazjenti kollha adulti li żviluppaw cuSCC jew melanoma primarja ġdida komplew bil-kura mingħajr modifikazzjoni fid-doża (ara sezzjoni 4.4).

Tumuri malinni mhux tal-ġilda

L-attivazzjoni ta' sinjalazzjoni ta' MAP-kinasi f'ċelluli bi BRAF tat-tip selvaġġ esposti għal inibituri ta' BRAF tista' twassal għal żieda fir-riskju ta' tumuri malinni mhux tal-ġilda, inkluż dawk b'mutazzjonijiet RAS (ara sezzjoni 4.4). Ġew irrappurtati tumuri malinni mhux tal-ġilda f'<1% tal-pazjenti fil-popolazzjoni adulta ta' sigurtà integrata ta' dabrafenib flimkien ma' trametinib. Każijiet ta' tumuri malinni minhabba RAS dehru b'dabrafenib flimkien ma' trametinib. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati kif klinikament xieraq.

Insuffiċjenza renali

Insuffiċjenza renali minhabba aġotemija prerrenali assoċjata mad-deni jew nefrite granulomatika ma kinitx komuni f'pazjenti adulti; madanakollu, dabrafenib ma ġiex studjat f'pazjenti b'insuffiċjenza renali (iddefinita bħala kreatinina >1.5 x ULN). Għandha tintuża kawtela f'din is-sitwazzjoni (ara sezzjoni 4.4).

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mnizżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Ma kienu rappurtati ebda sintomi ta' doża eċċessiva gravi fost pazjenti pedjatriċi mogħtija dabrafenib flimkien ma' trametinib waqt studji kliniċi. M'hemm l-ebda kura speċifika għal doża eċċessiva. Jekk ikun hemm doża eċċessiva, il-pazjent għandu jingħata l-għajjnuna b'monitoraġġ xieraq kif meħtieġ.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Aġenti antineoplastiċi, inibituri tal-proteina kinasi, inibituri tal-kinasi serina-treonina B-Raf (BRF), Kodiċi ATC: L01EC02

Mekkanżimu ta' azzjoni

Dabrafenib huwa inibitur tal-kinasijiet RAF. Il-mutazzjonijiet onkoġeniċi fi BRAF wasslu għall-attivazzjoni kostituttiva tal-mogħdija RAS/RAF/MEK/ERK. Il-mutazzjoni BRAF li ġiet osservata b'mod l-aktar komuni hija V600E, li kienet identifikata f'19% tal-popolazzjoni pedjatrika b'LGG u f'madwar 5% tal-pazjenti pedjatriċi b'HGG.

Kombinazzjoni ma' trametinib

Trametinib huwa inibitur allosteriku, reversibbli u selettiv ħafna ta' kinasi 1 (MEK1) u attivazzjoni MEK2 regolati b'sinjal ekstraċċellulari attivati b'mitoġenu. Proteini MEK huma komponenti tal-mogħdija tal-kanisi relatata mas-sinjal ekstraċċellulari (ERK). F'kanċers umani, din il-mogħdija ħafna drabi tiġi attivata permezz ta' forom mibdula ta' BRAF li jattivaw MEK. Trametinib jinibixxi l-attivazzjoni ta' MEK permezz ta' BRAF u jinibixxi l-attività tal-kinasi ta' MEK.

B'hekk, trametinib u dabrafenib jinibixxu żewġ kinisijiet f'din il-mogħdija, MEK u RAF, u għalhekk il-kombinazzjoni tipprovdi inibiuzzjoni konkomitanti tal-mogħdija. Il-kombinazzjoni ta' dabrafenib ma' trametinib uriet attività antitumurali f'linji ta' ċelluli tal-kanċer pożittiv għall-mutazzjoni BRAF V600 *in vitro* u ddewwem l-ħolqien tar-reżistenza *in vivo* f'xenotrapjanti pożittivi għall-mutazzjoni BRAF V600.

Effetti farakondinamici

Tagħrif prekliniku ġġenerat f'analizi bijokimika wera li dabrafenib jinibixxi l-kanisijiet BRAF mal-attivazzjoni tal-mutazzjonijiet tal-kodon 600 (Tabella 5).

Tabella 5 Attività inibitorja tal-kinasi ta' dabrafenib kontra l-kinasijiet RAF

Kinasi	Koncentrazzjoni inibitorja ta' 50 (nM)
BRAF V600E	0.65
BRAF WT	3.2
CRAF WT	5.0

Effikaċja klinika u sigurtà

Popolazzjoni pedjatrika

L-effikaċja klinika u sigurtà ta' dabrafenib flimkien ma' terapija mlaqqgħa ma' trametinib f'pazjenti pedjatriċi ta' bejn is-sena u <18-il sena bi BRAF V600 glijoma pożittiva għall-mutazzjoni kienu evalwati fi studju kliniku multicentru, open-label, f'Fazi II (EudraCT 2015-004015-20). Pazjenti bi glijoma ta' grad baxx (WHO 2016 Gradi 1 u 2) li kellhom bżonn terapija sistemika l-ewwel ingħažlu għal għarrieda skont proporzjon ta' 2:1 għal dabrafenib flimkien ma' trametinib jew caroplatin plus vincristine, u pazjenti bi glijoma ta' grad għoli b'rikaduta jew refrattorja (WHO 2016 Gradi 3 u 4) issieħbu f'koorti magħmul minn grupp wiehed mogħti dabrafenib plus trametinib.

Il-qagħda tal-mutazzjoni BRAF kienet identifikata b'mod prospettiv permezz ta' test lokali, jew permezz ta' test ta' reazzjoni-katina tal-polimerasi (PCR) f'ħin reali f'laboratorju ċentrali meta t-test lokali ma kienx disponibbli. Barra minn hekk, sar ukoll test retrospektiv tal-kampjuni tumurali disponibbli fil-laboratorju ċentrali biex tkun ikkonfermata mutazzjoni BRAF V600E.

Id-doża ta' dabrafenib u trametinib waqt l-istudju kliniku kienet skont l-eżatt u l-piż, b'dabrafenib mogħti bħala doża orali ta' 2.625 mg/kg darbtejn kuljum għal pazjenti li kellhom <12-il sena u 2.25 mg/kg darbtejn kuljum għal pazjenti li kellhom 12-il sena u aktar; trametinib ingħata bħala doża orali ta' 0.032 mg/kg darba kuljum għal pazjenti li kellhom <6 snin u 0.025 mg darba kuljum għal pazjenti li kellhom 6 snin u aktar. Id-doži ta' dabrafenib kellhom massimu ta' 150 mg darbtejn kuljum u d-doži ta' trametinib ta' 2 mg darba kuljum. Id-doži ta' carboplatin u vincristine kienu skont l-eżatt u s-superfiċje tal-ġisem u dawn kienu ta' 175 mg/m² u 1.5 mg/m², rispettivament, bħala infużjonijiet fil-ġimgha. Carboplatin u vincristine ngħataw f'kurs introdutturju ta' 10 ġimghat wara tmien ċikli ta' terapija ta' manutenzjoni kull waħda twila 6 ġimghat.

L-endpoint tal-effikaċja primarja fiż-żewġ koorti kien ir-rata ta' rispons ġenerali (ORR, is-somma kkonfermata tar-rispons shih/CR u parzjali/PR) permezz ta' kriterji ta' evalwazzjoni indipendenti skont RANO (2017) għall-koorti b'LGG u l-kriterji skont RANO (2010) għall-koorti b'HGG. L-analiżi primarja twettqet meta l-pazjenti kollha fiż-żewġ koorti temmew mill-inqas 32 ġimgha ta' terapija. L-analiżi finali saret sentejn wara li ntemm il-proċess ta' shubija fiż-żewġ koorti.

Glijoma ta' grad baxx pożittiva għall-mutazzjoni ta' BRAF fost pazjenti pedjatriċi (WHO Gradi 1 u 2)
Fil-koorti bi glijoma ta' grad baxx, 110 pazjenti ntgħažlu għal għarrieda biex jingħataw dabrafenib plus trametinib (n=73) jew carboplatin plus vincristine (n=37). L-eżatt medjana kienet ta' 9.5 snin, b'34 pazjent (30.9%) kellhom 12-il xahar sa <6 snin, 36 pazjent (32.7%) kellhom 6 snin sa <12-il sena u 40 pazjent (36.4%) kellhom 12 sa <18-il sena; 60% kienu nisa. Il-biċċa l-kbira tal-pazjenti (80%) kellhom dijanjosi inizjali ta' glijoma fi Grad 1. L-aktar patoloġiji komuni kienu astrocitoma piloċitika (30.9%), ganglioglioma (27.3%) u LGG mhux speċifikata b'mod ieħor (NOS) (18.2%). Is-siti metastati kienu preżenti f'9 pazjenti (8.2%). Qabel l-operazzjoni kienu rrapportati f'91 pazjent (82.7%), u fost dawn il-pazjenti l-proċedura fl-aħħar operazzjoni kienet tinvolvi l-qtugħ fi 28 pazjent (25.5%). L-użu ta' kortikosterojdi sistemiċi kien irrappurtat f'44 pazjent (41.5%).

Matul iż-żmien meta sehhet l-analizi primarja, l-ORR fil-grupp mogħti dabrafenib plus trametinib wera titjib qawwi statistikament imqabbel ma' carboplatin plus vincristine. L-ittestjar ġerarkiku ta' wara wera wkoll titjib qawwi statistikament fis-sopravivenza ħielsa minn progressjoni (PFS) fuq il-kimoterapija (Tabella 6).

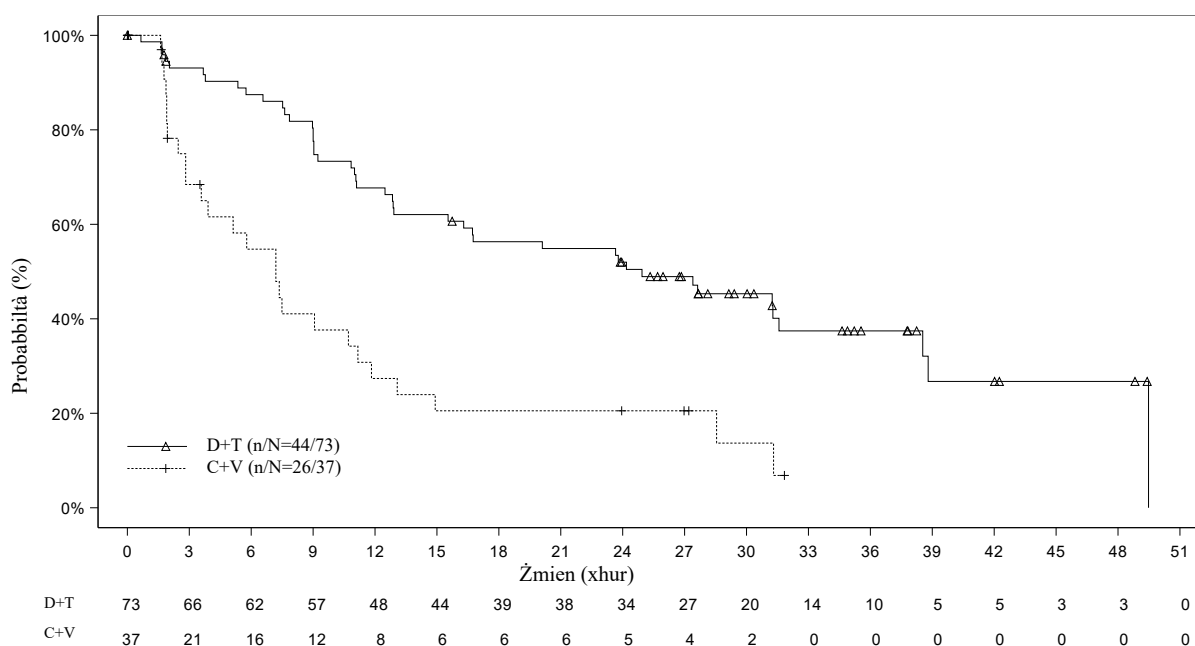
Fil-mument tal-analizi primarja, imwettqa wara li l-pazjenti kollha temmew mill-inqas 32 ġimgha ta' trattament jew inkella waqfu għal kollox qabel iż-żmien, id-data mis-sopravivenza ġenerali (OS) kienet għadha immatura (kienet irrappurtata mewta fil-grupp mogħti carboplatin plus vincristine (C+V)).

Tabella 6 Rispons u sopravivenza ħielsa minn progressjoni skont konsulta indipendenti fl-istudju pivotali G2201 (koorti LGG, analizi primarja)

	Dabrafenib + Trametinib (D+T) N=73	Carboplatin + Vincristine (C+V) N=37
L-ahjar rispons totali		
Rispons sħiħ (CR), n (%)	2 (2.7)	1 (2.7)
Rispons parzjali (PR), n (%)	32 (43.8)	3 (8.1)
Marda stabbli (SD), n (%)	30 (41.1)	15 (40.5)
Marda progressiva (PD), n (%)	8 (11.0)	12 (32.4)
Mhux magħruf, n (%)	1 (1.4)	6 (16.2) ¹
Rata ta' rispons ġenerali		
ORR (CR+PR), (95% CI)	46.6% (34.8 - 58.6%)	10.8% (3.0 - 25.4%)
Rapport ta' probabbiltà ² , valur-p	7.19 (2.3 - 22.4), p<0.001	
Differenza fir-riskju	35.8% (20.6 – 51.0)	
Sopravivenza ħielsa minn progressjoni (PFS)		
Medjana (xhur), (95% CI)	20.1 (12.8 - NE)	7.4 (3.6 - 11.8)
Proporzjon tal-periklu (95% CI), valur-p	0.31 (0.17 - 0.55), p<0.001	
NE=mhux stimabbli		
¹ 4 pazjenti magħzula għal għarrieda biex jingħataw C+V waqfu għal kollox qabel ma ngħataw it-trattament.		
² Ir-rapport ta' probabbiltà (D+T vs C+V) u l-95% CI huma minn rigressjoni loġistika bit-trattament bħala l-uniku kovarjat, i.e. hija l-probabbiltà li tosserva rispons fil-grupp mogħti D+T imqabbel mal-probabbiltà li tosserva rispons fil-grupp mogħti C+V. Rapport ta' probabbiltà ta' >1 favur D+T.		

Matul iż-żmien meta sehhet l-analizi finali (tul medjan taż-żmien sal-vista li jmiss: 39.0 xhur), l-ORR skont il-konsulta indipendenti kien ta' 54.8% fil-grupp D+T u ta' 16.2% fil-grupp C+V bir-rapport ta' probabbiltà ta' 6.26. L-analizi kkonfermat ukoll titjib tal-PFS fuq il-kimoterapija skont konsulta indipendenti bir-riskju ta' progressjoni/mewt stmat li tnaqqas b'64% (proporzjon ta' periklu ta' 0.36). Il-PFS medjan kien ta' 24.9 xhur fil-grupp D+T u ta' 7.2 xhur fil-grupp C+V. Ma kienet irrappurtata ebda mewta addizzjonali fl-ebda grupp matul iż-żmien tal-analizi finali.

Figura 1 Il-kurvaturi Kaplan-Meier ghas-sopravivenza hielsa minn progressjoni skont konsulta indipendenti fl-istudju pivotali G2201 (koorti LGG, analiżi finali)



Glijoma ta' grad għoli bi BRAF pożittiva għall-mutazzjoni fost pazjenti pedjatriċi (WHO Gradi 3 u 4)
 Fil-koorti magħmul minn grupp wieħed bi glijoma ta' grad għoli, 41 pazjent b'HGG b'rikaduta jew refrattorja ssieħbu u kienu ttrattati b'dabrafenib plus trametinib. L-età medjana kienet ta' 13.0 snin, b'5 pazjent (12.2%) kellhom minn 12-il xahar sa <6 snin, 10 pazjent (24.4%) kellhom minn 6 snin sa <12-il sena u 26 pazjent (63.4%) kellhom minn 12 sa <18-il sena; 56% kienu nisa. Il-grad istoloġiku fid-dijanżosi inizjali kien ta' Grad 4 f'20 pazjent (48.8%), Grad 3 fi 13-il pazjent (31.7%), Grad 2 f'4 pazjenti (9.8%), Grad 1 fi 3 pazjenti (7.3%) u pazjent wieħed li ġie nieqes (2.4%). L-aktar patoloġiji komuni kienu glijoblastoma multiformi (31.7%), santoastrocitoma pleomorfika anaplastika (14.6%), HGG NOS (9.8%) u santoastrocitoma pleomorfika (9.8%). Qabel l-operazzjoni kienu rrapportati f'40 pazjent (97.6%), u fost dawn il-pazjenti l-proċedura fl-aħħar operazzjoni kienet tinvolvi l-qtuġh f'24 pazjent (58.5%). L-użu ta' kimoterapija antineoplastika minn qabel kien irrappurtat fi 33 pazjent (80.5%). L-użu ta' radjoterapija minn qabel kien irrappurtat f'37 pazjent (90.2%). L-użu ta' kortikosteroidi sistemici waqt l-istudju dwar it-trattament kien irrappurtat f'24 pazjent (58.5%).

Matul iż-żmien meta seħħet l-analiżi finali (tul medjan taż-żmien sal-vista li jmiss: 39.0 xhur), l-ORR skont il-konsulta indipendenti kien ta' 56.1% (23/41), (95% CI: 39.7, 71.5): CR f'14-il pazjent (34.1%) u PR f'9 pazjenti (22.0%). Id-dewmien medjan tar-rispons (DoR) kien ta' 27.4 xhur (95% CI: 9.2, NE).

5.2 Taghrif farmakokinetiku

Il-proprietajiet farmakokinetiċi ta' dabrafenib kienu ddeterminati l-aktar f'pazjenti adulti li jużaw formulazzjoni solida (kapsuli). Il-farmakokinetiċi ta' dabrafenib wara aġġustament ta' darba jew ripetut tad-doża skont il-piż kienu wkoll evalwati f'243 pazjent pedjatriċi. L-analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni kienet tinkludi 61 pazjent li kellhom bejn sena u <6 snin, 77 pazjent kellhom bejn 6 snin u <12-il sena u 105 pazjenti kellhom bejn 12 u <18-il sena. It-tneħħija kienet komparabbli mat-tneħħija f'pazjenti adulti. Il-piż kien identifikat bħala l-kovarjat ewlieni fit-tneħħija ta' dabrafenib. L-età ma kenitx kovarjat addizzjonali ewlieni. L-espożizzjonijiet farmakokinetiċi ta' dabrafenib meta mogħtija d-doża rrakkomandata skont il-piż f'pazjenti pedjatriċi kienet skont il-parametri ta' daww osservati fl-adulti.

Assorbiment

Is-suspensjoni tal-pillola li tinxtered dabrafenib kienet assorbita malajr bil-hin medjan sakemm tinkiseb l-oghla konċentrazzjoni fil-plasma kien ta' 1.5 sigħat wara t-teħid tad-doża. Il-medja assoluta tal-bijodisponibbiltà orali tal-kapsuli ta' dabrafenib kienet ta' 94.5%. Is-suspensjoni mistennija li jkollha 20% anqas bijodisponibbiltà. Abbażi tad-data minn pazjenti adulti bil-formulazzjoni tal-kapsula, ġie osservat tnaqqis fl-espożizzjoni b'dożaġġ ripetut, probabbilment minħabba l-induzzjoni tal-metaboliżmu tiegħu stess. L-akkumulazzjoni medja tal-proporzjon tal-Jum 18/Jum 1 AUC kienet ta' 0.73.

L-espożizzjoni ta' dabrafenib (C_{max} u AUC) żdiedet b'mod proporzjonali mad-doża bejn 12 mg u 300 mg wara l-ġħoti ta' doża waħda, iżda ż-żieda kienet anqas minn proporzjonali għad-doża wara dożaġġ ta' kuljum ripetut darbtejn.

Waqt l-istudju pedjatriku pivotali, il-medja ġeometrika fi stat wieqaf (%CV) ta' C_{max} u AUC_{tau} kienet ta' 1330 ng/ml (93.5%) u 4910 ng*hr/ml (54.0%) fil-koorti b'LGG u ta' 1520 ng/ml (65.9%) u 4300 ng*hr/ml (44.7%) fil-koorti tal-HGG.

L-effett tal-ikel

L-ġħoti ta' doża waħda ta' 150 mg tas-suspensjoni tal-pillola li tinxtered ma' ikla b'kontenut baxx ta' xaham u kontenut baxx ta' kaloriġi naqqas il-bijodisponibbiltà (is- C_{max} u l-AUC naqsu b'35% u b'29%, rispettivament) u dewmu l-assorbiment ta' dabrafenib meta mqabbel mal-istat sajjem fi studji fost voluntiera adulti f'saħħithom.

Distribuzzjoni

Dabrafenib jeħel mal-proteini fil-plażma tal-bniedem u huwa 99.7% marbut. Il-volum fi stat wieqaf ta' distribuzzjoni wara l-ġħoti ta' mikrodoża ġol-vina f'adulti kien ta' 46 L.

Bijotrasformazzjoni

Il-metaboliżmu ta' dabrafenib huwa medjat primarjament minn CYP2C8 u CYP3A4 biex jiffurma hydroxy-dabrafenib, li huwa ossidizzat ulterjorment permezz ta' CYP3A4 biex jiġi ffurmat carboxy-dabrafenib. Carboxydabrafenib jista' jitneħħilu d-dijossidu tal-karbonju, permezz ta' proċess mhux enzimatiġi biex jiġi ffurmat desmethyl-dabrafenib. Carboxydabrafenib jitneħħa mis-sistema biljari u l-awrina. Desmethyl-dabrafenib jista' jkun iffurmat ukoll fil-musrana u assorbit mill-ġdid. Desmethyl-dabrafenib huwa mmetabolizzat minn CYP3A4 għal metaboliti ossidattivi. Il-half-life terminali ta' hydroxydabrafenib hija parallela ma' dik ta' ġenitur b'half-life ta' 10 sigħat filwaqt li l-metaboliti ta' carboxy u desmethyl esibew half-life itwal (21 sa 22 siegħa). F'pazjenti pedjatriċi, il-proporzjonijiet medji tal-AUC tal-metaboliti għal ġenitur (%CV) wara l-ġħoti ta' doži ripetuti tal-kapsuli jew tas-suspensjoni tal-pilloli li jinxterdu kienu ta' 0.64 (28%), 15.6 (49%) u 0.69 (62%) għal hydroxy-, carboxy-, u desmethyl-dabrafenib, rispettivament. Ibbażat fuq espożizzjoni, potenza relattiva, u l-proprietajiet farmakokinetiċi, kemm hydroxy- u desmethyl-dabrafenib x'aktarx li jikkontribwixxu għall-attività klinika ta' dabrafenib, filwaqt li l-attività ta' carboxydabrafenib mhijiex probabbli li tkun sinifikanti.

Eliminazzjoni

Il-half-life terminali ta' dabrafenib wara mikrodoża waħda ġol-vina f'pazjenti adulti kienet ta' 2.6 sigħat. Il-half-life terminali ta' dabrafenib wara doża orali waħda tal-formulazzjoni tal-pillola li tinxtered kienet ta' 11.5 sigħat (CV ta' 67.7%) waqt studju fost voluntiera adulti f'saħħithom. Jidher li t-tneħħija ta' dabrafenib f'pazjenti pedjatriċi (piż tal-ġisem medjan: 38.7 kg) kienet ta' 11.8 L/h (CV ta' 49%).

Wara doża orali, ir-rotta ewlenija tal-eliminazzjoni ta' dabrafenib hija l-metaboliżmu medjat minn CYP3A4 u CYP2C8. Il-materjal relatat ma' dabrafenib tneħħa primarjament mal-ippurgar, b'71% tad-doża orali rkuprata fl-ippurgar; 23% tad-doża kienet irkuprata fl-awrina fil-forma ta' metaboliti biss.

Interazzjonijiet bejn prodotti mediċinali

Effetti ta' prodotti mediċinali oħrajn fuq dabrafenib

Dabrafenib huwa sottostrat ta' P-glikoproteina (P-gp) tal-bniedem u BCRP uman tal-firien *in vitro*. Madanakollu, dawn it-trasportaturi għandhom impatt minimu fuq il-bijodisponibbiltà orali ta' dabrafenib u l-eliminazzjoni u r-riskju ta' interazzjonijiet bejn mediċina u oħra klinikament rilevanti ma' inibituri ta' Pgp jew BCRP huwa baxx. La dabrafenib u lanqas it-3 metaboliti ewlenin tiegħu ma ntwerew li huma inibituri ta' Pgp *in vitro*.

Effetti ta' dabrafenib fuq prodotti mediċinali oħra

Għalkemm dabrafenib u l-metaboliti tiegħu, hydroxy-dabrafenib, carboxy-dabrafenib and desmethyl-dabrafenib, kienu inibituri tat-trasportatur tal-anjon organiku (OAT1) 1 u OAT3 tal-bniedem *in vitro*, u dabrafenib u l-metaboliti desmethyl tiegħu nstabu li huma inibituri tat-trasportatur 2 ta' kazzjoni organika (OCT2) *in vitro*, ir-riskju ta' interazzjoni bejn mediċina u oħra ma' dawn it-trasportaturi huwa minimu abbażi tal-espożizzjoni klinika ta' dabrafenib u l-metaboliti tiegħu.

Popolazzjonijiet ta' pazjenti speċjali

Indeboliment tal-fwied

Analiżi farmakokinetika tal-pazjenti adulti tindika li l-livelli AST u/jew ta' bilirubin kemxejn għoljin (skont klassifikazzjoni tal-Istitut Nazzjonali tal-Kanċer [NCI]) ma jaffettwawx b'mod sinifikanti t-tneħħija b'mod orali ta' dabrafenib. Barra minn hekk, l-indeboliment ħafif tal-fwied kif iddefinit minn bilirubin u AST ma kellux effett sinifikanti fuq il-konċentrazzjonijiet fil-plażma tal-metabolit ta' dabrafenib. M'hemm disponibbli l-ebda *data* f'pazjenti b'indeboliment minn moderat sa qawwi tal-fwied. Peress li l-metabolizmu tal-fwied u s-sekrezzjoni biljari huma r-rotot primarji għall-eliminazzjoni ta' dabrafenib u tal-metaboliti tiegħu, l-għoti ta' dabrafenib għandu jsir b'kawtela f'pazjenti b'indeboliment moderat sa qawwi tal-fwied (ara sezzjoni 4.2).

Indeboliment renali

Analiżi farmakokinetika tal-pazjenti adulti tissuġġerixxi li indeboliment renali ħafif ma jaffettwax it-tneħħija orali ta' dabrafenib. Għalkemm id-*data* dwar l-indeboliment renali hija moderata, din id-*data* jaf ma tindika l-ebda effett klinikament rilevanti. Mhija disponibbli l-ebda *data* f'pazjenti b'indeboliment renali qawwi (ara sezzjoni 4.2).

Razza

Analiżi tal-farmakokinetika tal-pazjenti adulti ma wriet l-ebda differenza sinifikanti fil-farmakokinetika ta' dabrafenib bejn il-pazjenti Asjatiċi u Kawkasi. M'hemmx biżżejjed *data* biex jiġi evalwat l-effett potenzjali ta' razze oħra fuq il-farmakokinetika ta' dabrafenib.

Sess

Skont analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni fost pazjenti adulti u pedjatriċi, it-tneħħija stmata ta' dabrafenib kienet ħarira aktar baxxa f'pazjenti nisa, imma d-differenza ma kenitx meqjusa rilevanti klinikament.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Ma sarux studji dwar il-karċinogeniċità b'dabrafenib. Dabrafenib ma kienx mutageniku jew klastogeniku meta ntużaw testijiet *in vitro* f'batterji u kultura ta' ċelluli mammiferi, u assaġġ ta' mikronuklei ta' annimali gerriema *in vivo*.

Fi studji kkumbinati dwar il-fertilità tal-mara, l-iżvilupp bikri tal-embriju u l-iżvilupp tal-embriju u l-fetu fil-firien, l-ammonti tal-corpora lutea tal-ovarju naqsu fin-nisa tqal meta dawn inghataw doża ta' 300 mg/kg/jum (madwar 3 darbiet aktar mid-doża klinika umana abbażi tal-AUC), iżda ma kien hemm l-ebda effett fuq iċ-ċiklu estruwi, it-ghammir jew l-indiċijiet tal-fertilità. Deher effetti tossiku fuq l-iżvilupp li kien jinkludi letalità tal-embriju u difetti fis-septum ventrikulari u varjazzjoni fil-forma tal-timu b'doża ta' 300 mg/kg/jum, u dewmien fl-iżvilupp skeletali u tnaqqis fil-piż tal-ġisem tal-fetu b'doża ta' ≥ 20 mg/kg/jum (≥ 0.5 darbiet l-espożizzjoni klinika tal-bniedem abbażi tal-AUC).

Ma sarux studji dwar il-fertilità tar-raġel b'dabrafenib. Madanakollu, fi studji b'doži ripetuti, kienu osservati degenerazzjoni/tnaqqis testikolari fil-firien u l-klieb (≥ 0.2 darbiet l-espożizzjoni klinika tal-bniedem abbażi tal-AUC). Il-bidliet testikolari fil-firien u l-klieb kienu għadhom preżenti wara perjodu ta' rkupru ta' 4 ġimgħat (ara sezzjoni 4.6).

Kienu osservati effetti kardjovaskulari, inkluż degenerazzjoni/nekrozi tal-arterji koronarji u/jew emorraġija, ipertrofija tal-valv atriuventrikulari tal-qalb/emorraġija u proliferazzjoni fibrovaskulari atrijsali fil-klieb ($\geq$ darbtejn tal-espożizzjoni klinika tal-bniedem abbażi tal-AUC). Fil-ġrieden, kienet osservata infjammazzjoni fokali fl-arterji/perivaskulari f'diversi tessuti u fil-firien kienet osservata żieda fl-inċidenza tad-degenerazzjoni tal-arterji tal-fwied u degenerazzjoni spontanja tal-kardjomijociti b'infjammazzjoni (kardjomijopatija spontanja) (≥ 0.5 u 0.6 drabi tal-espożizzjoni klinika tal-bniedem għall-firien u għall-ġrieden, rispettivament). Effetti tal-fwied, inkluż nekrozi u infjammazzjoni epatoċellulari, kienu osservati fil-ġrieden (≥ 0.6 drabi tal-espożizzjoni klinika tal-bniedem). Kienet osservata infjammazzjoni bronkoalveolari tal-pulmun f'diversi klieb b'doża ta' ≥ 20 mg/kg/jum (≥ 9 darbiet tal-espożizzjoni klinika tal-bniedem abbażi tal-AUC) u kienet assoċjata ma' nifs qasir u mghaġġel u/jew tehid tan-nifs bi tbatija.

Kienu osservati effetti ematoloġiċi riversibbli fil-klieb u l-firien li ngħataw dabrafenib. Fi studji li damu għaddejnin sa 13-il ġimgħa, kien osservat naqqis fl-għadd ta' retikuloċiti u/jew fil-massa taċ-ċelluli ħomor fil-klieb u l-firien (≥ 10 u 1.4 drabi aktar mill-espożizzjoni klinika tal-bniedem, rispettivament).

Fi studji tal-effett tossiku fuq iż-żgħar fil-firien, kienu osservati effetti fuq it-tkabbir (tul iqsar tal-għadam it-twil), tossiċità renali (depożiti tubulari, żieda fl-inċidenza ta' ċisti kortikali u bażofilja tubulari u żidiet riversibbli fl-urea u/jew fil-konċentrazzjonijiet tal-kreatinina) u effett tossiku fuq it-testikoli (degenerazzjoni u dilazzjoni tubulari) (≥ 0.2 drabi tal-espożizzjoni klinika f'individwi msejsa fuq l-AUC).

Dabrafneib kien fototossiku f'assagg *in vitro* tan-Neutral Red Uptake (NRU) tal-fibroblast 3T3 tal-ġurdien u *in vivo* f'doži ta' ≥ 100 mg/kg (>44 darba l-espożizzjoni klinika tal-bniedem msejsa fuq C_{max}) fi studju fototossiku orali fi ġrieden mingħajr pil.

Kombinazzjoni ma' trametinib

Fi studju fuq klieb li ngħataw dabrafenib u trametinib flimkien għal 4 ġimgħat, ġew osservati sinjali ta' tossiċità gastrointestinali u ċellularità fil-limfojde mnaqqsa tat-timus f'espożizzjonijiet aktar baxxi milli fi klieb li ngħataw trametinib wahdu. F'sitwazzjonijiet oħra, ġew osservati tossiċitajiet simili bħal fl-istudji ta' monoterapija komparabbli.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Mannitol (E 421)
Microcrystalline cellulose (E 460)
Crospovidone (E 1202)
Hypromellose (E 464)
Acesulfame potassium (E 950)
Magnesium stearate (E 470b)
Togħma artifiċjali ta' tut (maltodextrin, propylene glycol [E 1520], toghmiet artifiċjali, triethyl citrate [E 1505], benzyl alcohol [E 1519])
Silica, colloidal anhydrous (E 551)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Pillola li tinxtered

Sentejn.

Suspensjoni tal-pillola li tinxtered

Użaha fi żmien 30 minuta mit-tnejjja.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali m'għandu bżonn l-ebda kundizzjoni ta' temperatura speċjali għall-ħażna. Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Flixxun abjad opak tal-polietilin ta' densità għolja (HDPE) b'tapp bil-kamin tal-polipropilin li ma jinfetaħx mit-tfal u b'dessikant tal-ġel siliciku.

Kull flixxun fih 210 pilloli li jinxterdu u żewġ kontenituri dessikanti taż-2 g. Il-pazjenti għandhom ikunu mgħarrfa sabiex iżommu l-kontenituri dessikanti fil-flixxun u biex ma jibilgħuhomx.

Il-pakketti fihom:

- flixxun wieħed (210 pilloli li jinxterdu) u 2 kejljet.
- żewġ flixxen (420 pilloli li jinxterdu) u 2 kejljet.

Kull kejlja tesa' volum ta' 30 ml b'żidiet gradwali ta' 5 ml.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

Thejjija tas-suspensjoni tal-pillola li tinxtered

- Id-doża preskritta ta' Finlee pilloli li jinxterdu għandha titqiegħed fil-keġla li jkollha madwar 5 ml jew 10 ml ilma tajjeb għax-xorb lixx.
- L-ammont ta' ilma tajjeb għax-xorb lixx jiddependi min-numru ta' pilloli li jinxterdu preskritti. Għal doża ta' bejn pillola sa 4 pilloli li jinxterdu, uża madwar 5 ml ilma; għal doża ta' bejn 5 sa 15-il pillola li jinxterdu, uża madwar 10 ml ilma.
- Għandek bżonn madwar 3 minuti (jew aktar) biex il-pilloli jinħallu għal kollox.
- Il-kontenut għandu jithallat bil-mod bil-manku ta' kuċċarina tal-istainless steel u wara jinbela' minnufih.
- Ibla' t-taħlita mhux aktar tard minn 30 minuta wara t-thejjija (wara li l-pilloli jkun nħallu għal kollox). Jekk jgħaddu aktar minn 30 minuta, tużahix it-taħlita.
- Wara li tinbela' t-taħlita mhejjija, se jibqagħlek xi fdalijiet tal-pilloli fil-keġla. Il-fdal jaf ikun diffiċli biex tarah. Żid madwar 5 ml ilma ta' ilma tajjeb għax-xorb lixx fil-keġla battala u hawwad bil-manku tal-kuċċarina tal-istainless steel biex tkompli tholl kull fdal li jista' jkun għad fadal. Għandu jittiehed il-kontenut shiħ li hemm fil-keġla.

Tehid permezz ta' tubu tal-alimentazzjoni jew ta' siringa orali

- Malli tithejja t-taħlita, iġbed it-taħlita kollha mill-keġla f'siringa li tehel ma' tubu tal-alimentazzjoni jew li biha tista' tibla' t-taħlita.
- Jekk qed tingħata minn tubu tal-alimentazzjoni, laħlaħ it-tubu tal-alimentazzjoni b'ilma tajjeb għax-xorb lixx qabel ma tingħata t-taħlita, u għaddi t-taħlita fit-tubu tal-alimentazzjoni skont l-istruzzjonijiet tal-manifattur, u laħlaħ it-tubu tal-alimentazzjoni b'ilma tajjeb għax-xorb lixx wara li tingħata t-taħlita.
- Jekk qed tingħata minn siringa orali, qiegħed it-tarf tas-siringa orali fil-ħalq bil-ponta tmiss ma' fuq ġewwa ta' wieħed mill-ħaddejn. Aghfas il-planger bil-mod sa isfel nett biex tieħu d-doża shiħa.

Mehmūz fl-aħħar nett tal-fuljett ta' tagħrif "Istruzzjonijiet dwar l-użu" għandek issib ġabra shiħa ta' istruzzjonijiet bl-istampi.

Rimi

Il-keġla tista' terġa' tintuża sa 4 xhur wara li tintuża għall-ewwel darba. Wara 4 xhur, il-keġla tista' tintrema mal-iskart domestiku.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
L-Irlanda

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/23/1767/001-002

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

15 Novembru 2023

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni ddettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <https://www.ema.europa.eu>.

ANNESS II

- A. MANIFATTURI RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDICINALI**

A. MANIFATTURI RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifatturi responsabbli għall-hruġ tal-lott

Lek Pharmaceuticals d.d.
Verovškova ulica 57
1526, Ljubljana
Is-Slovenja

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova ulica 57
1000, Ljubljana
Is-Slovenja

Novartis Farmacéutica S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes 764
08013 Barçellona
Spanja

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nuremberg
Il-Ġermanja

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott ikkonċernat.

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)

Ir-rekwiżiti biex jiġu ppreżentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDICINALI

- **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza ddettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Medicini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi mmodifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**IL-PAKKETT TA' BARRA****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Finlee 10 mg pilloli li jinxterdu
dabrafenib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola li tinxtered fiha dabrafenib mesilate ekwivalenti għal 10 mg ta' dabrafenib.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih l-alkoħol benziliku. Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola li tinxtered

Flixkun wiehed ta' 210 pilloli li jinxterdu + 2 kejljet
420 (żewġ fliexken ta' 210) pillola li jinxterdu + 2 kejljet

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.
Użu orali
Pilloli li jinxterdu mal-ilma qabel ma jinbelgħu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Fih id-dessikant, m'għandekx tneħħih jew tieklu.

8. DATA TA' SKADENZA

EXP
Uża fi żmien 30 minuta mit-taħlita.

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
L-Irlanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/23/1767/001	Flixxun wieħed ta' 210 pilloli li jinxterdu + 2 kejljet
EU/1/23/1767/002	420 (żewġ fliexken ta' 210) pilloli li jinxterdu + 2 kejljet

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Finlee 10 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT
IT-TIKKETTA TAL-FLIXKUN**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Finlee 10 mg pilloli li jinxterdu
dabrafenib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola li tinxtered fiha dabrafenib mesilate ekwivalenti għal 10 mg ta' dabrafenib.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih l-alkohol benziliku. Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pilloli li jinxterdu

210 pilloli li jinxterdu

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali
Pilloli li jinxterdu mal-ilma qabel ma jinbelgħu.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA
JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP
Uża fi żmien 30 minuta mit-taħlita.

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/23/1767/001

Flixxun wiehed ta' 210 pilloli li jinxterdu + 2 kejliet

EU/1/23/1767/002

420 (żewġ fliexken ta' 210) pilloli li jinxterdu + 2 kejliet

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Finlee 10 mg pilloli li jinxterdu dabrafenib

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel uliedek jibdw jiehdu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terga' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier.
- Din il-medicina giet mogħtija lil uliedek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal ta' wliedek.
- Jekk uliedek ikollhom xi effett sekondarju kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.
- L-informazzjoni f'dan il-fuljett hi għalik jew għal uliedek – imma f'dan il-fuljett se tintuża biss "uliedek".

F'dan il-fuljett:

1. X'inhu Finlee u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tagħti Finlee
3. Kif għandek tagħti Finlee
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Finlee
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Finlee u għalxiex jintuża

Finlee huwa medicina li fiha s-sustanza attiva dabrafenib.

Jintuża flimkien ma' medicina oħra (trametinib soluzzjoni orali) fi tfal li għandhom sena u aktar biex jittratta tip ta' tumor fil-moħħ imsejjah glijoma.

Finlee jista' jintuża f'pazjenti bi:

- glijoma ta' grad baxx
- glijoma ta' grad għoli meta l-pazjent ikun ingħata mill-inqas radjazzjoni waħda u/jew trattament wieħed bil-kimoterapija.

Finlee jintuża biex jittratta pazjenti li t-tumor li għandhom fil-moħħ għandu mutazzjoni (bidla) speċifika fl-hekk imsejjah gene BRAF. Din il-mutazzjoni twassal biex il-ġisem joħloq proteini ħżiena li jistgħu jwasslu biex jiżviluppa t-tumor. It-tabib se jiċċekkja għal din il-mutazzjoni qabel ma jinbeda t-trattament.

Flimkien ma' trametinib, Finlee jolqot dawn il-proteini ħżiena u jbatti jew iwaqqaf it-tumor milli jiżviluppa. **Aqra wkoll il-fuljett ta' trametinib soluzzjoni orali.**

2. X'għandek tkun taf qabel ma tagħti Finlee

Tagħtix Finlee

- **jekk uliedek allergiċi għal dabrafenib jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imniżżla fis-sezzjoni 6).**

Twissijiet u prekawzzjonijiet

Kellem lit-tabib qabel taghti Finlee. It-tabib irid ikun jaf jekk uliedek:

- għandhomx **problemi fl-ghajnejn**, inkluż imblukkar tal-vina li minnha titbattal l-ghajn (okklużjoni tal-vina retinali) jew nefha fl-ghajn li tista' tigi kkawżata minn imblukkar tal-fluwidu (korjoretinopatija).
- għandhomx **problemi tal-qalb** bħal insuffiċjenza tal-qalb jew problemi bil-mod ta' kif thabbat qalbhom.
- għandhomx jew qattx kellhom xi **problemi fil-kliewi**.
- għandhomx jew qattx kellhom xi **problemi fil-fwied**.
- għandhomx jew qattx kellhom xi **problemi fil-pulmun jew fit-tehid tan-nifs**, inkluż diffikultà fit-tehid tan-nifs, li ta' spiss tkun akkumpanjata minn sogħla xotta, qtugħ ta' nifs u gheja.
- għandhomx jew qattx kellhom xi **problemi gastrointestinali** bħal divertikulte (boroż infjammati fil-kolon) jew metastasi fil-passaġġ gastrointestinali.

Qabel ma' wliedek jibdwu jiehdu Finlee, waqt it-trattament u warajh, it-tabib se jiċċekkja xi affarijiet biex ikunu evitati kumplikazzjonijiet.

Eżami tal-ġilda

Finlee jista' jwassal għal kanċer tal-ġilda. Normalment, dan it-tibdil fil-ġilda jibqa' lokalizzat u jista' jitneħħa b'operazzjoni u t-trattament b'Finlee jista' jissokta mingħajr interruzzjonijiet. It-tabib jista' jiċċekkja l-ġilda ta' wliedek u b'mod regolari waqt it-trattament.

Iċċekkja l-ġilda ta' wliedek kull xahar waqt it-trattament u għal 6 xhur wara li jieqfu jiehdu din il-medicina. **Kellem lit-tabib** mill-aktar fis jekk tinnota xi tibdil fil-ġilda ta' wliedek bħal xi fellula ġdida, ġilda misluha jew boċċa ħamra li tnixxi d-demm jew ma tfieqx, jew xi bidla fid-daqs jew il-lewn tal-ghazza.

Sindrome tal-liżi tat-tumur

Jekk uliedek jesperjenza is-sintomi li ġejjin, **għid lit-tabib** minnufih minhabba li din tista' tkun kundizzjoni li theddet lil hajtek: dardir, qtugħ ta' nifs, taħbit tal-qalb irregolari, bughawwiġ muskulari, aċċessjonijiet, awrina mhux ċara, tnaqqis fl-ammont ta' awrina li toħroġ u gheja. Dawn jistgħu jsejnhu minhabba għadd ta' kumplikazzjonijiet metabolici li jistgħu jinqalgħu waqt it-trattament tal-kanċer li jiġru minhabba prodotti tat-tkissir taċ-ċelluli tal-kanċer li jkunu qed imutu (sindrome tal-liżi tat-tumur jew tumour lysis syndrome TLS) u li jistgħu jwasslu għal tibdil fil-funzjoni tal-kliewi (ara wkoll sezzjoni 4).

Tfal taht is-sena

L-effetti ta' Finlee fi tfal iżgħar minn sena mhumieq magħrufa. Għaldaqstant, Finlee mhuwiex irrakkomandat għal dan il-grupp ta' età.

Pazjenti akbar minn 18-il sena

L-informazzjoni dwar kif għandhom ikunu ttrattati pazjenti akbar minn 18-il sena bi glijoma għadha limitata, għalhekk it-tkomplija tat-trattament meta dawn jikbru u jsiru adulti trid tkun evalwata mit-tabib.

Mediċini ohra u Finlee

Qabel tibda l-kura, għid lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier jekk uliedek qed jiehdu, hađu dan l-aħħar jew jistgħu jiehdu xi mediċini ohra. Dan jinkludi mediċini miksuba mingħajr riċetta tat-tabib.

Xi mediċini jistgħu jaffettwaw il-mod kif jaħdem Finlee, jew jagħmluha aktar probabbli li wliedek ikollhom effetti sekondarji. Finlee jista' jaffettwa wkoll il-mod kif jaħdmu xi mediċini ohra. Dawn jinkludu:

- mediċini użati għall-kontroll tat-twelid (kontraċettivi) li fihom l-ormoni bħal pilloli, injezzjonijiet, jew gazeż
- mediċini użati biex iħallqu d-demm, bħal warfarin u acenocoumarol
- mediċini użati biex jitrattaw kundizzjonijiet tal-qalb, bħal digoxin

- mediċini użati għall-kura ta' infezzjonijiet fungali, bħal itraconazole, voriconazole u posaconazole
- mediċini użati biex jitrattaw il-marda ta' Cushing, bħal ketocanazole
- xi mediċini magħrufin bħala mblukkkaturi tal-kanali tal-kalċju użati għall-kura tal-pressjoni għolja tad-demm, bħal diltiazem, felodipine, nicardipine, nifedipine jew verapamil
- mediċini użati għall-kura tal-kanċer, bħal cabazitaxel
- xi mediċini użati sabiex ibaxxu l-ammont ta' xaħam (lipidi) fil-fluss tad-demm, bħal gemfibrozil
- xi mediċini użati għall-kura ta' ċerti kundizzjonijiet psikjatriċi, bħal haloperidol
- xi mediċini magħrufa bħala antibijotiċi, bħal clarithromycin, doxycycline u telithromycin
- xi mediċini użati biex għat-ttrattament tat-tuberkulożi (TB), bħal rifampicin
- xi mediċini użati biex ibaxxu l-livelli tal-kolesterol, bħal atorvastatin u simvastatin
- xi mediċini magħrufa bħala immunosuppressanti, bħal cyclosporin, tacrolimus u sirolimus
- xi mediċini magħrufa bħala antiinfjammatorji, bħal dexamethasone u methylprednisolone
- xi mediċini użati għall-kura tal-HIV, bħal ritonavir, amprenavir, indinavir, darunavir, delavirdine, efavirenz, fosamprenavir, lopinavir, nelfinavir, tipranavir, saquinavir u atazanavir
- xi mediċini użati biex jgħinuk torqod, bħal diazepam, midazolam, zolpidem
- xi mediċini użati għat-tnaqqis tal-uġiġħ, bħal fentanyl u methadone
- mediċini użati għall-kura tal-aċċessjonijiet (epilessija), bħal phenytoin, phenobarbital, primidone, aċidu valproiku jew carbamazepine
- mediċini magħrufa bħala antidepressanti bħal nefazodone u l-mediċina mill-ħxejjex St John's wort (*Hypericum perforatum*)

Għid lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier jekk uliedek qed jiehdu xi waħda minnhom (jew jekk m'intix ċert). It-tabib jista' jiddeċiedi li jaġġusta d-doża.

Tqala, treddiġ u fertilità

Tqala

- Jekk uliedek huma tqal, jew taħseb li jistgħu jkunu tqal, itlob il-parir tat-tabib jew tal-infermier qabel tieħu din il-mediċina. Finlee jista' jagħmel ħsara lit-tarbija fil-guf.
- Kellem lit-tabib mill-ewwel jekk uliedek jinqabdu tqal waqt li jkunu qed jiehdu din il-mediċina.

Treddiġ

Mhux magħruf jekk Finlee jistax jgħaddi għal ġol-ħalib tas-sider. Għandek tgħid lit-tabib jekk uliedek qegħdin ireddegħu, jew qed jippjanaw li jreddgħu. Inti, uliedek u t-tabib se tiddeċiedu jekk jehdux Finlee jew ireddegħu.

Fertilità

Finlee jista' jnaqqas l-għadd tal-isperma u dan jista' ma jergax lura għal-livelli normali wara li jwaqqfu t-ttrattament b'Finlee.

It-teħid ta' Finlee ma' trametinib soluzzjoni orali: Trametinib jista' jfixxkel il-fertilità kemm fl-irġiel kif ukoll fin-nisa.

Qabel tibda l-kura b'Finlee, kellem lit-tabib dwar l-alternattivi li jtejbju ċ-ċansijiet ta' wliedek li jkollhom it-tfal fil-gejjieni.

Kontraċezzjoni

- Jekk uliedek jistgħu joħorġu tqal, għandhom jużaw metodu xieraq biex ma joħorġux tqal (kontraċezzjoni) waqt li qed jiehdu Finlee flimkien ma' tramtenib soluzzjoni orali u għal mill-inqas 16-il ġimgħa wara li jkunu ħadu l-aħħar doża ta' Finlee flimkien ma' trametinib.
- Metodi użati għall-kontroll tat-twelid li fihom l-ormoni (bħal pilloli, injezzjonijiet jew garez) jistgħu ma jaħdmux tajjeb waqt li qed jittieħed Finlee flimkien ma' trametinib soluzzjoni orali. Għandu jintuża metodu ta' kontroll tat-twelid effettiv alternattiv biex tbiegħed ir-riskju li joħorġu tqal waqt li qed jiehdu din it-taħlita ta' mediċini. Staqsijiet lit-tabib jew l-infermier għal parir.

Sewqan u thaddim ta' magni

Finlee jista' jikkawża effetti sekondarji li jistgħu jaffettwaw il-hila ta' wliedek biex isuqu, isuqu rota/mutur, iħaddmu magni, jew jiehdu sehem f'attivitajiet oħrajn li jehtieġu li jkunu moħħhom hemm. Jekk uliedek għandhom problemi fil-vista jew jekk iħossuhom għajjenin jew dgħajfa, jew jekk il-livelli tal-enerġija tagħhom ikunu baxxi, għandhom jevitaw dawn l-attivitajiet.

Deskrizzjoni ta' dawn l-effetti tista' tinstab f'sezzjoni 4. Aqra l-informazzjoni kollha f'dan il-fuljett biex tkun taf x'għandek tagħmel.

Iddiskuti mat-tabib, l-ispiżjar jew l-infermier jekk m'intix ċert dwar xi ħaġa. Il-marda, is-sintomi u s-sitwazzjoni tal-kura ta' wliedek jistgħu wkoll jaffettwaw il-hila tagħhom biex jiehdu sehem f'attivitajiet bħal dawn.

Finlee fih il-potassium

Din il-mediċina fiha ammont ta' potassium, anqas minn 1 mmol (39 mg) f'kull doża massima għal kuljum, jiġifieri essenzjalment 'hielsa mill-potassium.

Finlee fih l-alkoħol benziliku

Din il-mediċina fiha <0.00078 mg ta' alkoħol benziliku f'kull pillola li tinxtered.

L-alkoħol benziliku jista' jikkawża reazzjonijiet allergiċi.

Staqsijiet lit-tabib jew lill-ispiżjar għal parir jekk uliedek tqal jew qed ireddgħu. Dan huwa minħabba li ammonti kbar ta' alkoħol benziliku jistgħu jingemgħu fil-ġisem ta' wliedek u jistgħu jikkawżaw effetti sekondarji (imsejha "aċidożi metabolika").

Staqsijiet lit-tabib jew lill-ispiżjar għal parir jekk uliedek għandhom mard tal-fwied jew tal-kliwi. Dan huwa minħabba li ammonti kbar ta' alkoħol benziliku jistgħu jingemgħu fil-ġisem ta' wliedek u jistgħu jikkawżaw effetti sekondarji (imsejha "aċidożi metabolika").

3. Kif għandek tagħti Finlee

Dejjem għandek tagħti din il-mediċina lil uliedek skont il-parir eżatt tat-tabib, l-ispiżjar jew l-infermier. Iċċekkja mat-tabib, mal-ispiżjar jew mal-infermier jekk ikollok xi dubju.

Kemm għandek tagħti

It-tabib se jiddeċiedi dwar id-doża korretta ta' Finlee skont kemm jiżnu wliedek.

It-tabib jista' jiddeċiedi li wliedek għandhom jiehdu doża aktar baxxa jekk ikollhom effetti sekondarji.

Kif għandek tagħtih

Jekk jogħġbok aqra l-Istruzzjonijiet dwar l-Użu fi tmiem dan il-fuljett għal dettalji dwar kif għandek tnejj u tagħti s-soluzzjoni tal-pillola li tinxtered.

- Agħti **Finlee darbtejn kuljum**. Jekk tagħti Finlee fl-istess ħin kuljum jgħinek tiftakar meta għandek tagħti l-mediċina. Halli 12-il siegħa bejn kull doża ta' Finlee. Trametinib soluzzjoni orali tittiehed darba biss kuljum. Agħti trametinib soluzzjoni orali **jew** mad-doża ta' filgħodu **jew** mad-doża ta' filgħaxija ta' Finlee.
- Agħti Finlee fuq stonku vojta, mill-inqas siegħa qabel ma tiekol jew sagħtejn wara, dan ifisser li:
 - wara li tiehu Finlee, uliedek iridu jistennu **mill-anqas siegħa** qabel ma jieklu.
 - wara li tiekol, uliedek iridu jistennu **mill-anqas sagħtejn** qabel ma jieħdu Finlee.
 - jekk hemm bżonn, tista' tredda' u/jew tagħti l-ħalib tat-trab għat-trabi skont il-bżonn.

Jekk tagħti Finlee aktar milli suppost

Jekk tagħti Finlee aktar milli suppost, **ikkuntattja lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier għal parir**. Jekk ikun possibbli, urihom il-pakkett ta' Finlee u dan il-fuljett.

Jekk tinsa tagħti Finlee

Jekk id-doża li nsejt tagħti tkun anqas minn 6 sigħat tard, agħtiha malli tiftakar.

Jekk id-doża li nsejt tagħti hi 6 sigħat jew aktar minn 6 sigħat tard, aqbiżha. Agħti d-doża li jkun imissek fil-ħin tas-soltu u kompli agħti Finlee fil-ħinijiet regolari bħas-soltu.

M'għandekx tagħti doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tagħti.

Jekk uliedek jirremettu wara li jieħdu Finlee

Jekk uliedek jirremettu wara li jieħdu Finlee, tagħtihomx doża oħra sa x'ħin ikun imisshom jieħdu d-doża li jmiss skont l-iskeda.

Jekk tieqaf tagħti Finlee

Agħti Finlee għat-tul taż-żmien kollu li jirakkomanda t-tabib. M'għandekx tieqaf sakemm it-tabib ma jagħtikx parir biex tagħmel dan.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-mediċina, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Ieqaf agħti din il-mediċina u fittex attenzjoni medika urġenti jekk uliedek ikollhom xi wiehed mis-sintomi li ġejjin:

- sogħla bid-demm, tagħmel id-demm mal-awrina, rimettar bid-demm jew li jkollu dehra ta' "kafe mithun", ippurgar aħmar jew iswed li jixbah il-qatran. Dawn jistgħu jkunu sinjali ta' fsada.
- deni (temperatura ta' 38°C jew aktar).
- uġiġ fis-sider jew qtugħ ta' nifs, kultant bid-deni jew sogħla. Dawn jistgħu jkunu sinjali ta' pulmonite jew pulmun infjammata (marda interstizjali tal-pulmun).
- vista mċajpra, telf ta' vista jew tibdil ieħor fil-vista. Dawn jistgħu jkunu sinjali ta' qluġ tar-retina.
- ħmura fl-għajnejn, uġiġ fl-għajnejn, żieda fis-sensittività għad-dawl. Dawn jistgħu jkunu sinjali ta' uveite.
- uġiġ fil-muskoli mhux spjegabbli, bughawwiġ jew muskoli dgħajfa, awrina skura. Dawn jistgħu jkunu sinjali ta' rabdomijolosi.
- uġiġ addominali qawwi. Dan jista' jkun sinjal ta' pankreatite.
- deni, glandoli limfatiċi minfuħin, tbenġil jew raxx fil-ġilda fl-istess ħin. Dawn jistgħu jkunu sinjali ta' kundizzjoni fejn is-sistema immunitarja toħloq wisq ċelluli li jiġġieldu kontra l-infezzjonijiet li jistgħu jikkawżaw sintomi varji (limfoistjoċitozi emofagoċitika).

- dardir, qtugħ ta' nifs, taħbit tal-qalb irregolari, bugħawwiġ muskulari, aċċessjonijiet, awrina mhux ċara, tnaqqis fl-ammont ta' awrina li toħroġ u gheja. Dawn jistgħu jkunu sinjali ta' kundizzjoni li tirriżulta minn tkissir mgħaġġel ta' ċelluli tal-kanċer li f'xi whud tista' tkun fatali (sindrome tal-liżi tat-tumur jew TLS).
- irqajja' ħomor fuq it-tronk tal-ġisem li huma ċirkulari jew b'forma ġejja għat-tond, b'infafet fin-nofs jew mingħajr, ġilda titqaxxar, lċeri fil-ħalq, fil-grieżem, fl-immieher, fil-ġenitali u fl-għajnejn. Dawn jistgħu jkunu sinjali ta' raxx serju fil-ġilda, li jista' jkun ta' theddida għall-ħajja, u qablu jista' jkun hemm deni u sintomi li jixbhu lil tal-influwenza (sindrome ta' Stevens-Johnson), raxx mifruż, deni u għenieqed limfatiċi minfuħin (DRESS).

Effetti sekondarji possibbli oħrajn

Komuni hafna (*jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10*)

- Uġiġħ ta' ras
- Sturdament
- Sogħla
- Dijarrea, thossok imqalla' (dardir), thossok ma tiflahx (tirremetti), xedda, uġiġħ fl-istonku
- Problemi fil-ġilda bħal raxx, raxx bħal akne, ġilda xotta jew ħakk, ħmura fil-ġilda
- Tkabbir ta' boċoċ donnhom felul (papilloma fil-ġilda)
- Infezzjoni fis-sodda tad-difer
- Uġiġħ fid-dirgħajn jew fir-riglejn jew fil-ġogi
- Nuqqas ta' enerġija jew thossok dgħajjed/dgħajfa jew għajjen/a
- Żieda fil-piż
- Infezzjonijiet tal-parti ta' fuq tal-passaġġ respiratorju b'sintomi bħalma huma grieżem ħomor u flissjoni (nażofaringite)
- Żieda fl-enzimi tal-fwied murija fit-testijiet tad-demmm
- Tnaqqis fil-livell ta' ċelluli bojod fid-demmm (newtropenija, lewkopenija)
- Tnaqqis fil-livell ta' ċelluli ħomor fid-demmm (anemija)

Komuni (*jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10*)

- Tgħaddi l-awrina ta' spiss bl-uġiġħ jew b'sensazzjoni ta' ħruq (infezzjoni fil-pajp tal-awrina)
- Effetti fil-ġilda li jinkludu infezzjoni tal-ġilda (ċellulite), infjammazzjoni tal-follikuli tax-xagħar fil-ġilda, ġilda qxur qxur infjammata (dermatite esfoljattiva gġeneralizzata), thaxxin tal-kisja ta' fuq barra tal-ġilda (iperkeratozi)
- Nuqqas ta' aptit
- Pressjoni baxxa fid-demmm (ipotensjoni)
- Pressjoni għolja fid-demmm (ipertensjoni)
- Qtugħ ta' nifs
- Ħalq misluħ jew ulċeri fil-ħalq, infjammazzjoni tal-mukuża
- Infjammazzjoni tal-kisja xahmija ta' taht il-ġilda (pannikulite)
- Telf jew traqqiq tax-xagħar mhux tas-soltu
- Idejn u saqajn ħomor u juġġħu (sindrome tal-idejn u s-saqajn)
- Spażmi fil-muskoli
- Dehxiet ta' bard
- Reazzjoni allergika (ipersensittività)
- Deidratazzjoni
- Problemi fil-vista li jinkludu vista mċajpra
- Rata tat-taħbit tal-qalb imnaqqsa (bradikardija)
- Gheja, skumdità fis-sider, sturdament, palpitazzjonijiet (tnaqqis tal-frazzjoni tal-ħruġ)
- Nefha fit-tessut (edema)
- Uġiġħ muskulari (mijalgja)
- Gheja, dehxiet ta' bard, grieżem ħomor, uġiġħ fil-ġogi jew fil-muskoli (mard jixbah lil tal-influwenza)
- Riżultati mhux normali mit-testijiet relatati mal-kreatina fosfokinasi, enzima misjuba primarjament fil-qalb, fil-moħħ u fl-muskolu tal-iskelettru

- Żieda fil-livell ta' zokkor fid-demm
- Livelli baxxi ta' sodju jew ta' fosfat fid-demm
- Tnaqqis fil-livell ta' plejtlits fid-demm (ċelluli li jgħinu biex id-demm jagħqad)
- Ġilda aktar sensittiva għax-xemx

Mhux komuni (*jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100*)

- Tahbit irregolari tal-qalb (imblokk atriyoventrikulari)
- Infjammazzjoni tal-imsaren (kolite)
- Ġilda maqsuma
- Għaraq mal-lejl
- Għaraq eċċessiv
- Irgajja' jew selhiet tal-ġilda vjola fl-aħmar sa skur li jidhru l-aktar fuq id-dirgħajn, ir-riglejn, il-wieċ u l-ghonq, b'deni (sinjali ta' dermatozi newtrofilika bid-deni akuta)

Barra l-effetti sekondarji deskritti hawn fuq, l-effetti sekondarji li ġejjin kienu s'issa rrapportati fost pazienti adulti, imma jistgħu jsehhu wkoll fit-tfal:

- problema fin-nervituri li tista' tipproduċi wġiġh, telf tas-sensazzjoni jew tnefnim fl-idejn u fis-saqajn u/jew dgħufija tal-muskoli (newropatija periferali)
- ħalq xott
- insuffiċjenza tal-kliewi
- tumor tal-ġilda beninn (akrokordon)
- mard infjammatorju li jaffettwa l-aktar il-ġilda, il-pulmun, l-għajnejn u l-għenieqed limfatiċi (sarkojdozi)
- infjammazzjoni tal-kliewi
- toqba (perforazzjoni) fl-istonku jew fl-intestini
- infjammazzjoni tal-muskolu tal-qalb li tista' twassal għal qtugħ ta' nifs, deni, palpitazzjonijiet u wġiġh f'sidrek
- reazzjonijiet tal-ġilda lokalizzati f'tatwaġġi
- aggravar tal-effetti sekondarji ta' trattament bir-radjażzjoni

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk uliedek ikollkom xi effett sekondarju kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Finlee

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq it-tikketta tal-flixkun u l-kartuna wara EXP. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar. Agħti s-soluzzjoni mhux aktar tard minn 30 minuta wara li l-pilloli jkunu nħallew.

Dan il-prodott medicinali m'għandu bżonn l-ebda kundizzjoni ta' temperatura speċjali għall-ħażna. Żomm fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Finlee

- Is-sustanza attiva hi dabrafenib. Kull pillola li tinxtered fiha dabrafenib mesilate ekwivalenti għal 10 mg ta' dabrafenib.
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma: mannitol (E 421), microcrystalline cellulose (E 460), crospovidone (E 1202), hypromellose (E 464), acesulfame potassium (E 950) (ara sezzjoni 2), magnesium stearate (E 470b), toġhma artifiċjali ta' tut (maltodextrin, propylene glycol [E 1520], toġhmiet artifiċjali, triethyl citrate [E 1505], benzyl alcohol [E 1519] [ara sezzjoni 2]), u colloidal anhydrous silica (E 551).

Kif jidher Finlee u l-kontenut tal-pakkett

Finlee 10 mg pilloli li jinxterdu huma bojod jagħtu għal ħarira fl-isfar, pilloli tondi ta' 6 mm immarkati b'“D” fuq naħa waħda u b'“NVR” fuq in-naħa l-oħra.

Il-fliexken huma bojod u tal-plastik b'tappijiet bil-kamin tal-plastik.

Il-fliexken jinkludu wkoll dessikant tal-ġel siċiliku f'kontenituri ċekjknin f'forma ċilindrika. Id-dessikanti għandhom jinżammu għol-fliexkun u m'għandhomx jittiekl.

Finlee 10 mg pilloli li jinxterdu huma disponibbli f'pakketti li fihom fliexkun jew żewġ fliexken (210 pilloli jew 420 pillola li jinxterdu) u 2 kejljet.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
L-Irlanda

Manifattur

Lek Pharmaceuticals d.d.
Verovškova ulica 57
1526, Ljubljana
Is-Slovenja

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova ulica 57
1000, Ljubljana
Is-Slovenja

Novartis Farmacéutica S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes 764
08013 Barçellona
Spanja

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nuremberg
Il-Ġermanja

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

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

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

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

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

Κύπρος

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

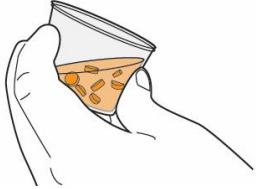
SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

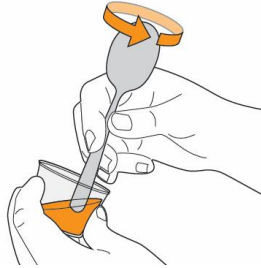
Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Sorsi ohra ta' informazzjoni

Informazzjoni ddettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <https://www.ema.europa.eu>.

ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

SEZZJONI A GHOTI TAL-MEDIČINA BL-UŻU TAL-KEJLA	
Trid tholl il-pilloli fl-ilma qabel ma taghti Finlee. Imxi mal-istruzzjonijiet ta' hawn taht biex tholl il-pilloli mal-ilma. Jekk is-soluzzjoni ta' Finlee tmisslek mal-ġilda, aħsel sew fejn intmess bis-spun u l-ilma. Jekk is-soluzzjoni ta' Finlee tidhollok f'għajnejk, laħlaħ sew għajnejk b'ilma kiesaħ. F'każ li jaqa' xi parti minnha, imxi mal-informazzjoni fit-taqsima "KIF TNADDAF JEKK TWAQQA' XI SOLUZZJONI".	
1	
Aħsel idejk u xxuttahom qabel ma taghti Finlee.	
2	
Ferra' ilma tajjeb għax-xorb lixx fil-kejla: ○ Madwar 5 ml għal bejn pillola u 4 pilloli ○ Madwar 10 ml għal bejn 5 u 15-il pillola	
3	
Nehhi t-tapp rezistenti għat-tfal billi tagħfsu 'l isfel u ddawru kontra idejk.	
4	
Għodd kemm għandek tiehu pilloli skont ir-riċetta f'idek u poġġihom fil-kejla. Il-flixxkun fih 2 kontenituri tal-plastik b'dessikant ta' ġel siliċiku biex il-pilloli li jinxterdu jinżammu xotti. Poġġi l-kontenituri lura fil-flixxkun f'każ li jaqgħu. Tarmihomx il-kontenituri. Aghlaq il-flixxkun bit-tapp. Aħžen il-flixxkun magħluq fil-kaxxa fejn ma jilhqhx it-tfal.	

5 Mejjel ħarira l-kejla u ħawwad bil-mod billi tuża l-manku ta' kuċċarina tal-istainless steel sakemm il-pilloli jkunu nħallu kollha (jaf jehodlok 3 minuti jew aktar). It-taħlita se tidher bajda u mċajpra malli tkun lesta. Agħti t-taħlita mhux aktar tard minn 30 minuta wara li l-pilloli jkunu nħallu.	
6 Kun ċert li wliedek jixorbu t-taħlita kollha mill-kejla.	
7 Ferra' madwar 5 ml ilma tajjeb għax-xorb lixx fil-kejla battala u ħawwad bil-manku tal-kuċċarina tal-istainless still (se jkun għad hemm xi frak tal-pillola fil-kejla li jaf ikun diffiċli biex tarah).	
8 Kun ċert li wliedek xorbu din it-taħlita kollha wkoll minn ġol-kejla.	
9 F'każ li ngħataw bejn 5 u 15-il pillola: irrepeti Passi 7 sa 8.	
10 Għal tagħrif dwar kif għandek tnaddaf, ara "TAQSIMA Ċ".	

TAQSIMA B MEDIĊINA MOGHTIJA B'SIRINGA ORALI JEW B'TUBU TAL-ALIMENTAZZJONI

Id-daqs minimu tat-tubu tal-alimentazzjoni:

Id-doża tiegħek	Minimum size
pillola sa 3 pilloli	10 qies Franciż
4 sa 15-il pillola	12 qies Franciż

1 Imxi ma' Passi 1 sa 5 f' "Sezzjoni A" biex tholl il-pilloli, u mbagħad għaddi għal Pass 2 f' din it-taqsim	
2 Igbed it-tahlita kollha mill-keġla f' siringa li tehel ma' tubu tal-alimentazzjoni jew biex tehodha mill-ħalq.	
3a Mogħtija b'siringa orali: qiegħed it-tarf tas-siringa orali fil-ħalq bil-ponta tmiss ma' fuq ġewwa ta' wiehed mill-ħaddejn. Aghfas il-plaġer bil-mod sa isfel nett biex tagħti d-doża shiħa. TWISSIJA: Jekk tagħti Finlee direttament fil-gerżuma jew timbotta l-plaġer wisq malajr tista' twassal biex dak li jkun jifga'.	
3b Mogħtija b'tubu tal-alimentazzjoni: Għaddi t-tahlita fit-tubu tal-alimentazzjoni skont l-istruzzjonijiet tal-manifattur tat-tubu.	
4 Ferra' madwar 5 ml ilma tajjeb għax-xorb lixx fil-keġla battala u hawwad bil-manku tal-kuċċarina tal-istainless still biex tholl il-frak (se jkun għad hemm xi frak tal-pillola fil-keġla li jaf ikun diffiċli biex tarah).	
5 Igbed it-tahlita kollha mill-keġla f' siringa li tehel ma' tubu tal-alimentazzjoni jew biex tiblagħha.	
6 Għaddi t-tahlita fit-tubu tal-alimentazzjoni jew fuq ġewwa ta' wiehed mill-ħaddejn.	
7 B'kollox irrepeti Passi 4 sa 6 għal 3 darbiet biex tagħti d-doża s-shiħa.	

8	
Għal tagħrif dwar kif għandek tnaddaf, ara “TAQSIMA Ċ”.	

TAQSIMA Ċ TINDIF
Kejla • Laħlaħ il-kejlja bl-ilma frisk minnufih wara li thejji d-doża. Tużax ilma sħun minhabba li l-kejlja tista’ titlef il-forma tagħha. • Nehhi kull ilma żejjed u xxottaha bi srievet indaf tal-karta. • Qatt tħallil-kejlja fejn l-affarijiet l-oħrajn tal-kċina biex tevita li jkun hemm tniġġis. • Jekk iż-żewġ kejljet li għandek jithammgu u ma jistgħux jtnaddfu bl-ilma biss, kellem lill-ispizjar tiegħek biex jagħtik kejlja ġdida. Kučċarina • Aħsel il-kuċċarina b’idejk billi tuża ilma sħun bis-sapun jew inkella aħsilha fid-dishwasher. Siringa orali Jekk tintuża din, naddaf is-siringa orali kif ġej: 1. Imla tazza b’ ilma fietel, bis-sapun 2. Poġġi s-siringa orali fit-tazza bl-ilma fietel bis-sapun. 3. Erġa iġbed l-ilma fis-siringa orali u battlu għal 4 sa 5 darbiet. 4. Ohroġ il-planger minn goċ-ċilindru tas-siringa. 5. Laħlaħ il-ħġieg, il-planger u ċ-ċilindru taħt ilma fietel mill-vit. 6. Ħalli l-planger u ċ-ċilindru joqtru fuq wiċċ ċatt sa ma jinxfu qabel terġa’ tużahom. Tista’ tibqa’ tuża l-kejlja sa 4 xhur wara li tuża għall-ewwel darba. Wara 4 xhur, armi l-kejlja mal-iskart tad-dar.

KIF TNADDAF JEKK TWAQQA’ XI SOLUZZJONI
Imxi ma’ dawn il-passi f’każ li twaqqa’ xi soluzzjoni ta’ Finlee: 1. Ilbes ingwanti tal-plastik. 2. Iġbor it-taħlita għal kollox billi tuża materjal li jixrob, bħalma huma srievet tal-karta magħsura f’taħlita ta’ ilma u disinfectant li jintuża fid-dar. 3. Erġa’ naddaf billi tuża materjal ġdid li jixrob għal mill-inqas 3 darbiet sakemm il-parti mċappsa titnaddaf. 4. Ixxotta l-parti bis-srievet tal-karta. 5. Armi kull materjal li użajt biex tiġbor it-taħlita mxerrda f’borża tal-plastik issigillata. 6. Staqsi lill-ispizjar dwar kif għandek tarmi l-borża tal-plastik. 7. Aħsel idejk sew bl-ilma u s-sapun.

ANNESS IV

**KONKLUŻJONIJIET XJENTIFIČI U RAĠUNIJIET GHALL-VARJAZZJONI GHAT-
TERMINI TAL-AWTORIZZAZZJONI(JIET) GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Konklużjonijiet xjentifiċi

Meta jiġi kkunsidrat ir-Rapport ta' Valutazzjoni tal-PRAC dwar il-PSUR(s) għal dabrafenib, il-konklużjonijiet xjentifiċi tal-PRAC huma kif ġej:

Fid-dawl tad-*data* disponibbli dwar avvenimenti ta' reazzjoni infjammatorja fiż-żona li kienet ittrattata bir-radjazzjoni u sensitizzazzjoni għar-radjazzjoni mill-provi kliniċi, mil-letteratura, minn rapporti spontanji inkluż f'xi każijiet relazzjoni temporali mill-qrib, lokalizzazzjoni tal-avveniment fi ħdan iż-żona irradjata u fid-dawl ta' mekkaniżmu ta' azzjoni plawżibbli, il-PRAC jikkunsidra li relazzjoni kawżali bejn dabrafenib u żieda tat-tossiċità tar-radjazzjoni hija mill-inqas possibbiltà raġonevoli. Il-PRAC ikkonkluda li l-informazzjoni tal-prodott ta' prodotti li fihom dabrafenib għandha tiġi emendata skont dan.

Wara li reġa' eżamina r-rakkomandazzjoni tal-PRAC, is-CHMP jaqbel mal-konklużjonijiet globali u mar-raġunijiet għar-rakkomandazzjoni tal-PRAC.

Raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-Awtorizzazzjoni(jiet) għat-Tqegħid fis-Suq

Abbażi tal-konklużjonijiet xjentifiċi għal dabrafenib is-CHMP huwa tal-fehma li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' prodott(i) mediċinali li fih/fihom dabrafenib mhuwiex mibdul sugġett għall-bidliet proposti għall-informazzjoni tal-prodott.

Is-CHMP jirrakkomanda li t-termini għall-awtorizzazzjoni(jiet) għat-tqegħid fis-suq għandhom ikunu varjati.