PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Finlee 10 mg dispergovateľné tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá dispergovateľná tableta obsahuje dabrafenib-mezylát v množstve zodpovedajúcom 10 mg dabrafenibu.

Pomocná látka so známym účinkom

Jedna dispergovateľná tableta obsahuje <0,00078 mg benzylalkoholu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Dispergovateľná tableta.

Biela až svetložltá, okrúhla, bikonvexná 6 mm tableta s vyrazeným „D“ na jednej strane a „NVR“ na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Glióm s nízkym stupňom malignity

Finlee v kombinácii s trametinibom je indikovaný pediatrickým pacientom vo veku 1 roka a starším na liečbu gliómu s nízkym stupňom malignity (*low-grade glioma*, LGG) s mutáciou V600E génu BRAF, ktorí potrebujú systémovú liečbu.

Glióm s vysokým stupňom malignity

Finlee v kombinácii s trametinibom je indikovaný pediatrickým pacientom vo veku 1 roka a starším na liečbu gliómu s vysokým stupňom malignity (*high-grade glioma*, HGG) s mutáciou V600E génu BRAF, ktorí podstúpili aspoň jednu predchádzajúcu rádioterapiu a/alebo chemoterapiu.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu liekom Finlee má začať a kontrolovať len kvalifikovaný lekár, ktorý má skúsenosti s podávaním protinádorových liekov.

Pred začatím užívania lieku Finlee musí mať pacienti potvrdenú prítomnosť mutácie V600E génu BRAF vyhodnotenú *in vitro* diagnostickou (IVD) zdravotníckou pomôckou s označením CE s príslušným určeným účelom. Ak IVD s označením CE nie je k dispozícii, potvrdenie BRAF V600E by sa malo posúdiť alternatívnym validovaným testom.

Finlee sa používa v kombinácii s trametinibom, práškom na perorálny roztok. Dávkovanie trametinibu, prášku na perorálny roztok, pozri súhrn charakteristických vlastností lieku (SPC).

Z dôvodu nepreukázanej bioekvivalencie sa nemá Finlee nahradzovať inými liekmi s obsahom dabrafenibu (pozri časť 5.2).

Dávkovanie

Odporúčaná dávka lieku Finlee podávaná dvakrát denne sa stanoví podľa telesnej hmotnosti (tabuľka 1).

Tabuľka 1 Režim dávkovania podľa telesnej hmotnosti

Telesná hmotnosť*	**Odporúčaná dávka (dabrafenib v mg) dvakrát denne**	**Odporúčaná dávka (počet 10 mg tabliet) dvakrát denne**
8 až 9 kg	20 mg	2
10 až 13 kg	30 mg	3
14 až 17 kg	40 mg	4
18 až 21 kg	50 mg	5
22 až 25 kg	60 mg	6
26 až 29 kg	70 mg	7
30 až 33 kg	80 mg	8
34 až 37 kg	90 mg	9
38 až 41 kg	100 mg	10
42 až 45 kg	110 mg	11
46 až 50 kg	130 mg	13
≥51 kg	150 mg	15
* V prípade potreby zaokrúhlite telesnú hmotnosť na najbližší kg. Odporúčaná dávka pre pacientov s telesnou hmotnosťou nižšou ako 8 kg nebola stanovená. Pokyny na dávkovanie pri liečbe trametinibom v kombinácii s Finlee, pozri v SPC pre trametinib, prášok na perorálny roztok, v častiach „Dávkovanie“ a „Spôsob podávania.		

Dĺžka liečby
Liečba liekom Finlee má pokračovať až do progresie ochorenia alebo do rozvoja neprijateľnej toxicity. U pacientov vo veku nad 18 rokov, ktorí majú glióm, sú k dispozícii obmedzené údaje, preto pokračovanie liečby až do dospelosti má byť založené na prínosoch a rizikách pre jednotlivého pacienta posúdených lekárom.

Vynechanie alebo oneskorenie dávky
V prípade vynechania dávky lieku Finlee sa má vynechaná dávka užiť len vtedy, ak do ďalšej plánovanej dávky zostáva viac ako 6 hodín. Ak pacient po užití lieku Finlee vracia, nemá sa podať dodatočná dávka a ďalšia dávka sa má užiť v najbližšom plánovanom čase.

Úprava dávky
Zvládnutie nežiaducich reakcií si môže vyžiadať zníženie dávky, prerušenie liečby alebo ukončenie liečby (pozri tabuľky 2 a 3).

Ak dôjde k výskytu toxicity súvisiacej s liečbou, potom je potrebné dávku dabrafenibu aj trametinibu súčasne znížiť, prerušiť alebo ukončiť liečbu. Výnimky, v prípade ktorých sú potrebné úpravy dávky len pre jednu liečbu z dvoch, sú podrobne popísané nižšie pre uveitídu, nekožné malignity s prítomnými RAS mutáciami (najmä v súvislosti s dabrafenibom), zníženie ejekčnej frakcie ľavej komory (EFĽK), oklúziu žily sietnice (RVO, *retinal vein occlusion*), odlúpenie pigmentového epitelu sietnice (RPED, *retinal pigment epithelial detachment*) a intersticiálnu chorobu pľúc (ILD, *interstitial lung disease*)/pneumonitídu (najmä v súvislosti s trametinibom).

Úpravy dávky alebo prerušenie liečby sa neodporúčajú v prípade nežiaducich reakcií kožných malignít (pozri časť 4.4).

Tabuľka 2 Schéma úpravy dávky podľa stupňa závažnosti akýchkoľvek nežiaducich reakcií (okrem pyrexie)

Stupeň (CTCAE)*	Odporúčané úpravy dávky dabrafenibu
1. stupeň alebo 2. stupeň (tolerovateľný)	Pokračujte v liečbe a pacienta sledujte tak, ako je to klinicky indikované.
2. stupeň (netolerovateľný) alebo 3. stupeň	Prerušte liečbu až do úpravy toxicity na 0. až 1. stupeň a pri obnovení liečby pristúpte k úrovni prvého zníženia dávky. V tabuľke 3 sú uvedené informácie o veľkosti dávky.
4. stupeň	Liečbu natrvalo ukončite, alebo prerušte liečbu až do úpravy toxicity na 0. až 1. stupeň a pri obnovení liečby pristúpte k úrovni prvého zníženia dávky. V tabuľke 3 sú uvedené informácie o veľkosti dávky.
* Intenzita klinických nežiaducich reakcií je odstupňovaná podľa Všeobecných terminologických kritérií pre nežiaduce udalosti (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE)	

Tabuľka 3 Odporúčané zníženia veľkosti dávky v prípade nežiaducich reakcií

Telesná hmotnosť	Odporúčaná dávka (dabrafenib v mg) dvakrát denne	Znížená dávka (počet 10 mg tabliet) dvakrát denne		
		Prvá úroveň zníženia	Druhá úroveň zníženia	Tretia úroveň zníženia
8 až 9 kg	20 mg	1	N/A	N/A
10 až 13 kg	30 mg	2	1	N/A
14 až 17 kg	40 mg	3	2	1
18 až 21 kg	50 mg	3	2	1
22 až 25 kg	60 mg	4	3	2
26 až 29 kg	70 mg	5	4	2
30 až 33 kg	80 mg	5	4	3
34 až 37 kg	90 mg	6	5	3
38 až 41 kg	100 mg	7	5	3
42 až 45 kg	110 mg	7	6	4
46 až 50 kg	130 mg	9	7	4
≥51 kg	150 mg	10	8	5
N/A=neaplikovateľné V prípade neznášanlivosti 10 mg dvakrát denne alebo maximálne troch znížení dávky, natrvalo ukončite liečbu Finlee.				

Keď budú nežiaduce reakcie pacienta efektívne zvládnuté, môže sa uvažovať o opätovnom zvýšení dávky, pričom sa dodržiavajú rovnaké dávkovacie kroky ako pri znižovaní dávky. Dávka dabrafenibu nemá prekročiť odporúčané dávkovanie uvedené v tabuľke 1.

Úpravy dávky pre vybrané nežiaduce reakcie

Pyrexia

Ak má pacient teplotu ≥38 °C, je potrebné liečbu dabrafenibom a trametinibom prerušiť. V prípade recidívy možno liečbu prerušiť aj pri prvom príznaku pyrexie. Je potrebné zahájiť liečbu antipyretikami, ako je ibuprofén alebo acetaminofén/paracetamol. O použití perorálnych kortikosteroidov sa má uvažovať v prípadoch, keď sú antipyretiká nedostatočné. U pacientov sa majú sledovať prejavy a príznaky infekcie a podľa potreby sa majú liečiť v súlade s miestnymi postupmi (pozri časť 4.4). Liečba sa má znovu začať, ak je pacient bez príznakov najmenej 24 hodín, buď (1) rovnakou dávkou alebo (2) dávkou zníženou o jednu dávku, ak je pyrexia recidivujúca a/alebo bola sprevádzaná ďalšími závažnými príznakmi vrátane dehydratácie, hypotenzie alebo zlyhania obličiek.

Výnimky úpravy dávky (kde je znížená dávka len pre jednu liečbu z dvoch) pri vybraných nežiaducich reakciách

Uveitída

V prípade uveitídy nie sú potrebné žiadne úpravy dávky, pokiaľ je možné účinnou lokálnou liečbou kontrolovať očný zápal. Ak uveitída nereaguje na lokálnu očnú liečbu, dabrafenib sa má vysadiť až do vyliečenia očného zápalu, a potom sa má liečba dabrafenibom opäť začať na úrovni dávky s prvým znížením. Úprava dávky trametinibu ak sa užíva v kombinácii s dabrafenibom nie je potrebná (pozri časť 4.4).

Nekožné malignity s prítomnými RAS mutáciami

Pred pokračovaním liečby dabrafenibom u pacientov s nekožnými malignitami, ktoré majú mutácie RAS, sa musia zvážiť jej prínosy a riziká. Úprava dávky trametinibu ak sa užíva v kombinácii s dabrafenibom nie je potrebná (pozri časť 4.4).

Zníženie ejekčnej frakcie ľavej komory (EFĽK)/dysfunkcia ľavej komory

Ak dôjde k absolútnemu poklesu EFĽK o >10 % v porovnaní s východiskovou hodnotou a hodnota ejekčnej frakcie je pod dolnou hranicou referenčného rozpätia (*lower limit of normal*, LLN) pracoviska, pozri pokyny na úpravu dávky trametinibu v SPC pre trametinib, prášok na perorálny roztok (časť 4.2). Úprava dávky dabrafenibu, ak sa užíva v kombinácii s trametinibom, nie je potrebná (pozri časť 4.4).

Oklúzia žily sietnice (retinal vein occlusion, RVO) a odlúpenie pigmentového epitelu sietnice (retinal pigment epithelial detachment, RPED)

Ak pacienti nahlásia novovzniknuté poruchy zraku, akými sú znížené centrálne videnie, rozmazané videnie alebo strata zraku kedykoľvek v priebehu kombinovanej liečby dabrafenibom a trametinibom, pozri pokyny na úpravu dávky trametinibu v SPC pre trametinib, prášok na perorálny roztok (časť 4.2). Úprava dávky dabrafenibu nie je potrebná, keď sa užíva v kombinácii s trametinibom pri potvrdených prípadoch RVO alebo RPED.

Intersticiálna choroba pľúc (interstitial lung disease, ILD)/pneumonitída

U pacientov liečených dabrafenibom v kombinácii s trametinibom so suspektnou ILD alebo pneumonitídou, vrátane pacientov, u ktorých sú prítomné novovzniknuté alebo zhoršujúce sa pľúcne príznaky a nálezy zahŕňajúce kašeľ, dyspnoe, hypoxiu, pleurálny výpotok alebo infiltráty, až pokým nepodstúpia klinické vyšetrenia, pozri pokyny na úpravu dávky trametinibu v SPC pre trametinib, prášok na perorálny roztok (časť 4.2). Nie je potrebná žiadna úprava dávky dabrafenibu, ak sa užíva v kombinácii s trametinibom v prípade ILD alebo pneumonitídy.

Osobitné populácie

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou poruchou funkcie pečene nie je potrebná žiadna úprava dávky. Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje týkajúce sa pacientov so stredne ťažkou až ťažkou poruchou funkcie pečene a nie je možné určiť potenciálnu potrebu úpravy dávky (pozri časť 5.2). Metabolizácia v pečeni a vylučovanie žlčou sú hlavnými cestami eliminácie dabrafenibu a jeho metabolitov a u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou poruchou funkcie pečene môže byť expozícia dabrafenibu zvýšená. U pacientov so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie pečene sa má dabrafenib používať obozretne.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie obličiek nie je potrebná žiadna úprava dávky. Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje týkajúce sa pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek a nie je možné určiť potenciálnu potrebu úpravy dávky (pozri časť 5.2). U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek sa má dabrafenib používať obozretne.

Pediatrická populácia
Bezpečnosť a účinnosť kombinovanej liečby dabrafenibom a trametinibom u detí vo veku do 1 roka neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje. Štúdie na juvenilných zvieratách preukázali účinky dabrafenibu, ktoré sa nepozorovali u dospelých zvierat (pozri časť 5.3). Údaje o dlhodobej bezpečnosti u pediatrických pacientov sú v súčasnosti obmedzené.

Spôsob podávania

Finlee je na perorálne použitie.

Finlee sa má užívať bez jedla, najmenej jednu hodinu pred jedlom alebo dve hodiny po jedle (pozri časť 5.2). Dojčenie a/alebo dojčenská výživa sa môžu podávať podľa potreby, ak pacient nie je schopný tolerovať podmienky nalačno.

Odporúča sa užívať dávky lieku Finlee v rovnakom čase každý deň, s intervalom medzi dávkami približne 12 hodín. Dávka trametinibu jedenkrát denne sa má užívať každý deň v rovnakom čase buď s rannou alebo večernou dávkou lieku Finlee.

Ak pacient nie je schopný prehĺtať a má zavedenú nazogastrickú sondu, suspenziu pripravenú z tablety lieku Finlee je možné podávať pomocou vyživovacej sondy.

Pokyny na prípravu a podanie lieku, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Finlee je určený na použitie v kombinácii s trametinibom, práškom na perorálny roztok pretože údaje o účinnosti dabrafenibu v monoterapii a trametinibu v monoterapii na liečbu gliómu s mutáciou V600 génu BRAF sú obmedzené. Pred začatím liečby sa musí skonzultovať SPC pre trametinib, prášok na perorálny roztok. Ďalšie informácie o upozorneniach a opatreniach súvisiacich s liečbou trametinibom, pozri SPC pre trametinib, prášok na perorálny roztok.

Testovanie na prítomnosť mutácie V600E génu BRAF

Účinnosť a bezpečnosť dabrafenibu neboli stanovené u pacientov s gliómom s divokým typom génu BRAF. Dabrafenib sa nemá používať u pacientov s divokým typom BRAF gliómu (pozri časť 5.1).

Nové malignity

Ak sa dabrafenib užíva v kombinácii s trametinibom, môžu sa vyskytnúť nové malignity, kožné a nekožné.

Kožné malignity
U dospelých pacientov liečených kombináciou dabrafenibu a trametinibu sa pozorovali kožné malignity, ako je spinocelulárny karcinóm kože (*cutaneous squamous cell carcinoma*, cuSCC) vrátane keratoakantómu a nového primárneho melanómu (pozri časť 4.8). Odporúča sa vykonať kožné vyšetrenie pred začiatkom liečby dabrafenibom a raz za mesiac počas celej liečby a počas šiestich mesiacov po liečbe. V sledovaní sa má pokračovať 6 mesiacov po ukončení liečby dabrafenibom alebo až do začatia inej antineoplastickej liečby.

Podozrivé kožné lézie sa majú riešiť dermatologickou excíziou a nevyžadujú si úpravy liečby. Pacientov treba poučiť, aby informovali svojho lekára ihneď, ak u nich vzniknú nové lézie.

Nekožné malignity
In vitro skúšky preukázali paradoxnú aktiváciu signálnej dráhy mitogénom aktivovanej proteínkinázy (MAP kinázy) v bunkách s divokým typom génu BRAF a mutáciami RAS, ktoré boli vystavené pôsobeniu inhibítorov BRAF. To môže viesť k zvýšenému riziku nekožných malignít pri expozícii dabrafenibu (pozri časť 4.8), keď sú prítomné mutácie RAS. V klinických štúdiách u dospelých boli hlásené malignity súvisiace s mutáciami RAS tak pri inom inhibítore BRAF (chronická myelomonocytová leukémia a nekožný SCC hlavy a krku), ako aj pri dabrafenibe v monoterapii (adenokarcinóm pankreasu, adenokarcinóm žlčovodu) a pri dabrafenibe v kombinácii s trametinibom (kolorektálny karcinóm, karcinóm pankreasu).

Prínosy a riziká je potrebné zvážiť pred podaním dabrafenibu pacientom, ktorí v minulosti mali alebo v súčasnosti majú karcinóm súvisiaci s mutáciami RAS. Pacientov treba vyšetriť na okultné existujúce malignity.

Po ukončení liečby dabrafenibom má sledovanie zamerané na nekožné sekundárne/recidivujúce malignity pokračovať až 6 mesiacov alebo až do začatia inej antineoplastickej liečby. Abnormálne nálezy sa majú riešiť v súlade s klinickými postupmi.

Krvácanie

U dospelých a pediatrických pacientov užívajúcich dabrafenib v kombinácii s trametinibom boli hlásené krvácavé príhody (pozri časť 4.8). Významné krvácavé príhody a fatálne krvácania sa vyskytli u dospelých pacientov užívajúcich dabrafenib v kombinácii s trametinibom. Možnosť vzniku týchto príhod u pacientov s nízkym počtom krvných doštičiek (<75 000/mm^3) nebola stanovená, keďže takýto pacienti boli z klinických štúdií vylúčení. Riziko krvácania môže byť zvýšené pri súbežnom použití antitrombocytárnej alebo antikoagulačnej liečby. Ak sa vyskytne krvácanie, pacienti sa majú liečiť tak, ako je to klinicky indikované.

Porucha zraku

U pediatrických pacientov užívajúcich dabrafenib v kombinácii s trametinibom boli hlásené oftalmologické reakcie vrátane uveitídy a iridocyklitídy (pozri časť 4.8), v niektorých prípadoch s časovým intervalom do ich nástupu niekoľko mesiacov. V klinických štúdiách u dospelých pacientov liečených dabrafenibom boli hlásené oftalmologické reakcie vrátane uveitídy, iridocyklitídy a iritídy. Pacientov treba počas liečby pravidelne sledovať kvôli očným prejavom a príznakom (akými sú zmena videnia, fotofóbia a bolesť očí).

Úprava dávky sa nevyžaduje, pokiaľ sa zápal oka môže zvládnuť účinnou lokálnou liečbou. Ak sa pri uveitíde nedosiahne odpoveď lokálnou liečbou oka, vysaďte dabrafenib až do vymiznutia zápalu oka a potom znovu začnite podávať dávku dabrafenibu zodpovedajúcu úrovni prvého zníženia. Po diagnostikovaní uveitídy nie je potrebná žiadna úprava dávky trametinibu, ak sa užíva v kombinácii s dabrafenibom.

U pacientov liečených dabrafenibom v kombinácii s trametinibom boli hlásené prípady biokulárnej panuveitídy alebo biokulárnej iridocyklitídy naznačujúce Vogtov-Koyanagiho-Haradov syndróm. Prerušte podávanie dabrafenibu až do vymiznutia očného zápalu a zvážte konzultáciu s oftalmológom. Môže byť potrebná systémová liečba kortikosteroidmi.

Pri kombinácii dabrafenibu s trametinibom sa môžu vyskytnúť RPED a RVO. Ďalšie informácie, pozri SPC pre trametinib, prášok na perorálny roztok (pozri časť 4.4). Po diagnostikovaní RVO alebo RPED nie je potrebná žiadna úprava dávky dabrafenibu, ak sa užíva v kombinácii s trametinibom.

Pyrexia

V klinických štúdiách s dabrafenibom u dospelých a pediatrických pacientov bola hlásená horúčka (pozri časť 4.8). Boli pozorované závažné neinfekčné febrilné príhody (definované ako horúčka sprevádzaná ťažkou zimnicou, dehydratáciou, hypotenziou a/alebo akútnou insuficienciou obličiek prerenálneho pôvodu u pacientov s normálnou východiskovou funkciou obličiek). U pediatrických pacientov, ktorí dostávali dabrafenib v kombinácii s trametinibom, bol medián času do nástupu prvého výskytu pyrexie 1,5 mesiacov. U dospelých pacientov s neresekovateľným alebo metastatickým melanómom, ktorí dostávali dabrafenib v kombinácii s trametinibom a, u ktorých sa vyvinula pyrexia, sa približne polovica prvých výskytov pyrexie vyskytla počas prvého mesiaca liečby a približne jedna tretina pacientov mala 3 alebo viac príhod. Pacienti so závažnými neinfekčnými febrilnými udalosťami reagovali dobre na prerušenie podávania a/alebo zníženie dávky a podpornú liečbu.

Liečba dabrafenibom a trametinibom sa má prerušiť, ak má pacient teplotu ≥38 °C (pozri časť 5.1). V prípade recidívy možno liečbu prerušiť aj pri prvom príznaku pyrexie. Je potrebné zahájiť liečbu antipyretikami, ako je ibuprofén alebo acetaminofén/paracetamol. O použití perorálnych kortikosteroidov sa má uvažovať v prípadoch, keď sú antipyretiká nedostatočné. U pacientov sa majú sledovať prejavy a príznaky infekcie. Liečbu je možné znovu zahájiť, akonáhle horúčka ustúpi. Ak je horúčka spojená s inými závažnými prejavmi alebo príznakmi, liečba sa má znovu zahájiť zníženou dávkou, hneď ako horúčka ustúpi, a ak je to klinicky vhodné (pozri časť 4.2).

Zníženie ejekčnej frakcie ľavej komory (EFĽK)/dysfunkcia ľavej komory

Hlásilo sa, že dabrafenib v kombinácii s trametinibom znižuje EFĽK u dospelých aj pediatrických pacientov (pozri časť 4.8). V klinických štúdiách u pediatrických pacientov bol medián času do prvého prejavenia zníženia EFĽK približne 1 mesiac. V klinických štúdiách u dospelých pacientov bol medián času do prvého prejavenia sa dysfunkcie ľavej komory, srdcového zlyhávania a poklesu hodnoty EFĽK medzi 2 a 5 mesiacmi.

U pacientov liečených dabrafenibom v kombinácii s trametinibom, boli príležitostné hlásenia akútnej závažnej dysfunkcie ľavej komory spôsobenej myokarditídou. Úplné zotavenie bolo pozorované po ukončení liečby. Lekári by mali dávať pozor na možnosť myokarditídy u pacientov, u ktorých vzniknú alebo sa zhoršia kardiálne prejavy alebo príznaky. Ďalšie informácie, pozri SPC pre trametinib prášok na perorálny roztok (časť 4.4). Úprava dávky dabrafenibu nie je potrebná, ak sa užíva v kombinácii s trametinibom.

Zlyhanie obličiek

Zlyhanie obličiek sa zistilo u ≤1 % dospelých pacientov liečených dabrafenibom v kombinácii s trametinibom. Prípady pozorované u dospelých pacientov boli spravidla spojené s pyrexiou a dehydratáciou a dobre reagovali na prerušenie podávania a celkové podporné opatrenia. U dospelých pacientov bola hlásená aj granulomatózna nefritída. U pacientov sa má počas liečby rutinne sledovať koncentrácia kreatinínu v sére. Ak sa kreatinín zvýši, možno bude potrebné liečbu prerušiť, ak je to klinicky vhodné. Dabrafenib sa neskúmal u pacientov s insuficienciou obličiek (definovanou ako kreatinín >1,5 x ULN), preto je v takomto prípade potrebná opatrnosť (pozri časť 5.2).

Hepatálne udalosti

V klinických štúdiách s dabrafenibom v kombinácii s trametinibom boli u dospelých a pediatrických pacientov hlásené hepatálne nežiaduce reakcie (pozri časť 4.8). Odporúča sa, aby sa u pacientov kontrolovala funkcia pečene každé štyri týždne počas 6 mesiacov po začatí liečby. V kontrolovaní funkcie pečene sa potom môže pokračovať tak, ako je to klinicky indikované.

Zmeny krvného tlaku

V klinických štúdiách dabrafenibu v kombinácii s trametinibom bola u pacientov hlásená hypertenzia aj hypotenzia (pozri časť 4.8). Krvný tlak sa má merať na začiatku liečby a sledovať počas liečby, pričom hypertenzia sa má podľa potreby kontrolovať štandardnou liečbou.

Intersticiálna choroba pľúc (*interstitial lung disease*, ILD)/pneumonitída

V klinických štúdiách dabrafenibu v kombinácii s trametinibom sa u dospelých pacientov zaznamenali prípady pneumonitídy alebo ILD. Ďalšie informácie, pozri SPC pre trametinib, prášok na perorálny roztok.

Vyrážka

V klinických štúdiách, v ktorých sa dabrafenib použil v kombinácii s trametinibom, sa vyrážka pozorovala u 49 % pediatrických pacientov (pozri časť 4.8). Väčšina týchto prípadov bola 1. alebo 2. stupňa závažnosti a nevyžadovala prerušenie dávkovania alebo zníženie dávky.

Závažné kožné nežiaduce účinky

Počas liečby kombinovanou liečbou dabrafenibom/trametinibom boli u dospelých pacientov hlásené prípady závažných kožných nežiaducich účinkov (*severe cutaneous adverse reactions*, SCARs), vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu a reakcie na liek s eozinofíliou a systémovými príznakmi (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS), ktoré môžu byť život ohrozujúce alebo fatálne. Pred zahájením liečby majú byť pacienti informovaní o prejavoch a príznakoch a starostlivo sledovaní na kožné reakcie. Ak sa objavia prejavy a príznaky naznačujúce závažné kožné nežiaduce účinky (SCARs), dabrafenib a trametinib sa majú vysadiť.

Rabdomyolýza

U dospelých pacientov užívajúcich dabrafenib v kombinácii s trametinibom bola hlásená rabdomyolýza. Prejavy alebo príznaky rabdomyolýzy vyžadujú vhodné klinické vyšetrenie a liečbu, ak je indikovaná. Ďalšie informácie, pozri SPC pre trametinib, prášok na perorálny roztok.

Pankreatitída

U dospelých a pediatrických pacientov liečených dabrafenibom v kombinácii s trametinibom bola v klinických štúdiách hlásená pankreatitída (pozri časť 4.8). Nevysvetliteľnú bolesť brucha treba urýchlene vyšetriť, vrátane stanovenia hladín amylázy a lipázy v sére. Pacientov treba dôkladne sledovať pri znovuzačatí liečby po epizóde pankreatitídy.

Hlboká žilová trombóza (HŽT)/Pľúcna embólia (PE)

Môže sa vyskytnúť pľúcna embólia alebo hlboká žilová trombóza. Ak sa u pacientov objavia príznaky pľúcnej embólie alebo hlbokej žilovej trombózy, ako je dýchavičnosť, bolesť na hrudi, opuch ruky alebo nohy, okamžite majú vyhľadať lekársku pomoc. V prípade život ohrozujúcej pľúcnej embólie natrvalo ukončite liečbu.

Poruchy gastrointestinálneho traktu

U pediatrických pacientov liečených kombináciou dabrafenibu a trametinibu boli hlásené kolitída a enterokolitída (pozri časť 4.8). U dospelých pacientov užívajúcich dabrafenib v kombinácii trametinibom boli hlásené kolitída a gastrointestinálne perforácie, vrátane fatálnych prípadov. Ďalšie informácie, pozri SPC pre trametinib, prášok na perorálny roztok.

Sarkoidóza

Prípady sarkoidózy boli hlásené u dospelých pacientov liečených dabrafenibom v kombinácii s trametinibom a väčšinou sa týkali kože, pľúc, očí a lymfatických uzlín. Vo väčšine prípadov sa v liečbe debrafenibom a trametinibom pokračovalo. V prípade diagnózy sarkoidózy, je potrebné zvážiť príslušnú liečbu.

Ženy vo fertilnom veku/Fertilita mužov

U žien vo fertilnom veku sa pred začatím liečby má poskytnúť príslušné poradenstvo o účinných metódach antikoncepcie. Ženy vo fertilnom veku musia počas liečby a 2 týždne po ukončení liečby dabrafenibom a 16 týždňov po ukončení liečby trametinibom používať účinné metódy antikoncepcie. Pacienti mužského pohlavia užívajúci dabrafenib v kombinácii s trametinibom majú byť informovaní o možnom riziku narušenia spermatogenézy, ktoré môže byť ireverzibilné (pozri časť 4.6).

Hemofagocytová lymfohistiocytóza

V praxi po uvedení lieku na trh bola u dospelých pacientov liečených dabrafenibom v kombinácii s trametinibom pozorovaná hemofagocytová lymfohistiocytóza (HLH). Pri podávaní dabrafenibu v kombinácii s trametinibom treba postupovať opatrne. Ak sa HLH potvrdí, podávanie dabrafenibu a trametinibu sa má ukončiť a má sa začať liečba HLH.

Syndróm z rozpadu nádoru (*tumor lysis syndrome*, TLS)

S používaním dabrafenibu v kombinácii s trametinibom sa spája výskyt TLS, ktorý môže byť fatálny (pozri časť 4.8). Medzi rizikové faktory TLS patrí vysoká nádorová záťaž, už existujúca chronická renálna insuficiencia, oligúria, dehydratácia, hypotenzia a acidúria. Pacienti s rizikovými faktormi pre TLS majú byť pozorne sledovaní a má sa zvážiť profylaktická hydratácia. TLS sa má okamžite, ako je klinicky indikovaný, liečiť.

Účinok iných liekov na dabrafenib

Dabrafenib je substrát CYP2C8 a CYP3A4. Podávaniu silných induktorov týchto enzýmov sa treba vyhnúť vždy, keď je to možné, pretože tieto látky môžu znižovať účinnosť dabrafenibu (pozri časť 4.5).

Účinok dabrafenibu na iné lieky

Dabrafenib je induktor metabolizujúcich enzýmov, čo môže viesť k strate účinnosti mnohých bežne používaných liekov (ich príklady pozri v časti 4.5). Pred začatím liečby dabrafenibom je preto nevyhnutná analýza utilizácie (využitia) liekov (*drug utilisation review*, DUR). Súbežnému použitiu dabrafenibu s liekmi, ktoré sú senzitívnymi substrátmi niektorých metabolizujúcich enzýmov alebo transportérov (pozri časť 4.5), sa zvyčajne treba vyhnúť, ak nie je možné sledovanie účinnosti a úpravy dávky.

Súbežné podávanie dabrafenibu s warfarínom má za následok zníženú expozíciu warfarínu. Je potrebná obozretnosť a odporúča sa dodatočné monitorovanie medzinárodného normalizovaného pomeru (*International Normalised Ratio*, INR), keď sa dabrafenib používa súbežne s warfarínom a po ukončení liečby dabrafenibom (pozri časť 4.5).

Súbežné podávanie dabrafenibu s digoxínom môže mať za následok zníženú expozíciu digoxínu. Je potrebná obozretnosť a odporúča sa dodatočné monitorovanie koncentrácie digoxínu, keď sa digoxín (substrát transportérov) používa súbežne s dabrafenibom a po ukončení liečby dabrafenibom (pozri časť 4.5).

Pomocné látky

Draslík
Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol (39 mg) draslíka v maximálnej dennej dávke t.j. v podstate zanedbateľné množstvo draslíka.

Benzylalkohol
Tento liek obsahuje <0,00078 mg benzylalkoholu v každej dispergovateľnej tablete.

Benzylalkohol môže spôsobiť alergické reakcie.

U pacientov vo veku do 3 rokov sa majú sledovať respiračné príznaky.

Pacientky, ktoré sú tehotné alebo môžu otehotnieť, musia byť poučené o možnom riziku pre plod v dôsledku obsahu pomocnej látky benzylalkoholu, ktorá sa môže časom akumulovať a spôsobiť metabolickú acidózu.

Dispergovateľné tablety dabrafenibu sa majú používať s opatrnosťou u pacientov s poruchou funkcie pečene alebo obličiek, pretože benzylalkohol sa môže časom akumulovať a spôsobiť metabolickú acidózu.

4.5 Liekové a iné interakcie

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

Účinok iných liekov na dabrafenib

Dabrafenib je substrát metabolizujúcich enzýmov CYP2C8 a CYP3A4, zatiaľ čo jeho aktívne metabolity hydroxydabrafenib a demetyldabrafenib sú substrátmi CYP3A4. Lieky, ktoré sú silnými inhibítormi alebo induktormi CYP2C8 alebo CYP3A4, preto pravdepodobne budú zvyšovať alebo znižovať koncentrácie dabrafenibu. Počas podávania dabrafenibu treba vždy, keď je to možné, zvážiť použitie alternatívnych látok. Dabrafenib sa má používať obozretne, keď sa silné inhibítory (napr. ketokonazol, gemfibrozil, nefazodón, klaritromycín, ritonavir, sakvinavir, telitromycín, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol, atazanavir) podávajú súbežne s dabrafenibom. Treba sa vyhnúť súbežnému podaniu dabrafenibu so silnými induktormi (napr. s rifampicínom, fenytoínom, karbamazepínom, fenobarbitalom alebo ľubovníkom bodkovaným (*Hypericum perforatum*)) CYP2C8 alebo CYP3A4.

Podávanie ketokonazolu (inhibítor CYP3A4) v dávke 400 mg jedenkrát denne s dabrafenibom 75 mg dvakrát denne viedlo k 71 % zvýšeniu hodnoty AUC dabrafenibu a 33 % zvýšeniu C_{max} dabrafenibu v porovnaní s podávaním samotného dabrafenibu. Súbežné podávanie viedlo k zvýšeniu hodnoty AUC hydroxydabrafenibu (zvýšenie o 82 %) a demetyldabrafenibu (zvýšenie o 68 %). Hodnota AUC karboxydabrafenibu sa znížila o 16 %.

Podávanie gemfibrozilu (inhibítor CYP2C8) v dávke 600 mg dvakrát denne s dabrafenibom 75 mg dvakrát denne viedlo k 47 % zvýšeniu hodnoty AUC dabrafenibu, ale nezmenilo C_{max} dabrafenibu v porovnaní s podávaním samotného dabrafenibu. Gemfibrozil nemal žiaden klinicky významný vplyv na systémovú expozíciu metabolitom dabrafenibu (≤13 %).

Podávanie rifampicínu (induktor CYP3A4/CYP2C8) v dávke 600 mg raz denne s dabrafenibom 150 mg dvakrát denne malo za následok pri opakovane podávanom dabrafenibe pokles C_{max} (27 %) a AUC (34 %). Významná zmena AUC sa nezaznamenala pri hydroxydabrafenibe. Pri karboxy-dabrafenibe došlo k zvýšeniu AUC o 73 % a pri demetyldabrafenibe k poklesu AUC o 30 %.

Súbežné opakované podávanie dabrafenibu 150 mg dvakrát denne a látky zvyšujúcej pH rabeprazolu 40 mg raz denne malo pri dabrafenibe za následok zvýšenie AUC o 3 % a pokles C_{max} o 12 %. Tieto zmeny AUC a C_{max} dabrafenibu sa nepovažujú za klinicky významné. Zníženie biologickej dostupnosti dabrafenibu liekmi, ktoré menia pH hornej časti gastrointestinálneho traktu (napr. inhibítory protónovej pumpy, antagonisty receptora H_2, antacidá), sa nepredpokladá.

Účinok dabrafenibu na iné lieky

Dabrafenib je induktor enzýmov a zvyšuje syntézu enzýmov metabolizujúcich lieky vrátane CYP3A4, CYP2Cs a CYP2B6 a môže zvýšiť syntézu transportérov. To má za následok znížené plazmatické hladiny liekov metabolizovaných týmito enzýmami a môže to ovplyvniť niektoré transportované lieky. Zníženie plazmatických koncentrácií môže viesť k strate alebo k zníženiu klinického účinku týchto liekov. Existuje aj riziko zvýšenej tvorby aktívnych metabolitov týchto liekov. Enzýmy, ktoré môžu byť indukované, zahŕňajú CYP3A v pečeni a čreve, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 a UGT (enzýmy podieľajúce sa na tvorbe glukuronidových konjugátov). Indukovaný môže byť aj transportný proteín P-gp, rovnako ako aj iné transportéry, napr. MRP-2. Na základe nálezov z klinickej štúdie s rosuvastatínom je indukcia OATP1B1/1B3 a BCRP nepravdepodobná.

V *in vitro* podmienkach spôsobil dabrafenib od dávky závislé zvýšenie aktivity CYP2B6 a CYP3A4. V klinickej štúdii liekových interakcií sa hodnota C_{max} perorálne podaného midazolamu (substrát CYP3A4) znížila o 47 % a AUC o 65 % pri súbežnom podaní opakovanej dávky dabrafenibu.

Podávanie dabrafenibu a warfarínu viedlo k zníženiu hodnoty AUC S-warfarínu o 37 % a R-warfarínu o 33 % v porovnaní s podávaním samotného warfarínu. C_{max} S-warfarínu sa zvýšila o 18 % a R-warfarínu o 19 %.

Predpokladajú sa interakcie s mnohými liekmi eliminovanými prostredníctvom metabolizmu alebo aktívneho transportu. Ak je ich terapeutický účinok pre pacienta veľmi dôležitý a úpravy dávky nie je ľahké vykonať na základe sledovania účinnosti alebo plazmatických koncentrácií, treba sa týmto liekom vyhnúť alebo ich treba používať obozretne. Predpokladá sa, že riziko poškodenia pečene po podaní paracetamolu je vyššie u pacientov, ktorí sú súbežne liečení induktormi enzýmov.

Očakáva sa, že počet liekov, ktoré môžu byť ovplyvnené, je veľký, hoci rozsah interakcie sa bude líšiť. Skupiny liekov, ktoré môžu byť ovplyvnené, zahŕňajú nasledujúce, ale neobmedzujú sa len na ne:

- Analgetiká (napr. fentanyl, metadón)
- Antibiotiká (napr. klaritromycín, doxycyklín)
- Protinádorové lieky (napr. kabazitaxel)
- Antikoagulanciá (napr. acenokumarol, warfarín, pozri časť 4.4)
- Antiepileptiká (napr. karbamazepín, fenytoín, primidón, kyselina valproová)
- Antipsychotiká (napr. haloperidol)
- Blokátory kalciových kanálov (napr. diltiazem, felodipín, nikardipín, nifedipín, verapamil)
- Srdcové glykozidy (napr. digoxín, pozri časť 4.4)
- Kortikosteroidy (napr. dexametazón, metylprednizolón)
- Antivirotiká na liečbu infekcie HIV (napr. amprenavir, atazanavir, darunavir, delavirdín, efavirenz, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, sakvinavir, tipranavir)
- Hormonálne antikoncepcie (pozri časť 4.6)
- Hypnotiká (napr. diazepam, midazolam, zolpidem)
- Imunosupresíva (napr. cyklosporín, takrolimus, sirolimus)
- Statíny metabolizované prostredníctvom CYP3A4 (napr. atorvastatín, simvastatín)

K nástupu indukcie pravdepodobne dôjde po 3 dňoch opakovaného podávania dabrafenibu. Po ukončení podávania dabrafenibu je ústup indukcie postupný, koncentrácie senzitívnych substrátov CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 a CYP2C19, UDP-glukuronyltransferázy (UGT) a transportérov (napr. P-gp alebo MRP-2) sa môžu zvyšovať a pacienti majú byť sledovaní kvôli toxicite a môže byť potrebná úprava dávky týchto látok.

V *in vitro* podmienkach je dabrafenib na mechanizme založený inaktivátor CYP3A4. Preto môže byť pozorovaná prechodná inhibícia CYP3A4 v priebehu niekoľkých prvých dní liečby.

Účinky dabrafenibu na transportné systémy látok

V *in vitro* podmienkach je dabrafenib inhibítor ľudského transportného polypeptidu organických aniónov (organic anion transporting polypeptide, OATP) 1B1 (OATP1B1), OATP1B3 a BCRP. Po súbežnom podaní jednorazovej dávky rosuvastatínu (OATP1B1, OATP1B3 a BCRP substrát) a opakovanej dávky dabrafenibu dospelým pacientom sa C_{max} rosuvastatínu zvýšilo 2,6-násobne, zatiaľ čo hodnota AUC sa zmenila len minimálne (7 % zvýšenie). Zvýšenie C_{max} rosuvastatínu pravdepodobne nemá klinický význam.

Usmernenie k liekovým interakciám trametinibu, pozri časti 4.4 a 4.5 SPC pre trametinib, prášok na perorálny roztok.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku/Antikoncepcia u žien

Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby a 2 týždne po ukončení liečby dabrafenibom a 16 týždňov po ukončení liečby trametinibom.

Dabrafenib môže znížiť účinnosť perorálnych alebo iných systémových hormonálnych antikoncepcií a má sa používať účinný alternatívny spôsob antikoncepcie, ako je bariérová metóda (pozri časť 4.5).

Gravidita

Nie sú k dispozícii údaje o použití dabrafenibu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu a embryofetálnu vývojovú toxicitu vrátane teratogénnych účinkov (pozri časť 5.3). Dabrafenib sa nemá podávať gravidným ženám, pokiaľ potenciálny prínos pre matku neprevažuje nad možnými rizikom pre plod. Ak pacientka otehotnie počas užívania dabrafenibu, treba ju informovať o možnom riziku pre plod. Ďalšie informácie o trametinibe, pozri SPC pre trametinib, prášok na perorálny roztok (časť 4.6).

Dojčenie

Nie je známe, či sa dabrafenib vylučuje do ľudského mlieka. Riziko pre dojčené dieťa nie je možné vylúčiť. Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo či ukončiť liečbu dabrafenibom sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

Fertilita

Nie sú k dispozícii údaje o dabrafenibe v kombinácii s trametinibom týkajúce sa ľudí. Dabrafenib môže narušiť fertilitu mužov a žien, keďže v štúdiách na zvieratách sa pozorovali účinky na reprodukčné orgány samcov a samíc (pozri časť 5.3). Pacienti mužského pohlavia užívajúci dabrafenib v kombinácii s trametinibom majú byť informovaní o možnom riziku narušenia spermatogenézy, ktoré môže byť ireverzibilné. Ďalšie informácie o trametinibe, pozri SPC pre trametinib, prášok na perorálny roztok.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Dabrafenib má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pri posudzovaní schopnosti pacienta vykonávať činnosti, ktoré vyžadujú úsudok, motorické alebo kognitívne schopnosti, treba mať na pamäti klinický stav pacienta a profil nežiaducich reakcií na dabrafenib. Pacientov treba upozorniť na možnosť vzniku únavy, závratov a problémov so zrakom, ktoré môžu tieto činnosti ovplyvniť.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

V klinických štúdiách u pediatrických pacientov liečených kombináciou dabrafenibu a trametinibu boli najčastejšie nežiaduce reakcie (hlásené s frekvenciou ≥20 %): pyrexia (70 %), vyrážka (49 %), bolesť hlavy (47 %), vracanie (40 %), únava (36 %), suchosť kože (35 %), hnačka (34 %), krvácanie (34 %), nauzea (29 %), akneiformná dermatitída (29 %), bolesť brucha (28 %), neutropénia (26 %), kašeľ (24 %) a zvýšenie transamináz (22 %). Najčastejšie hlásené závažné nežiaduce reakcie (3./4. stupeň) boli: neutropénia (15 %), pyrexia (11 %), zvýšenie transamináz (6 %) a zvýšenie telesnej hmotnosti (5 %). Dlhodobé údaje o raste a dozrievaní kostry u pediatrických pacientov sú v súčasnosti obmedzené (pozri časť 5.3).

Bezpečnostný profil u pediatrických pacientov bol do značnej miery konzistentný s bezpečnostným profilom predtým stanoveným u dospelých pacientov. Nasledujúce ďalšie nežiaduce reakcie boli doteraz hlásené len u dospelých pacientov liečených kapsulami dabrafenibu a tabletami trametinibu: spinocelulárny karcinóm kože, seboroická keratóza, periférna neuropatia (vrátane senzorickej a motorickej neuropatie), lymfedém, sucho v ústach, aktinická keratóza, zlyhanie obličiek (časté), melanóm, akrochordón, sarkoidóza, chorioretinopatia, pneumonitída, akútne zlyhanie obličiek, nefritída, srdcové zlyhanie, dysfunkcia ľavej komory, intersticiálna choroba pľúc, rabdomyolýza (menej časté), gastrointestinálna perforácia, hemofagocytujúca lymfohistiocytóza (zriedkavé), syndróm z rozpadu nádoru, myokarditída, Stevensov-Johnsonov syndróm, lieková reakcia s eozinofíliou a systémovými príznakmi (frekvencia neznáma). Okrem toho boli u dospelých pacientov hlásené prípady biokulárnej panuveitídy alebo biokulárnej iridocyklitídy naznačujúce Vogtov-Koyanagiho-Haradov syndróm.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Bezpečnosť dabrafenibu v kombinácii s trametinibom sa hodnotila zo zhromaždených údajov o bezpečnosti od 171 pediatrických pacientov v dvoch štúdiách u pacientov s pokročilými solídnymi nádormi s pozitivitou mutácie BRAF V600. Štyria (2,3 %) pacienti boli vo veku 1 až <2 roky, 39 (22,8 %) pacientov bolo vo veku 2 až <6 rokov, 54 (31,6 %) pacientov bolo vo veku 6 až <12 rokov a 74 (43,3 %) pacientov malo pri zaradení do štúdie vek 12 až <18 rokov. Priemerná dĺžka liečby bola 2,3 roka.

Nežiaduce reakcie (tabuľka 4) sú uvedené ďalej podľa triedy orgánových systémov MedDRA zoradené podľa frekvencie s použitím nasledujúcej konvencie: veľmi časté (≥1/10); časté (≥1/100 až<1/10); menej časté (≥1/1 000 až <1/100); zriedkavé (≥1/10 000 až<1/1 000); veľmi zriedkavé (<1/10 000); neznáme (z dostupných údajov). V rámci každej skupiny frekvencií sú nežiaduce reakcie uvedené v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 4 Nežiaduce reakcie pre dabrafenib v kombinácii s trametinibom

Infekcie a nákazy	
Veľmi časté	Paronychia, nazofaryngitída*[1]
Časté	Infekcia močových ciest, celulitída
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)	
Veľmi časté	Kožný papilóm
Poruchy krvi a lymfatického systému	
Veľmi časté	Neutropénia*[2], anémia, leukopénia*
Časté	Trombocytopénia*
Poruchy imunitného systému	
Časté	Precitlivenosť
Poruchy metabolizmu a výživy	
Časté	Dehydratácia, znížená chuť do jedla
Poruchy nervového systému	
Veľmi časté	Bolesť hlavy, závraty*[3]
Poruchy oka	
Časté	Rozmazané videnie, zhoršenie zraku, uveitída*[4]
Menej časté	Odlúpenie sietnice, periorbitálny edém
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	
Časté	Zníženie ejekčnej frakcie, bradykardia*
Menej časté	Atrioventrikulárna blokáda[5]
Poruchy ciev	
Veľmi časté	Krvácanie*[6]
Časté	Hypertenzia, hypotenzia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	
Veľmi časté	Kašeľ*
Časté	Dyspnoe
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Veľmi časté	Bolesť brucha*, konstipácia, hnačka, nauzea, vracanie
Časté	Pankreatitída, stomatitída
Menej časté	Kolitída*
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
Veľmi časté	Akneiformná dermatitída*[7], suchosť kože*[8], pruritus, vyrážka*[9], erytém
Časté	Generalizovaná exfoliatívna dermatitída*[10], alopécia, syndróm palmárno-plantárnej erytrodyzestézie, folikulitída, kožné lézie, panikulitída, hyperkeratóza, fotosenzitivita*[11]
Menej časté	Akútna febrilná neutrofilná dermatóza[12], trhliny na koži, nočné potenie, hyperhidróza
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	
Veľmi časté	Artralgia, bolesť končatín
Časté	Myalgia*, svalové kŕče*[13]
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
Veľmi časté	Pyrexia*, únava*[14], zvýšenie telesnej hmotnosti
Časté	Zápal sliznice, edém tváre *, triaška, periférny edém, ochorenie podobné chrípke

Laboratórne a funkčné vyšetrenia	
Veľmi časté	Zvýšené transaminázy*[15]
Časté	Hyponatriémia, hypofosfatémia, hyperglykémia, zvýšená alkalická fosfatáza v krvi, zvýšená gamaglutamyltransferáza, zvýšená hladina kreatínfosfokinázy v krvi

*Označuje skupinový termín dvoch alebo viacerých preferovaných termínov MedDRA, ktoré sa považovali za klinicky podobné.

[1] nazofaryngitída zahŕňa faryngitídu
[2] neutropénia zahŕňa znížený počet neutrofilov a febrilnú neutropéniu
[3] závraty zahŕňajú vertigo
[4] uveitída zahŕňa iridocyklitídu
[5] atrioventrikulárna blokáda zahŕňa átrioventrikulárnu blokádu prvého stupňa
[6] krvácanie zahŕňa epistaxu, hematúriu, kontúziu, hematóm, zvýšenie medzinárodného normalizovaného pomeru, análne krvácanie, krvácanie v mieste zavedenia katétra, cerebrálne krvácanie, ekchymózu, extradurálny hematóm, gastrointestinálne krvácanie, hematochéziu, petéchie, krvácanie po chirurgickom zákroku, krvácanie z rekta, znížený počet erytrocytov, krvácanie do hornej časti gastrointestinálneho traktu, maternicové krvácanie, silné menštruačné krvácanie a purpura
[7] akneiformná dermatitída zahŕňa akné a pustulárne akné
[8] suchosť kože zahŕňa xerózu a xerodermiu
[9] vyrážka zahŕňa makulopapulóznu vyrážku, pustulóznu vyrážku, erytematóznu vyrážku, papulóznu vyrážku, makulárnu vyrážku
[10] generalizovaná exfoliatívna dermatitída zahŕňa exfoliáciu kože a exfoliatívnu dermatitídu
[11] fotosenzitivita zahŕňa fotosenzitívnu reakciu a spálenie slnkom
[12] akútna febrilná neutrofilná dermatóza je nežiaduca lieková reakcia pozorovaná aj pri dabrafenibe v monoterapii (Tafinlar)
[13] svalové kŕče zahŕňajú stuhnutosť pohybového aparátu
[14] únava zahŕňa malátnosť a asténiu
[15] zvýšenie transamináz zahŕňa zvýšenie aspartátaminotransferázy (AST), zvýšenie alanínaminotransferázy (ALT) a hypertransaminazémiu

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Zvýšenie telesnej hmotnosti
Zvýšenie telesnej hmotnosti bolo hlásené len u pediatrickej populácie. Bolo hlásené ako nežiaduca reakcia u 16 % pediatrických pacientov vrátane prípadov 3. stupňa u 5 % pacientov, s mierou prerušenia liečby u 0,6 % pacientov. Medián času do nástupu prvého výskytu hláseného zvýšenia telesnej hmotnosti u pediatrických pacientov užívajúcich dabrafenib v kombinácii s trametinibom bol 3,5 mesiacov. Zvýšenie telesnej hmotnosti oproti východiskovej hodnote o ≥2 BMI (body mass index, index telesnej hmotnosti) pri percentilovom hodnotení vekovej kategórie podľa BMI sa pozoroval u 36 % pacientov.

Krvácanie
Krvácavé príhody sa pozorovali u 34 % pediatrických pacientov, pričom s 3. stupňom závažnosti sa vyskytlo 1,2 % prípadov. Najčastejšie krvácanie (epistaxa) bola hlásená u 18 % pediatrických pacientov. Medián času do nástupu prvého výskytu krvácavých príhod u pediatrických pacientov bol 2,6 mesiacov. U dospelých pacientov užívajúcich dabrafenib v kombinácii s trametinibom sa vyskytli krvácavé príhody vrátane závažných krvácavých príhod a fatálnych krvácaní.

Riziko krvácania sa môže zvýšiť pri súbežnom užívaní antitrombocytárnej a antikoagulačnej liečby. V prípade výskytu krvácania sa majú pacienti liečiť podľa klinickej indikácie (pozri časť 4.4).

Zníženie ejekčnej frakcie ľavej komory (EFĽK)/dysfunkcia ľavej komory
Zníženie EFĽK sa hlásilo u 5,3 % pediatrických pacientov, pričom u <1 % pacientov išlo o 3. stupeň. Medián času do nástupu prvého výskytu zníženia EFĽK bol približne jeden mesiac.

Pacienti, ktorí mali hodnotu EFĽK pod dolnou hranicou referenčného rozpätia pracoviska, neboli zaradení do klinických štúdií s dabrafenibom. Dabrafenib v kombinácii s trametinibom sa má používať obozretne u pacientov s ochoreniami, ktoré by mohli poškodiť funkciu ľavej komory (pozri časti 4.2 a 4.4). Pozri SPC pre trametinib, prášok na perorálny roztok (časť 4.4).

Pyrexia
V klinických štúdiách s dabrafenibom v kombinácii s trametinibom bola hlásená horúčka (pozri časť 4.4). Pyrexia bola hlásená u 70 % pediatrických pacientov, pričom s 3. stupňom závažnosti sa vyskytlo 11 % pacientov. Približne u polovice prípadov dospelých pacientov sa pyrexia po prvý raz vyskytla počas prvého mesiaca liečby a približne u jednej tretiny pacientov sa vyskytli 3 alebo viac príhod. U 1 % pacientov, ktorí dostávali dabrafenib ako monoterapiu v integrovanej populácii pre analýzu bezpečnosti, sa pozorovali závažné neinfekčné febrilné príhody (definované ako horúčka sprevádzaná ťažkou zimnicou, dehydratáciou, hypotenziou a/alebo akútnou insuficienciou obličiek pre-renálneho pôvodu u pacientov s normálnou východiskovou funkciou obličiek). Tieto závažné neinfekčné febrilné udalosti sa spravidla objavili počas prvého mesiaca liečby. Pacienti so závažnými neinfekčnými febrilnými udalosťami reagovali dobre na prerušenie podávania a/alebo zníženie dávky a podpornú liečbu (pozri časti 4.2 a 4.4).

Hepatálne udalosti
V klinických štúdiách s dabrafenibom v kombinácii s trametinibom u dospelých a pediatrických pacientov boli hlásené hepatálne nežiaduce reakcie. V pediatrickej populácie, v ktorej sa hodnotila bezpečnosť boli zvýšenia ALT hlásené u 13 % a AST u 16 % pacientov (pozri časť 4.4). Ďalšie informácie, pozri SPC pre trametinib, prášok na perorálny roztok.

Zmeny krvného tlaku
Hypertenzia bola hlásená u 2,3 % pediatrických pacientov, pričom u 1,2 % pacientov sa vyskytli prípady 3. stupňa. Medián času do nástupu prvého výskytu hypertenzie u pediatrických pacientov bol 5,4 mesiacov.

Hypotenzia bola hlásená u 4,1 % pediatrických pacientov, pričom závažnosť ≥ 3. stupňa sa vyskytla u 2,3 % pacientov. Medián času do nástupu prvého výskytu hypotenzie u pediatrických pacientov bol 2,2 mesiaca.

Krvný tlak sa má odmerať pred začiatkom liečby a kontrolovať počas liečby, pričom hypertenzia sa má udržiavať pod kontrolou vhodnou štandardnou liečbou (pozri časť 4.4).

Artralgia
Artralgia bola v analýze bezpečnosti v integrovanej populácii dospelých a pediatrických pacientov užívajúcich dabrafenib v kombinácii s trametinibom hlásená veľmi často. V analýze bezpečnosti pediatrickej populácie bola artralgia hlásená u 13 % pacientov, pričom <1 % pacientov s 3. stupňom závažnosti. Artralgia bola hlásená u 25 % dospelých pacientov, hoci išlo hlavne o artralgiu 1. a 2. stupňa závažnosti, pričom 3. stupeň sa vyskytoval menej často (<1 %).

Hypofosfatémia
Hypofosfatémia bola v analýze bezpečnosti v integrovanej populácii dospelých a pediatrických pacientov užívajúcich dabrafenib v kombinácii s trametinibom u 4 % a 5,8 % pacientov, v uvedenom poradí, hlásená často. Treba poznamenať, že udalosti 3. stupňa závažnosti sa vyskytli u 1 % dospelých pacientov. U pediatrických pacientov sa hypofosfatémia vyskytla len s 1. a 2. stupňom závažnosti.

Pankreatitída
Pankreatitída bola hlásená u 1,2 % pediatrických pacientov, pričom <1 % pacientov s 3. stupňom závažnosti. V klinických štúdiách u dospelých pacientov sa jeden prípad pankreatitídy vyskytol u pacienta s metastatickým melanómom v prvý deň podávania dabrafenibu a opakoval sa po opätovnom podaní zníženej dávky. Nevysvetliteľnú bolesť brucha treba urýchlene vyšetriť, vrátane stanovenia hladín amylázy a lipázy v sére. Pacientov treba dôkladne sledovať pri znovuzačatí liečby po epizóde pankreatitídy (pozri časť 4.4).

Kožné malignity
V integrovanej dospelej populácii pre analýzu bezpečnosti pre kombináciu dabrafenibu s trametinibom vznikol cuSCC u 2 % pacientov s mediánom času do nástupu 18 až 31 týždňov. Medián času do diagnózy prvého výskytu cuSCC bol 223 dní (rozmedzie 56 až 510 dní). Všetci dospelí pacienti, u ktorých sa vyvinul cuSCC alebo nový primárny melanóm, pokračovali v liečbe bez úpravy dávky (pozri časť 4.4).

Nekožné malignity
Aktivácia signálnej dráhy MAP-kinázy v bunkách s divokým typom génu BRAF, ktoré sú vystavené pôsobeniu inhibítorov BRAF, môže viesť k zvýšenému riziku nekožných malignít, vrátane malignít s mutáciami génov rodiny RAS (pozri časť 4.4). Nekožné malignity boli hlásené u <1 % pacientov z integrovanej dospelej populácie pre analýzu bezpečnosti pri liečbe dabrafenibom v kombinácii s trametinibom. Pri podávaní dabrafenibu v kombinácii s trametinibom boli pozorované prípady malignít podmienených mutáciami RAS. Pacienti majú byť sledovaní tak, ako je to klinicky vhodné.

Zlyhanie obličiek
Zlyhanie obličiek spôsobené prerenálnou azotémiou súvisiacou s pyrexiou alebo granulomatóznou nefritídou bolo menej časté u dospelých pacientov; použitie dabrafenibu sa však nesledovalo u pacientov s renálnou insuficienciou (definovanou ako hladina kreatinínu > 1,5-násobok ULN). V takomto prípade je potrebná obozretnosť (pozri časť 4.4).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

V klinických štúdiách neboli hlásené žiadne prípady akútneho predávkovania u pediatrických pacientov ktorí dostávali dabrafenib v kombinácii s trametinibom. Nie je k dispozícii špecifická liečba predávkovania. Ak dôjde k predávkovaniu, pacient má podľa potreby dostať podpornú liečbu spojenú s náležitým sledovaním.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antineoplastické látky, inhibítory proteínkináz, inhibítory B-Raf serín-treonín kinázy (BRAF), ATC kód: L01EC02

Mechanizmus účinku

Dabrafenib je inhibítor kináz RAF. Onkogénne mutácie v géne BRAF vedú ku konštitutívnej aktivácii RAS/RAF/MEK/ERK dráhy. Najčastejšie pozorovaná mutácia génu BRAF je V600E, ktorá bola identifikovaná u 19 % pediatrických pacientov s LGG a približne 5 % pediatrických pacientov s HGG.

Kombinácia s trametinibom
Trametinib je reverzibilný, vysoko selektívny, alosterický inhibítor aktivácie mitogénom aktivovanej kinázy 1 regulovanej extracelulárnym signálom (MEK1) a MEK2 a kinázovej aktivity. MEK proteíny sú súčasťou dráhy kinázy regulovanej extracelulárnym signálom (ERK). Pri nádoroch u ľudí je táto dráha často aktivovaná mutovanými formami BRAF, ktoré aktivujú MEK. Trametinib inhibuje aktiváciu MEK pomocou BRAF a inhibuje aktivitu MEK kinázy.

Trametinib a dabrafenib teda inhibujú dve kinázy v tejto dráhe, MEK a RAF, a preto ich kombinácia poskytuje súbežnú inhibíciu dráhy. Kombinácia dabrafenibu s trametinibom preukázala protinádorovú aktivitu v nádorových bunkových líniách pozitívnych na mutáciu V600 génu BRAF *in vitro* a odďaľuje vznik rezistencie *in vivo* v xenograftoch pozitívnych na mutáciu V600 génu BRAF.

Farmakodynamické účinky

Predklinické údaje získané z biochemických testov preukázali, že dabrafenib inhibuje kinázy BRAF s aktivačnými mutáciami v kodóne 600 (tabuľka 5).

Tabuľka 5 Inhibičná aktivita dabrafenibu na kinázy so zameraním sa na kinázy RAF

Kináza	Inhibičná koncentrácia 50 (nM)
BRAF V600E	0,65
BRAF WT	3,2
CRAF WT	5,0

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Pediatrická populácia
Klinická účinnosť a bezpečnosť kombinovanej liečby dabrafenibom a trametinibom u pediatrických pacientov vo veku od 1 do <18 rokov s gliómom a pozitívnou mutáciou BRAF V600 sa hodnotila v multicentrickej, otvorenej klinickej štúdií II. fázy (EudraCT 2015-004015-20). Pacienti s gliómom s nízkym stupňom malignity (WHO 2016, 1. a 2. stupeň), ktorí vyžadovali prvú systémovú liečbu, boli randomizovaní v pomere 2:1 na dabrafenib plus trametinib alebo karboplatinu plus vinkristín a pacienti s recidivujúcim alebo refraktérnym gliómom s vysokým stupňom malignity (WHO 2016, 3 a 4 stupeň) boli zaradení do kohorty dabrafenib plus trametinib v jednej skupine.

Stav mutácie BRAF bol prospektívne identifikovaný pomocou lokálneho testu alebo centrálneho laboratórneho testu polymerázovej reťazovej reakcie (*polymerase chain reaction*, PCR) v reálnom čase, keď nebol k dispozícii lokálny test. Okrem toho sa v centrálnom laboratóriu vykonalo retrospektívne testovanie dostupných vzoriek nádorov na potvrdenie mutácie BRAF V600E.

Dávkovanie dabrafenibu a trametinibu v klinickej štúdií záviselo od veku a telesnej hmotnosti, pričom dabrafenib sa podával perorálne v dávke 2,625 mg/kg dvakrát denne pacientom vo veku <12 rokov a v dávke 2,25 mg/kg dvakrát denne pacientom vo veku 12 rokov a starším; trametinib sa podával perorálne v dávke 0,032 mg/kg jedenkrát denne pacientom vo veku <6 rokov a v dávke 0,025 mg/kg jedenkrát denne pacientom vo veku 6 rokov a starším. Dávky dabrafenibu boli obmedzené na 150 mg dvakrát denne a dávky trametinibu na 2 mg jedenkrát denne. Karboplatina a vinkristín boli dávkované na základe veku a plochy povrchu tela v dávkach 175 mg/m^2 a 1,5 mg/m^2, v uvedenom poradí, rovnako ako týždenné infúzie. Karboplatina a vinkristín sa podávali v jednej, 10 týždňov trvajúcej, indukčnej kúre, po ktorej nasledovalo osem 6-týždňových cyklov udržiavacej liečby.

Primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti v oboch kohortách bola celková odpoveď (ORR, súčet potvrdených kompletných/CR a čiastočných odpovedí/PR) podľa nezávislého hodnotenia založeného na kritériach RANO (2017) pre kohortu LGG a kritérií RANO (2010) pre kohortu HGG. Primárna analýza sa uskutočnila, keď všetci pacienti v oboch kohortách ukončili najmenej 32 týždňov liečby. Záverečná analýza bola vykonaná 2 roky po ukončení zaraďovania pacientov do oboch kohort.

Pediatrický glióm s nízkym stupňom malignity a pozitívnou mutáciou BRAF (1. a 2. stupeň WHO)
V kohorte s gliómom s nízkym stupňom malignity bolo 110 pacientov randomizovaných na dabrafenib plus trametinib (n=73) alebo karboplatinu plus vinkristín (n=37). Medián veku bol 9,5 roka, pričom 34 pacientov (30,9 %) bolo vo veku 12 mesiacov až <6 rokov, 36 pacientov (32,7 %) bolo vo veku 6 až <12 rokov a 40 pacientov (36,4 %) bolo vo veku 12 až <18 rokov; 60 % boli ženy. Väčšina pacientov (80 %) mala pri počiatočnej diagnóze glióm 1. stupňa. Najčastejšími patológiami boli pilocytárny astrocytóm (30,9 %), gangliogliómm (27,3 %) a inak nešpecifikované LGG (not otherwise specified, NOS) (18,2 %). Metastatické ložiská boli prítomné u 9 pacientov (8,2 %). Predchádzajúca operácia bola hlásená u 91 pacientov (82,7 %), z týchto pacientov bola pri poslednej operácii resekcia u 28 pacientov (25,5 %). Systémové použitie kortikosteroidov bolo hlásené u 44 pacientov (41,5 %).

V čase primárnej analýzy ukázala ORR v skupine dabrafenib plus trametinib štatisticky významné zlepšenie v porovnaní s kombináciou karboplatina plus vinkristín. Aj následné hierarchické testovanie preukázalo štatisticky významné zlepšenie v prežívaní bez progresie (*progression-free survival*, PFS) oproti chemoterapii (tabuľka 6).

V čase primárnej analýzy vykonanej po tom, čo všetci pacienti ukončili najmenej 32 týždňov liečby alebo ukončili liečbu skôr, boli údaje o celkovom prežívaní (*overall survival*, OS) ešte predčasné (jedno úmrtie bolo hlásené v skupine s karboplatinou a vinkristínom (C+V)).

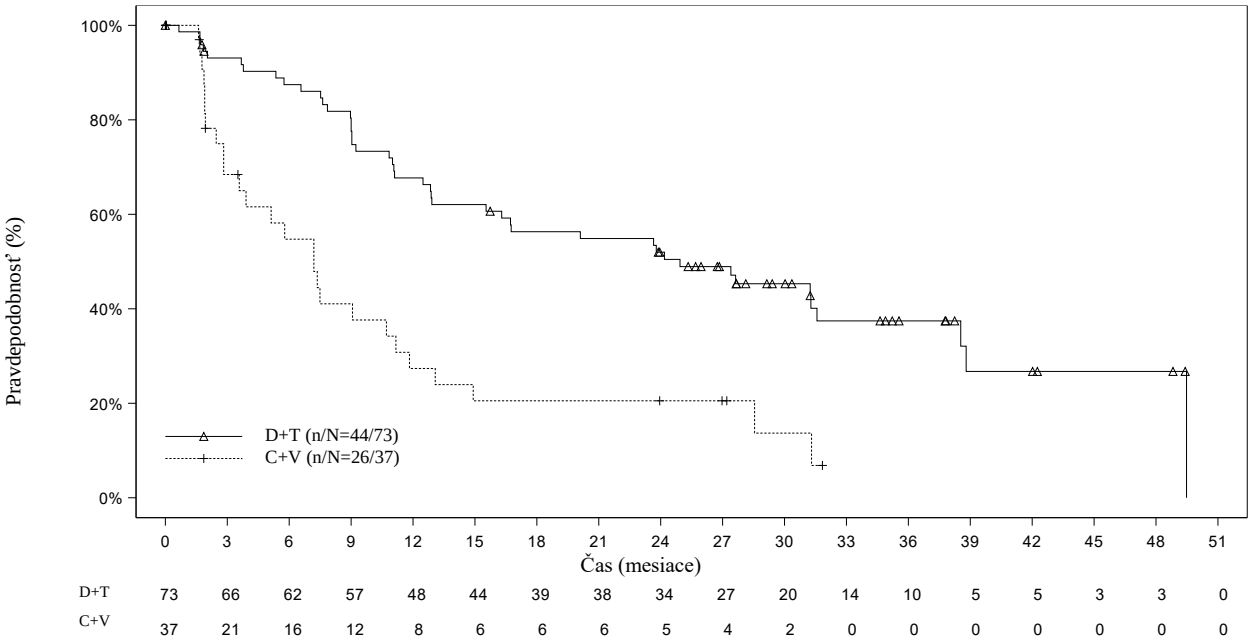
Tabuľka 6 Odpoveď a prežívanie bez progresie na základe nezávislého hodnotenia v pivotnej štúdii G2201 (kohorta LGG, primárna analýza)

	Dabrafenib + Trametinib (D+T) N=73	**Karboplatina + Vinkristín (C+V) N=37**
Najlepšia celková odpoveď		
Kompletná odpoveď (*complete response*, CR), n (%)	2 (2,7)	1 (2,7)
Čiastočná odpoveď (*partial response*, PR), n (%)	32 (43,8)	3 (8,1)
Stabilizované ochorenie (*stable disease*, SD), n (%)	30 (41,1)	15 (40,5)
Progresia ochorenia (*progressive disease*, PD), n (%)	8 (11,0)	12 (32,4)
Neznáme, n (%)	1 (1,4)	6 (16,2)[1]
Celková odpoveď		
ORR (CR+PR), (95 % IS)	46,6 % (34,8 – 58,6 %)	10,8 % (3,0 – 25,4 %)
Pomer šancí[2], p-hodnota	7,19 (2,3 – 22,4), p<0,001	
Rozdiel v riziku	35,8 % (20,6 – 51,0)	
Prežívanie bez progresie ochorenia (PFS)		
Medián (mesiace), (95 % IS)	20,1 (12,8 - NE)	7,4 (3,6 – 11,8)
Pomer rizík (95 % IS), p-hodnota	0,31 (0,17 – 0,55), p<0,001	

NE= neodhadnuteľné
[1] Pred touto liečbou 4 pacienti randomizovaní na C+V liečbu ukončili.
[2] Pomer šancí (D+T oproti C+V) a 95 % IS pochádzajú z logistickej regresie s liečbou ako jedinou kovariátou, t. j. ide o šancu pozorovania odpovede v skupine D+T v porovnaní so šancou pozorovania odpovede v skupine C+V. Pomer šancí >1 favorizuje D+T.

V čase finálnej analýzy (medián trvania sledovania: 39,0 mesiacov) bola ORR na základe nezávislého hodnotenia 54,8 % v ramene D+T a 16,2 % v ramene C+V s pomerom šancí 6,26. Analýza tiež potvrdila zlepšenie PFS v porovnaní s chemoterapiou na základe nezávislého hodnotenia s odhadovaným 64 % znížením rizika progresie/úmrtia (pomer rizík 0,36). Medián PFS bol 24,9 mesiaca v ramene D+T a 7,2 mesiaca v ramene C+V. V čase finálnej analýzy neboli hlásené žiadne ďalšie úmrtia ani v jednom ramene.

Obrázok 1 Kaplanov-Meierov graf pre prežívanie bez progresie na základe nezávislého hodnotenia v pivotnej štúdii G2201 (LGG kohorta, finálna analýza)



Pediatrický glióm s vysokým stupňom malignity s pozitívnou mutáciou BRAF (WHO 3. a 4.stupeň)
Do jednoramennej kohorty s gliómom s vysokým stupňom malignity bolo zaradených 41 pacientov s recidivujúcim alebo refraktérnym HGG, ktorí boli liečení dabrafenibom plus trametinibom. Medián veku bol 13,0 rokov, pričom 5 pacientov (12,2 %) bolo vo veku 12 mesiacov až <6 rokov, 10 pacientov (24,4 %) bolo vo veku 6 až <12 rokov a 26 pacientov (63,4 %) bolo vo veku 12 až <18 rokov; 56 % boli ženy. Histologický stupeň pri počiatočnej diagnóze bol 4. stupeň u 20 pacientov (48,8 %), 3. stupeň u 13 pacientov (31,7 %), 2. stupeň u 4 pacientov (9,8 %), 1. stupeň u 3 pacientov (7,3 %) a neprítomný u 1 pacienta (2,4 %). Najčastejšími patológiami boli multiformný glioblastóm (31,7 %), anaplastický pleomorfný xantoastrocytóm (14,6 %), HGG NOS (9,8 %) a pleomorfný xantoastrocytóm (9,8 %). Predchádzajúci chirurgický zákrok bol hlásený u 40 pacientov (97,6 %), medzi týmito pacientmi išlo pri poslednej operácii o resekciu u 24 pacientov (58,5 %). Predchádzajúca antineoplastická chemoterapia bola hlásená u 33 pacientov (80,5 %). Predchádzajúca rádioterapia bola hlásená u 37 pacientov (90,2 %). Systémové použitie kortikosteroidov počas liečby v štúdii sa hlásilo u 24 pacientov (58,5 %).

V čase finálnej analýzy (medián trvania sledovania: 45,2 mesiaca) bola ORR na základe nezávislého hodnotenia 56,1 % (23/41), (95 % IS: 39,7, 71,5): CR u 14 pacientov (34,1 %) a PR u 9 pacientov (22,0 %). Medián trvania odpovede (DoR) bol 27,4 mesiaca (95 % IS: 9,2, NE).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické vlastnosti dabrafenibu boli väčšinou stanovené u dospelých pacientov v súvislosti s užívaním pevnej liekovej formy (kapsula). Farmakokinetika dabrafenibu sa hodnotila po jednorazovom alebo opakovanom dávkovaní upravenom podľa telesnej hmotnosti aj u 243 pediatrických pacientov. Populačná farmakokinetická analýza zahŕňala 61 pacientov vo veku 1 až <6 rokov, 77 pacientov vo veku 6 až <12 rokov a 105 pacientov vo veku 12 až <18 rokov. Klírens bol porovnateľný s klírensom u dospelých pacientov. Telesná hmotnosť bola identifikovaná ako významná kovariáta klírensu dabrafenibu. Vek nebol významnou dodatočnou kovariátou. Farmakokinetické expozície dabrafenibu pri odporúčanej dávke upravenej podľa telesnej hmotnosti u pediatrických pacientov boli v rozmedzí hodnôt pozorovaných u dospelých.

Absorpcia

Suspenzia z dispergovateľnej tablety dabrafenibu sa rýchlo absorbovala s mediánom času na dosiahnutie maximálnej plazmatickej koncentrácie 1,5 hodiny po podaní dávky. Priemerná absolútna perorálna biologická dostupnosť kapsúl dabrafenibu bola 94,5 %. Predpokladá sa, že suspenzia bude mať o 20 % nižšiu biologickú dostupnosť. Na základe údajov od dospelých pacientov, ktorí užívali kapsuly, sa pri opakovanom podávaní pozorovalo zníženie expozície, ktoré bolo pravdepodobne dôsledkom indukcie vlastného metabolizmu. Priemerný pomer kumulácie AUC v Deň 18/Deň 1 bol 0,73.

Expozícia dabrafenibu (C_{max} a AUC) sa zvýšila úmerne dávke v rozmedzí od 12 mg do 300 mg po podaní jednorazovej dávky, ale jej zvýšenie bolo menej ako úmerné dávke po opakovanom podávaní dávky dvakrát denne.

V pivotnej pediatrickej štúdii boli rovnovážne geometrické priemery (% CV) C_{max} a AUC_{tau} 1330 ng/ml (93,5 %) a 4910 ng*h/ml (54,0 %) v kohorte LGG a 1520 ng/ml (65,9 %) a 4300 ng*h/ml (44,7 %) v kohorte HGG.

Vplyv jedla
V štúdii s dospelými zdravými dobrovoľníkmi podávanie jednorazovej 150 mg dávky dispergovateľnej tabletovej suspenzie s jedlom s nízkym obsahom tuku a kalórií znížilo biologickú dostupnosť (C_{max} sa znížila o 35 % a AUC o 29 %) a oneskorilo absorpciu dabrafenibu v porovnaní so stavom nalačno.

Distribúcia

Dabrafenib sa viaže na ľudské plazmatické bielkoviny, a to z 99,7 %. Rovnovážny distribučný objem po intravenóznom podaní mikrodávky u dospelých je 46 l.

Biotransformácia

Dabrafenib sa metabolizuje hlavne prostredníctvom CYP2C8 a CYP3A4 na hydroxydabrafenib, ktorý sa pri následnej oxidácii sprostredkovanej CYP3A4 mení na karboxy dabrafenib. Karboxy dabrafenib môže byť neenzymatickým procesom dekarboxylovaný na demetyldabrafenib. Karboxydabrafenib sa vylučuje žlčou a močom. Demetyldabrafenib sa môže tvoriť aj v čreve a opätovne sa absorbovať. Demetyldabrafenib sa metabolizuje prostredníctvom CYP3A4 na oxidačné metabolity. Terminálny polčas hydroxydabrafenibu sa zhoduje s konečným polčasom pôvodného liečiva a rovná sa 10 hodinám, zatiaľ čo karboxy a demetyl metabolity vykazovali dlhšie polčasy (21 až 22 hodín). U pediatrických pacientov boli priemerné pomery AUC metabolitov k AUC pôvodnej látky (% CV) po opakovanom podaní kapsuly alebo suspenzie dispergovateľných tabliet 0,64 (28 %) pre hydroxydabrafenib, 15,6 (49 %) pre karboxydabrafenib a 0,69 (62 %) pre demetyldabrafenib. Na základe expozície, relatívnej účinnosti a farmakokinetických vlastností sa predpokladá, že hydroxydabrafenib aj demetyldabrafenib pravdepodobne prispievajú ku klinickému účinku dabrafenibu, zatiaľ čo účinok karboxydabrafenibu pravdepodobne nie je významný.

Eliminácia

Konečný polčas dabrafenibu po intravenóznom podaní jednorazovej mikrodávky bol u dospelých pacientov 2,6 hodín. Konečný polčas dabrafenibu po jednorazovej perorálnej dávke vo forme dispergovateľnej tablety bol v štúdii u dospelých zdravých dobrovoľníkov 11,5 hodín (CV 67,7 %). Zdanlivý klírens dabrafenibu u pediatrických pacientov (stredná telesná hmotnosť: 38,7 kg) bol 11,8 l/h (CV 49 %).

Po perorálnom podaní je hlavnou cestou eliminácie dabrafenibu metabolizácia sprostredkovaná CYP3A4 a CYP2C8. Látky súvisiace s dabrafenibom sa vylučujú hlavne stolicou, pričom 71 % perorálnej dávky sa vylúčilo stolicou, 23 % sa vylúčilo močom iba vo forme metabolitov.

Liekové interakcie

Účinky iných liekov na dabrafenib
Dabrafenib je substrát ľudského P-glykoproteínu (P-gp) a ľudského BCRP *in vitro*. Tieto transportéry však majú minimálny vplyv na biologickú dostupnosť a elimináciu perorálne podaného dabrafenibu a riziko klinicky významných liekových interakcií s inhibítormi P-gp alebo BCRP je nízke. Dabrafenib ani jeho 3 hlavné metabolity sa neprejavili ako inhibítory P-gp *in vitro*.

Účinky dabrafenibu na iné lieky
Hoci dabrafenib a jeho metabolity, hydroxydabrafenib, karboxydabrafenib a demetyldabrafenib boli v podmienkach *in vitro* inhibítormi ľudského transportéra organických aniónov 1 (OAT1) a OAT3, a dabrafenib a jeho demetyl metabolit boli v podmienkach *in vitro* inhibítormi transportéra organických katiónov 2 (OCT2), riziko liekovej interakcie pri týchto transportéroch je minimálne vzhľadom na klinickú expozíciu dabrafenibu a jeho metabolitov.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie pečene
Populačná farmakokinetická analýza u dospelých pacientov ukazuje, že mierne zvýšené hladiny bilirubínu a/alebo AST (na základe klasifikácie podľa Národného inštitútu pre výskum rakoviny [*National Cancer Institute*, NCI]) významne neovplyvňujú perorálny klírens dabrafenibu. Okrem toho, mierna porucha funkcie pečene definovaná podľa hladiny bilirubínu a hladiny AST nemala významný vplyv na plazmatické koncentrácie metabolitov dabrafenibu. Nie sú k dispozícii žiadne údaje týkajúce sa pacientov so stredne ťažkou až ťažkou poruchou funkcie pečene. Keďže metabolizácia v pečeni a vylučovanie žlčou sú hlavnými cestami eliminácie dabrafenibu a jeho metabolitov, pacientom so stredne ťažkou až ťažkou poruchou funkcie pečene sa má dabrafenib podávať obozretne (pozri časť 4.2).

Porucha funkcie obličiek
Populačná farmakokinetická analýza u dospelých pacientov poukazuje na to, že mierna porucha funkcie obličiek neovplyvňuje perorálny klírens dabrafenibu. Hoci údaje týkajúce sa stredne ťažkej poruchy funkcie obličiek sú obmedzené, tieto údaje môžu naznačovať, že nemá klinicky významný vplyv. Nie sú k dispozícii žiadne údaje týkajúce sa pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (pozri časť 4.2).

Rasa
V populačnej farmakokinetickej analýze u dospelých pacientov sa nepreukázal žiadny významný rozdiel vo farmakokinetike dabrafenibu medzi pacientami ázijského pôvodu a belochmi. K dispozícii nie sú dostatočné údaje, aby bolo možné zhodnotiť potenciálny vplyv iných rás na farmakokinetiku dabrafenibu.

Pohlavie
Na základe populačných farmakokinetických analýz u dospelých a pediatrických pacientov bol odhadovaný klírens dabrafenibu mierne nižší u pacientok, ale rozdiel sa nepovažoval za klinicky významný.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Štúdie karcinogenity s dabrafenibom sa neuskutočnili. Dabrafenib nebol mutagénny ani klastogénny v *in vitro* testoch na baktériách a kultivovaných cicavčích bunkách a v *in vivo* teste mirkojadierka na hlodavcoch.

V kombinovaných štúdiách samičej fertility, skorého embryonálneho a embryofetálneho vývoja vykonaných na potkanoch došlo k zníženiu počtu žltých teliesok vo vaječníkoch gravidných samíc pri dávke 300 mg/kg/deň (približne 3-násobok klinickej expozície u ľudí na základe AUC), ale nezistil sa žiaden vplyv na estrálny cyklus, párenie alebo index plodnosti. Vývojová toxicita zahŕňajúca embryoletalitu a defekty ventrikulárneho septa a zmeny tvaru týmusu bola pozorovaná pri dávke 300 mg/kg/deň a spomalený vývoj kostry a znížená telesná hmotnosť plodu pri dávke ≥ 20 mg/kg/deň (≥ 0,5-násobok klinickej expozície u ľudí na základe AUC).

Štúdie samčej fertility s dabrafenibom sa neuskutočnili. V štúdiách s opakovaným podávaním sa však u potkanov a psov pozorovala degenerácia/deplécia semenníkov (pri ≥ 0,2 -násobku klinickej expozície u ľudí na základe AUC). Zmeny semenníkov u potkanov a psov boli prítomné aj po 4-týždňovom zotavovacom období (pozri časť 4.6).

U psov sa pozorovali kardiovaskulárne účinky, vrátane degenerácie/nekrózy koronárnej tepny a/alebo krvácania z koronárnej tepny, hypertrofie predsieňovokomorových chlopní/krvácania z predsieňovokomorových chlopní a fibrovaskulárnej proliferácie v srdcových predsieňach (pri ≥2-násobku klinickej expozície u ľudí na základe AUC). U myší sa pozoroval fokálny arteriálny/perivaskulárny zápal rôznych tkanív a u potkanov sa pozoroval zvýšený výskyt degenerácie pečeňovej tepny a spontánnej degenerácie kardiomyocytov so zápalom (spontánna kardiomyopatia) (u potkanov pri ≥0,5-násobku klinickej expozície u ľudí a u myší pri ≥0,6-násobku klinickej expozície u ľudí). U myší sa pozorovali účinky na pečeň vrátane hepatocelulárnej nekrózy a zápalu (pri ≥0,6-násobku klinickej expozície u ľudí). U niekoľkých psov sa pri dávke ≥20 mg/kg/deň (≥9-násobok klinickej expozície u ľudí na základe AUC) pozoroval bronchoalveolárny zápal pľúc, ktorý sa spájal s plytkým a/alebo namáhavým dýchaním.

U psov a potkanov, ktorým bol podávaný dabrafenib, sa pozorovali reverzibilné hematologické účinky. V štúdiách trvajúcich až 13 týždňov sa u psov a potkanov pozoroval pokles počtu retikulocytov a/alebo množstva červených krviniek (pri ≥ 10-násobku a 1,4-násobku klinickej expozície u ľudí, v uvedenom poradí).

V štúdiách juvenilnej toxicity na potkanoch sa pozorovali účinky na rast (kratšia dĺžka dlhých kostí), renálna toxicita (depozity v tubuloch, zvýšený výskyt kortikálnych cýst a bazofílie tubulov a reverzibilné zvýšenie koncentrácie močoviny a/alebo kreatinínu) a testikulárna toxicita (degenerácia a dilatácia tubulov) (≥ 0,2-násobok klinickej expozície u ľudí na základe AUC).

Dabrafenib bol fototoxický v *in vitro* teste 3T3 NRU (*Neutral Red Uptake* - inkorporácia neutrálnej červene) s použitím myších fibroblastov a *in vivo* v perorálnej fototoxickej štúdii u bezsrstých myší pri dávkach ≥ 100 mg/kg (> 44-násobok klinickej expozície u ľudí na základe C_{max}).

<u>Kombinácia s trametinibom</u>

V štúdii na psoch, v ktorej sa dabrafenib a trametinib podávali v kombinácii počas 4 týždňov, sa pozorovali prejavy gastrointestinálnej toxicity a znížená lymfoidná celularita týmusu pri nižších expozíciách ako na psoch, ktorým sa podával samotný trametinib. Inak sa pozorovali podobné toxicity ako v porovnateľných štúdiách s monoterapiou.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

manitol (E 421)
mikrokryštalická celulóza (E 460)
krospovidón (E 1202)
hypromelóza (E 464)
acesulfám, draselná soľ (E 950)
stearát horečnatý (E 470b)
syntetická aróma bobuľového ovocia (maltodextrín, propylénglykol [E 1520], syntetické arómy, trietyl-citrát [E 1505], benzylalkohol [E 1519])
oxid kremičitý, koloidný, bezvodý (E 551)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

Dispergovateľná tableta

2 roky.

Suspenzia z dispergovateľnej tablety

Spotrebujte do 30 minút od prípravy.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Nepriehľadná biela fľaša z polyetylénu s vysokou hustotou (HDPE) s polypropylénovým skrutkovacím detským bezpečnostným uzáverom a vysúšadlom na báze silikagélu.

Každá fľaša obsahuje 210 dispergovateľných tabliet a dve 2 g nádobky s vysúšadlom. Pacienti majú byť poučení, aby nádobky s vysúšadlom uchovávali vo fľaši a nekonzumovali ich.

Balenia obsahujú:
- 1 fľaša (210 dispergovateľných tabliet) a 2 odmerky.
- 2 fľaše (420 dispergovateľných tabliet) a 2 odmerky.

Každá odmerka má objem 30 ml s odmernými dielikmi po 5 ml.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Príprava suspenzie z dispergovateľnej tablety

- Predpísaná dávka dispergovateľných tabliet Finlee sa má vložiť do odmerky (30 ml) s obsahom približne 5 ml alebo 10 ml neperlivej pitnej vody.
- Množstvo neperlivej pitnej vody závisí od predpísaného počtu dispergovateľných tabliet. Na dávku 1 až 4 dispergovateľných tabliet použite približne 5 ml vody; na dávku 5 až 15 dispergovateľných tabliet použite približne 10 ml vody.
- Úplné rozpustenie tabliet môže trvať 3 minúty (alebo viac).
- Obsah sa má zľahka premiešať rukoväťou čajovej lyžičky z nehrdzavejúcej ocele a potom ihneď podať.
- Suspenziu podajte najneskôr do 30 minút po príprave (po úplnom rozpustení tabliet). Ak uplynulo viac ako 30 minút, suspenziu nepoužívajte.
- Po podaní pripravenej suspenzie zostanú v odmerke zvyšky tablety. Zvyšky môžu byť ťažko viditeľné. Pridajte približne 5 ml neperlivej pitnej vody do prázdnej odmerky a premiešajte rukoväťou čajovej lyžičky z nehrdzavejúcej ocele, aby sa všetky zvyšky tablety rozpustili. Treba podať celý obsah odmerky.

Podávanie pomocou vyživovacej sondy alebo perorálnej striekačky

- Po príprave suspenzie, natiahnite všetku suspenziu z odmerky do injekčnej striekačky kompatibilnej s vyživovacou sondou alebo vhodnou na perorálne podanie.
- Pri podávaní lieku pomocou vyživovacej sondy prepláchnite pred podaním vyživovaciu hadičku neperlivou pitnou vodou, a nadávkujte suspenziu do sondy podľa pokynov výrobcu a po podaní prepláchnite vyživovaciu hadičku neperlivou pitnou vodou.
- Ak sa liek podáva perorálnou striekačkou, vložte koniec perorálnej striekačky do úst tak, aby sa jej špička dotýkala vnútornej strany oboch líc. Pomaly zatlačte piest úplne nadol, aby ste podali celú dávku.

Celý a ilustrovaný súbor pokynov na použitie je uvedený na konci písomnej informácie „Návod na použitie“.

Likvidácia

Odmerku je možné používať až 4 mesiace po prvom použití. Po 4 mesiacoch sa môže odmerka vyhodiť do domového odpadu.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/23/1767/001-002

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

15. november 2023

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky https://www.ema.europa.eu.

PRÍLOHA II

A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcov zodpovedných za uvoľnenie šarže

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

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova ulica 57
1000, Ljubljana
Slovinsko

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Norimberg
Nemecko

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

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Norimberg
Nemecko

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA

1. NÁZOV LIEKU

Finlee 10 mg dispergovateľné tablety
dabrafenib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá dispergovateľná tableta obsahuje dabrafenib-mezylát v množstve zodpovedajúcom 10 mg dabrafenibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje benzylalkohol. Ďalšie informácie, pozri písomnú informáciu pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Dispergovateľná tableta

1 fľaša s 210 dispergovateľnými tabletami + 2 odmerky
420 (2 fľaše s 210) dispergovateľných tabliet + 2 odmerky

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie
Tablety pred prehltnutím rozpustite vo vode.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Obsahuje vysúšadlo, neodstraňujte ani nekonzumujte.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP
Užite do 30 minút od prípravy.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ <ČÍSLO> <ČÍSLA>

EU/1/23/1767/001	1 fľaša s 210 dispergovateľnými tabletami + 2 odmerky
EU/1/23/1767/002	420 (2 fľaše s 210) dispergovateľných tabliet + 2 odmerky

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

finlee 10 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

ŠTÍTOK FĽAŠE

1. NÁZOV LIEKU

Finlee 10 mg dispergovateľné tablety
dabrafenib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá dispergovateľná tableta obsahuje dabrafenib-mezylát v množstve zodpovedajúcom 10 mg dabrafenibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje benzylalkohol. Ďalšie informácie, pozri písomnú informáciu pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Dispergovateľné tablety

210 dispergovateľných tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie
Tablety pred prehltnutím rozpustite vo vode.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP
Užite do 30 minút od prípravy.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Novartis Europharm Limited

12. REGISTRAČNÉ <ČÍSLO> <ČÍSLA>

EU/1/23/1767/001	1 fľaša s 210 dispergovateľnými tabletami + 2 odmerky
EU/1/23/1767/002	420 (2 fľaše s 210) dispergovateľných tabliet + 2 odmerky

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Finlee 10 mg dispergovateľné tablety
dabrafenib

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začne vaše dieťa užívať tento liek, pretože obsahuje dôležité informácie.
- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám alebo vášmu dieťaťu. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vaše dieťa.
- Ak sa u vášho dieťaťa vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.
- Informácie v tejto písomnej informácii sú pre vás a vaše dieťa – ale v tejto písomnej informácii sa bude spomínať len "vaše dieťa".

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Finlee a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako podáte Finlee
3. Ako podávať Finlee
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Finlee
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Finlee a na čo sa používa

Finlee je liek, ktorý obsahuje liečivo dabrafenib.

Používa sa v kombinácii s iným liekom (trametinib perorálny roztok) u detí vo veku 1 roka a starších na liečbu typu mozgového nádoru nazývaného glióm.

Finlee sa používa u pacientov s:
- gliómom s nízkym stupňom malignity
- gliómom s vysokým stupňom malignity po tom, čo pacient podstúpil aspoň jednu liečbu ožarovaním a/alebo chemoterapiou.

Finlee sa používa na liečbu pacientov, ktorých mozgový nádor má špecifickú mutáciu (zmenu) v géne nazývanom BRAF. Táto mutácia spôsobuje, že telo vytvára chybné bielkoviny, čo následne môže sposobiť vývoj nádoru. Lekár urobí test na túto mutáciu pred začatím liečby.

Finlee, v kombinácii s trametinibom, pôsobí na tieto chybné bielkoviny a spomaľuje alebo zastavuje vývoj nádoru. **Prečítajte si tiež písomnú informáciu pre trametinib perorálny roztok.**

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako podáte Finlee

Nepodávajte Finlee

- **ak je vaše dieťa alergické** na dabrafenib alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete podávať liek Finlee obráťte sa na lekára. Lekára musíte informovať, ak vaše dieťa:

- má **problémy s očami** vrátane upchatia žily, ktorá odvádza krv z oka (oklúzia žily sietnice), alebo opuch oka, ktorý môže byť spôsobený presakovaním tekutiny (chorioretinopatia).
- má **problémy so srdcom**, ako je srdcové zlyhávanie, alebo problémy s tým, ako mu bije srdce.
- má alebo niekedy malo akékoľvek **problémy s obličkami**.
- má alebo malo akékoľvek **problémy s pečeňou**.
- má alebo niekedy malo akékoľvek **problémy s pľúcami alebo dýchaním**, vrátane ťažkostí s dýchaním, ktoré často sprevádza suchý kašeľ, dýchavičnosť a únava.
- má alebo malo akúkoľvek **chorobu tráviaceho traktu**, ako je divertikulitída (zapálené vydutiny v hrubom čreve) alebo metastázy v tráviacom trakte.

Predtým, ako vaše dieťa začne užívať Finlee, počas a po ich liečbe, lekár urobí vyšetrenia, aby sa vyhol komplikáciám.

Vyšetrenie kože

Finlee môže spôsobiť nádorové ochorenie kože. Zvyčajne tieto kožné zmeny zostávajú lokálne a možno ich odstrániť chirurgickým zákrokom a liečba Finlee môže pokračovať bez prerušenia. Lekár môže pred liečbou a pravidelne počas liečby kontrolovať pokožku vášho dieťaťa.

Počas užívania tohto lieku a 6 mesiacov po ukončení liečby týmto liekom mesačne kontrolujte pokožku vášho dieťaťa. Ihneď **povedzte lekárovi**, ak spozorujete akékoľvek zmeny na koži vášho dieťaťa, ako je nová bradavica, kožný vred alebo začervenaný hrbolček, ktorý krváca alebo sa nehojí, alebo zmenu veľkosti alebo farby materského znamienka.

Syndróm z rozpadu nádoru

Ak sa u vášho dieťaťa vyskytnú nasledujúce príznaky, okamžite **to povedzte lekárovi**, pretože môže ísť o život ohrozujúci stav: nevoľnosť, dýchavičnosť, nepravidelný srdcový tep, svalové kŕče, záchvaty, zakalenie moču, zníženie tvorby moču a únava. Tieto príznaky môžu byť spôsobené skupinou metabolických komplikácií, ktoré sa môžu vyskytnúť počas liečby rakoviny, a ktoré sú spôsobené produktmi rozpadu odumierajúcich rakovinových buniek (syndróm z rozpadu nádoru, TLS) a môžu viesť k zmenám funkcie obličiek (pozri tiež časť 4).

Deti mladšie ako 1 rok

Účinky lieku Finlee u detí mladších ako 1 rok nie sú známe. Preto sa liek Finlee v tejto vekovej skupine neodporúča.

Pacienti starší ako 18 rokov

Informácie o liečbe pacientov s gliómom vo veku nad 18 rokov sú obmedzené, preto musí pokračovanie liečby až do dospelosti posúdiť lekár.

Iné lieky a Finlee
Ak vaše dieťa teraz užíva, alebo v poslednom čase užívalo, či práve bude užívať ďalšie lieky, povedzte to lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre predtým, ako začne užívať tento liek. To sa týka aj liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis.

Niektoré lieky môžu ovplyvniť spôsob, akým liek Finlee účinkuje, alebo môžu zvýšiť pravdepodobnosť vzniku vedľajších účinkov u vášho dieťaťa. Finlee môže taktiež ovplyvniť spôsob, akým účinkujú niektoré lieky. Medzi takéto lieky patria:

- lieky používané na kontrolu počatia (*antikoncepčné lieky*) obsahujúce hormóny, napríklad vo forme tabliet, injekcií alebo náplastí
- lieky používané na riedenie krvi, napríklad warfarín a acenokumarol
- lieky používané na liečbu srdcových ochorení, napríklad digoxín
- lieky používané na liečbu plesňových infekcií, napríklad itrakonazol, vorikonazol a posakonazol
- lieky používané na liečbu Cushingovej choroby, napríklad ketokonazol
- niektoré lieky známe ako blokátory kalciových kanálov, ktoré sa používajú na liečbu vysokého krvného tlaku, napríklad diltiazem, felodipín, nikardipín, nifedipín alebo verapamil
- lieky používané na liečbu rakoviny, napríklad kabazitaxel
- niektoré lieky používané na znižovanie množstva tukov (lipidov) v krvnom obehu, napríklad gemfibrozil
- niektoré lieky používané na liečbu určitých psychiatrických ochorení, napríklad haloperidol
- niektoré lieky známe ako antibiotiká, napríklad klaritromycín, doxycyklín a telitromycín
- niektoré lieky používané na liečbu tuberkulózy (TBC), napríklad rifampicín
- niektoré lieky používané na zníženie hladiny cholesterolu, napríklad atorvastatín a simvastatín
- niektoré lieky známe ako imunosupresíva (lieky, ktoré potláčajú imunitný systém), napríklad cyklosporín, takrolimus a sirolimus
- niektoré lieky známe ako protizápalové lieky, napríklad dexametazón a metylprednizolón
- niektoré lieky používané na liečbu infekcie spôsobenej vírusom HIV, napríklad ritonavir, amprenavir, indinavir, darunavir, delavirdín, efavirenz, fosamprenavir, lopinavir, nelfinavir, tipranavir, sakvinavir a atazanavir
- niektoré lieky používané na navodenie spánku ako je diazepam, midazolam, zolpidem
- niektoré lieky používané na zmiernenie bolesti, napríklad fentanyl a metadón
- lieky používané na liečbu záchvatov kŕčov (epilepsie), napríklad fenytoín, fenobarbital, primidón, kyselina valproová alebo karbamazepín
- lieky známe ako lieky proti depresii, napríklad nefazodón a rastlinný liek obsahujúci ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*)

Ak vaše dieťa užíva niektorý z uvedených liekov (alebo si tým nie ste istý), **povedzte to lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre**. Lekár sa môže rozhodnúť, že upraví dávku.

Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť

Tehotenstvo

- Ak je vaše dieťa tehotné, ak si myslíte, že je vaše dieťa tehotné, poraďte sa s lekárom, alebo zdravotnou sestrou predtým, ako začne užívať tento liek. Liek Finlee môže potenciálne poškodiť plod.
- Ak počas užívania tohto lieku vaše dieťa otehotnie, okamžite to povedzte lekárovi.

Dojčenie
Nie je známe, či Finlee môže prejsť do materského mlieka. Ak vaše dieťa dojčí alebo ak plánuje dojčiť, musíte to povedať lekárovi. Spolu s vašim dieťaťom a lekárom sa rozhodnete, či bude užívať Finlee alebo či bude dojčiť.

Plodnosť
Finlee môže znížiť počet spermií a počet spermií sa nemusí vrátiť na normálne hodnoty, keď sa ukončí liečba s Finlee.

Užívanie lieku Finlee s trametinibom perorálnym roztokom: Trametinib môže narušiť plodnosť u pacientov mužského a ženského pohlavia.

Pred začatím liečby liekom Finlee sa porozprávajte s lekárom o možnostiach, ako zlepšiť šance vášho dieťaťa mať deti v budúcnosti.

Antikoncepcia
- Ak by vaše dieťa mohlo otehotnieť, musí počas užívania lieku Finlee v kombinácii s trametinibom perorálnym roztokom a najmenej 16 týždňov po poslednej dávke lieku Finlee v kombinácii s trametinibom používať spoľahlivý spôsob antikoncepcie.
- Antikoncepčné lieky obsahujúce hormóny (napríklad vo forme tabliet, injekcií alebo náplastí), nemusia dostatočne účinkovať počas užívania lieku Finlee v kombinácii s trametinibom perorálnym roztokom. Vaše dieťa musí používať ďalší účinný spôsob antikoncepcie, aby neotehotnelo počas užívania tejto kombinácie liekov. Poraďte sa o tom s lekárom alebo zdravotnou sestrou.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov
Finlee môže mať vedľajšie účinky, ktoré môžu ovplyvniť schopnosť vášho dieťaťa viesť vozidlá, bicykel/kolobežku, obsluhovať stroje, alebo zúčastňovať sa na iných činnostiach, ktoré si vyžadujú ostražitosť. Ak má vaše dieťa problémy so zrakom alebo ak pociťuje únavu alebo slabosť alebo ak pociťuje nedostatok energie, malo by sa takým činnostiam vyhýbať.

Opis týchto účinkov môžete nájsť v časti 4. Prečítajte si všetky informácie v tejto písomnej informácii.

Ak si nie ste niečím istý, porozprávajte sa o tom s lekárom, lekárnikom alebo zdravotnou sestrou. Dokonca aj ochorenie vášho dieťaťa, príznaky a liečba môžu ovplyvniť ich schopnosť zúčastňovať sa takých činností.

Finlee obsahuje draslík
Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol (39 mg) draslíka v maximálnej dennej dávke t.j. v podstate zanedbateľné množstvo draslíka.

Finlee obsahuje benzylalkohol
Tento liek obsahuje <0,00078 mg benzylalkoholu v každej dispergovateľnej tablete.

Benzylalkohol môže spôsobiť alergické reakcie.

Požiadajte lekára alebo lekárnika o radu, ak je vaše dieťa tehotné alebo dojčí, pretože v jeho tele sa môžu hromadiť veľké množstvá benzylalkoholu a môžu spôsobiť vedľajšie účinky (nazývané “metabolická acidóza”).

Požiadajte lekára alebo lekárnika o radu, ak má vaše dieťa ochorenie pečene alebo obličiek, pretože v jeho tele sa môžu hromadiť veľké množstvá benzylalkoholu a môžu spôsobiť vedľajšie účinky (nazývané “metabolická acidóza”).

3. Ako podávať Finlee

Vždy podávajte tento liek vášmu dieťaťu presne tak, ako vám povedal lekár, lekárnik alebo zdravotná sestra. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

Aké množstvo lieku podávať
Lekár rozhodne o správnej dávke lieku Finlee podľa telesnej hmotnosti vášho dieťaťa.

Lekár môže rozhodnúť, že vaše dieťa musí dostať nižšiu dávku, ak sa u neho vyskytnú vedľajšie účinky.

Ako liek podávať
Podrobnosti o príprave a podávaní roztoku dispergovateľných tabliet si prečítajte v návode na použitie na konci tejto písomnej informácie.

- Podávajte **Finlee dvakrát denne**. Podávanie Finlee každý deň v rovnakom čase vám pomôže zapamätať si, kedy máte podať liek. Každú dávku lieku Finlee podajte s odstupom približne 12 hodín. Trametinib perorálny roztok sa užíva len raz denne. Trametinib perorálny roztok podajte **buď** s rannou dávkou **alebo** večernou dávkou lieku Finlee.
- Finlee podajte nalačno, aspoň jednu hodinu pred jedlom alebo dve hodiny po jedle, to znamená, že:
  - po užití lieku Finlee musí vaše dieťa počkať **aspoň 1 hodinu**, kým bude jesť.
  - po jedle musí vaše dieťa počkať **aspoň 2 hodiny**, kým užije liek Finlee.
  - v prípade potreby a kedykoľvek je to potrebné je možné dojčenie a/alebo podanie dojčenskej výživy.

Ak podáte viac Finlee, ako máte
Ak podáte veľmi veľa lieku Finlee, **požiadajte o radu lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.** Ak je to možné, ukážte im balenie lieku Finlee spolu s touto písomnou informáciou.

Ak zabudnete podať Finlee
Ak ste zabudnutú dávku mali podať pred menej ako 6 hodinami, podajte ju hneď, ako si na to spomeniete.
Ak sa vynechaná dávka oneskorí o 6 hodín alebo o viac ako 6 hodín, túto dávku vynechajte. Podajte ďalšiu dávku vo zvyčajnom čase a pokračujte v podávaní lieku Finlee v pravidelnom čase tak, ako zvyčajne.
Nepodávajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak vaše dieťa po užití Finlee vracia
Ak vaše dieťa vracia po užití lieku Finlee, nepodávajte ďalšiu dávku až do ďalšej plánovanej dávky.

Ak prestanete podávať Finlee
Finlee podávajte tak dlho, ako vám to odporučil lekár. Neprestaňte ho podávať, pokiaľ vám to neodporučí lekár.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Prestaňte podávať tento liek a okamžite vyhľadajte lekársku pomoc, ak má vaše dieťa niektorý z nasledujúcich príznakov:

- vykašliavanie krvi, krv pri močení, zvratky obsahujúce krv alebo ktoré vyzerajú ako „kávová usadenina“, červenú alebo čiernu stolicu, ktorá vyzerá ako decht. Toto môžu byť príznaky krvácania.
- horúčka (teplota 38 °C alebo vyššia).
- bolesť na hrudníku alebo dýchavičnosť, niekedy s horúčkou alebo kašľom. Môžu to byť príznaky pneumonitídy alebo zápalu pľúc (intersticiálna choroba pľúc).
- rozmazané videnie, strata zraku alebo iné zmeny videnia. Môžu to byť príznaky odlúčenia sietnice.
- sčervenanie oka, bolesť oka, zvýšená citlivosť na svetlo. Môžu to byť príznaky zápalu oka.
- nevysvetliteľná bolesť svalov, svalové kŕče alebo svalová slabosť, tmavý moč. Môžu to byť príznaky rozpadu svalových vlákien.
- silná bolesť brucha. Môže to byť príznak zápalu pankreasu.
- horúčka, opuchnuté lymfatické uzliny, modriny alebo kožná vyrážka súčasne. Môžu to byť príznaky stavu, keď imunitný systém vytvára príliš veľa buniek bojujúcich proti infekcii, čo môže spôsobiť rôzne príznaky (hemofagocytárna lymfohistiocytóza).
- nevoľnosť, dýchavičnosť, nepravidelný srdcový tep, svalové kŕče, záchvaty, zakalenie moču, zníženie tvorby moču a únava. Môžu to byť prejavy stavu vyplývajúceho z rýchleho rozpadu rakovinových buniek, ktorý môže byť u niektorých ľudí smrteľný (syndróm z rozpadu nádoru alebo TLS).
- červenkasté škvrny na trupe, ktoré sú kruhovitého alebo terčovitého tvaru, s alebo bez pľuzgierov v strede, odlupovanie kože, vredy v ústach, hrdle, nose, na pohlavných orgánoch a na očiach. Môžu to byť príznaky závažných kožných vyrážok, ktoré môžu byť život ohrozujúce a ktorým môže predchádzať horúčka a symptómy podobné chrípke (Stevensov-Johnsonov syndróm), rozšírená vyrážka, horúčka a zväčšené lymfatické uzliny (DRESS).

Ďalšie možné vedľajšie účinky

Veľmi časté *(môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)*

- bolesť hlavy
- závraty
- kašeľ
- hnačka, napínanie na vracanie (nauzea), nevoľnosť (vracanie), zápcha, bolesť žalúdka
- kožné problémy, napríklad kožná vyrážka, vyrážka podobná akné, suchá alebo svrbiaca koža, sčervenanie kože
- bradaviciam podobné výrastky (kožný papilóm)
- infekcia nechtového lôžka
- bolesť rúk, nôh alebo kĺbov
- nedostatok energie alebo pocit slabosti alebo únavy
- zvýšenie telesnej hmotnosti
- infekcie horných dýchacích ciest s príznakmi ako bolesť hrdla a upchatý nos (nazofaryngitída)
- zvýšenie pečeňových enzýmov pozorované v krvných testoch
- znížená hladina bielych krviniek (neutropénia, leukopénia)
- znížená hladina červených krviniek (anémia)

Časté *(môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)*

- časté močenie s bolesťou alebo pocitom pálenia (infekcia močových ciest)
- kožné účinky vrátane infekcie kože (celulitída), zápal vlasových folikulov v koži, zapálená šupinatá koža (generalizovaná exfoliatívna dermatitída), zhrubnutie vonkajšej vrstvy kože (hyperkeratóza)
- znížená chuť do jedla
- nízky krvný tlak (hypotenzia)
- vysoký krvný tlak (hypertenzia)
- dýchavičnosť
- zápal (boľavé miesta) alebo vredy v ústach, zápal slizníc
- zápal tukovej vrstvy pod kožou (panikulitída)
- nezvyčajná strata alebo rednutie vlasov
- červené, bolestivé ruky a nohy (syndróm ruka-noha)
- svalové kŕče
- zimnica
- alergická reakcia (precitlivenosť)
- dehydratácia
- problémy so zrakom vrátane rozmazaného videnia
- zníženie srdcového tepu (bradykardia)
- únava, nepríjemný pocit na hrudi, točenie hlavy, búšenie srdca (znížená ejekčná frakcia)
- opuch tkaniva (edém)
- bolesť svalov (myalgia)
- únava, zimnica, bolesť hrdla, bolesť kĺbov alebo svalov (ochorenie podobné chrípke)
- nezvyčajné výsledky súvisiace s kreatínfosfokinázou, enzýmom, ktorý sa nachádza hlavne v srdci, mozgu a kostrových svaloch
- zvýšená hladina cukru v krvi
- nízke koncentrácie sodíka alebo fosfátov v krvi
- znížená hladina krvných doštičiek (bunky, ktoré napomáhajú zrážaniu krvi)
- zvýšená citlivosť kože na slnko

Menej časté *(môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)*

- nepravidelný srdcový tep (atrioventrikulárna blokáda)
- zápal čriev (kolitída)
- praskliny na koži
- nočné potenie
- nadmerné potenie
- vyvýšené, bolestivé, červené až tmavočervenofialové kožné škvrny alebo vredy, ktoré sa objavujú najmä na ramenách, nohách, tvári a krku, a sú sprevádzané horúčkou (príznaky akútnej febrilnej neutrofilnej dermatózy)

Okrem vyššie opísaných vedľajších účinkov boli nasledujúce vedľajšie účinky doteraz hlásené len u dospelých pacientov, ale môžu sa vyskytnúť aj u detí:

- problém s nervami, ktorý môže spôsobiť bolesť, stratu citlivosti alebo brnenie rúk a nôh a/alebo svalovú slabosť (periférna neuropatia)
- suchosť v ústach
- zlyhanie obličiek
- nezhubný kožný nádor (akrochordón)
- zápalové ochorenie postihujúce najmä kožu, pľúca, oči a lymfatické uzliny (sarkoidóza)
- zápal obličiek
- prederavenie žalúdka alebo čriev (perforácia)
- zápal srdcového svalu, ktorý môže mať za následok dýchavičnosť, horúčku, búšenie srdca a bolesť na hrudi

Hlásenie vedľajších účinkov
Ak sa u vášho dieťaťa vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Finlee

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume exspirácie, ktorý je uvedený na štítku fľaše a na škatuli po EXP. Dátum exspirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.
Roztok podajte najneskôr 30 minút po rozpustení tabliet.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo liek Finlee obsahuje
- Liečivo je dabrafenib. Každá dispergovateľná tableta obsahuje dabrafenib-mezylát v množstve zodpovedajúcom 10 mg dabrafenibu.
- Ďalšie zložky sú: manitol (E 421), mikrokryštalická celulóza (E 460), krospovidón (E 1202), hypromelóza (E 464), acesulfám, draselná soľ (E 950) (pozri časť 2), stearát horečnatý (E 470b), syntetická aróma bobuľového ovocia (maltodextrín, propylénglykol [E 1520], syntetické arómy, trietyl-citrát [E 1505], benzylalkohol [E 1519] [pozri časť 2]) a oxid kremičitý, koloidný, bezvodý (E 551).

Ako vyzerá Finlee a obsah balenia
Finlee 10 mg dispergovateľné tablety sú biele až svetložlté, okrúhle tablety s priemerom 6 mm s označením „D“ na jednej strane a „NVR“ na druhej strane.

Fľaše sú biele plastové so skrutkovacím plastovým uzáverom.

Fľaše obsahujú aj malé nádobky v tvare valca s obsahom vysúšadla na báze silikagélu. Vysúšadlá sa musia uchovávať vo fľaši a nesmú sa konzumovať.

Finlee 10 mg dispergovateľné tablety je dostupný v baleniach obsahujúcich 1 alebo 2 fľaše (210 alebo 420 dispergovateľných tabliet) a 2 odmerky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii
Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Írsko

Výrobca
Lek Pharmaceuticals d.d.
Verovškova ulica 57
1526, Ljubljana
Slovinsko

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova ulica 57
1000, Ljubljana
Slovinsko

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Norimberg
Nemecko

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

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Norimberg
Nemecko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

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

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

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

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

Ireland
Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

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

Latvija
SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

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

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

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

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

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

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

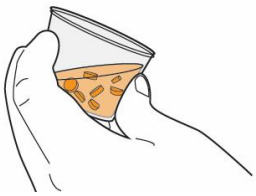
Sverige
Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

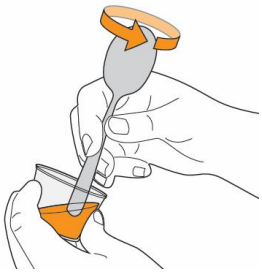
Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky https://www.ema.europa.eu/.

NÁVOD NA POUŽITIE

ČASŤ A PODANIE ODMERKOU	
Pred podaním lieku Finlee musíte tablety rozpustiť vo vode. Tablety rozpustite vo vode podľa nižšie uvedených pokynov. Ak sa vám roztok lieku Finlee dostane na pokožku, dobre umyte miesto mydlom a vodou. Ak sa vám roztok lieku Finlee dostane do očí, dôkladne si ich vypláchnite studenou vodou. V prípade rozliatia postupujte podľa informácií v časti „ČISTENIE ROZLIATIA“.	
1 Pred podaním lieku Finlee si umyte a osušte ruky.	
2 Do odmerky pridajte neperlivú pitnú vodu: ○ približne 5 ml na 1 až 4 tablety ○ približne 10 ml na 5 až 15 tabliet	
3 Odstráňte uzáver s detskou poistkou zatlačením na uzáver a otočením proti smeru hodinových ručičiek.	
4 Narátajte si do ruky predpísný počet tabliet a dajte ich do odmerky. Fľaša obsahuje 2 plastové nádobky so silikagélovým vysúšadlom na udržanie dispergovateľných tabliet v suchu. Ak plastové nádobky vypadnú, vložte ich späť do fľaše. Plastové nádobky **nevyhadzujte**. Fľašu uzavrite uzáverom. Uzatvorenú fľašu uchovávajte v škatuli mimo dohľadu a dosahu detí.	

5 Mierne nakloňte odmerku a jemne miešajte rukoväťou čajovej lyžičky z nehrdzavejúcej ocele, kým sa tablety úplne nerozpustia (môže to trvať 3 minúty alebo viac). Pripravený roztok bude zakalený, bielej farby. **Roztok podajte najneskôr 30 minút po rozpustení tabliet.**	
6 Uistite sa, že vaše dieťa vypilo všetok roztok z odmerky.	
7 Do prázdnej odmerky pridajte asi 5 ml neperlivej pitnej vody a premiešajte rukoväťou čajovej lyžičky z nehrdzavejúcej ocele (vo vnútri odmerky budú zvyšky tabliet, ktoré môžu byť ťažko viditeľné).	
8 Uistite sa, že vaše dieťa opäť vypilo všetok tento roztok z odmerky.	
9 Ak je predpísaných 5 až 15 tabliet: zopakujte kroky 7 až 8.	
10 Pokyny na čistenie nájdete v časti „ČASŤ C”.	

ČASŤ B PODANIE POMOCOU PERORÁLNEJ STRIEKAČKY ALEBO VYŽIVOVACEJ SONDY

Minimálna veľkosť vyživovacej sondy:

Vaša dávka	**Minimálna veľkosť**
1 až 3 tablety	10 French gauge
4 až 15 tabliet	12 French gauge

1

Aby ste tablety rozpustili postupujte podľa krokov 1-5 v časti A, potom prejdite na krok 2 v tejto časti.

2

Natiahnite všetok roztok z odmerky do injekčnej striekačky kompatibilnej s vyživovacou sondou alebo na perorálne podanie.

3a

Podanie pomocou perorálnej striekačky:
Vložte koniec perorálnej striekačky do úst tak, aby sa jej špička dotýkala vnútornej strany jedného z líc.

Pomaly zatlačte piest úplne nadol, aby ste podali celú dávku.

VAROVANIE: Podanie lieku Finlee priamo do hrdla alebo veľmi rýchle zatlačenie piestu môže spôsobiť dusenie.

3b

Podanie pomocou vyživovacej sondy:
Nadávkujte roztok do sondy podľa pokynov výrobcu sondy.

4

Do prázdnej odmerky pridajte asi 5 ml neperlivej pitnej vody a miešajte rukoväťou čajovej lyžičky z nehrdzavejúcej ocele, aby sa zvyšok uvoľnil (vo vnútri šálky budú zvyšky tabliet, ktoré môžu byť ťažko viditeľné).

5 Natiahnite všetok roztok z odmerky do injekčnej striekačky kompatibilnej s vyživovacou sondou alebo na perorálne podanie.	
6 Nadávkujte roztok do vyživovacej sondy alebo na vnútornú stranu líca.	
7 Opakujte kroky 4 až 6 celkovo trikrát, aby ste podali plnú dávku.	
8 Pokyny na čistenie nájdete v časti „ČASŤ C”.	

ČASŤ C ČISTENIE

Odmerka

- Ihneď po nadávkovaní opláchnite odmerku čistou vodou. Nepoužívajte horúcu vodu, pretože by sa odmerka mohla deformovať.
- Vytraste prebytočnú vodu a potom ju dosucha utrite pomocou čistých papierových utierok.
- Odmerku uchovávajte vždy mimo ostatných kuchynských predmetov, aby ste predišli kontaminácii.
- Ak sa obe odmerky zašpinia a nedajú sa vyčistiť iba vodou, požiadajte svojho lekárnika o novú odmerku.

Čajová lyžička

- Čajovú lyžičku umyte ručne teplou mydlovou vodou alebo ju umyte v umývačke riadu.

Perorálna striekačka

Ak sa používa perorálna striekačka vyčistite ju nasledovne:

1. Naplňte pohár teplou mydlovou vodou.
2. Vložte perorálnu striekačku do pohára s teplou, mydlovou vodou.
3. Natiahnite vodu do perorálnej striekačky a znova ju vyprázdnite 4 až 5-krát.
4. Oddeľte piest od valca striekačky.
5. Opláchnite pohár, piest a valec striekačky pod teplou vodou z vodovodu.
6. Pred ďalším použitím nechajte piest a valec striekačky na suchom mieste, aby vyschli voľne na vzduchu.

Odmerku môžete používať až 4 mesiace po prvom použití. Po 4 mesiacoch vyhoďte odmerku do domového odpadu.

ČISTENIE ROZLIATIA

Ak rozlejete akékoľvek množstvo roztoku lieku Finlee, postupujte podľa týchto pokynov:

1. Nasaďte si plastové rukavice.
2. Poutierajte všetok roztok pomocou savého materiálu, ako sú papierové utierky vlhčené zmesou vody a domácim dezinfekčným prostriedkom.
3. Čistenie s ďalším savým materiálom zopakujte aspoň 3 krát, kým nebude miesto čisté.
4. Miesto osušte papierovými utierkami.
5. Všetky jednorazové materiály použité na vyčistenie rozliateho roztoku vyhoďte do uzatvárateľného plastového vrecka.
6. Opýtajte sa svojho lekárnika, ako vyhodiť plastové vrecko.
7. Dôkladne si umyte ruky mydlom a vodou.