

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Finlee 10 mg disperzibilne tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena disperzibilna tableta vsebuje dabrafenibijev mesilat v količini, ki ustreza 10 mg dabrafeniba.

Pomožna snov z znanim učinkom

Ena disperzibilna tableta vsebuje <0,00078 mg benzilalkohola.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

disperzibilna tableta

Bela do rahlo rumena okrogla bikonveksna tableta velikosti 6 mm z vtisnjeno oznako "D" na eni strani in "NVR" na drugi.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Gliom nizkega gradusa

Zdravilo Finlee je v kombinaciji s trametinibom indicirano za zdravljenje pediatričnih bolnikov, ki so stari 1 leto ali več, imajo gliom nizkega gradusa (LGG - low-grade glioma) z mutacijo BRAF V600E in potrebujejo sistemsko zdravljenje.

Gliom visokega gradusa

Zdravilo Finlee je v kombinaciji s trametinibom indicirano za zdravljenje pediatričnih bolnikov, ki so stari 1 leto ali več, imajo gliom visokega gradusa (HGG - high-grade glioma) z mutacijo BRAF V600E in so prejeli že najmanj eno zdravljenje z obsevanjem in/ali kemoterapijo.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Finlee mora uvesti in nadzorovati usposobljen zdravnik, ki ima izkušnje z uporabo zdravil proti raku.

Pred uporabo zdravila Finlee mora biti potrjeno, da ima bolnik mutacijo BRAF V600E. Potrditev mora biti izvedena z uporabo *in vitro* diagnostičnega medicinskega pripomočka za ta namen z oznako CE. Če *in vitro* diagnostičnega medicinskega pripomočka z oznako CE ni na voljo, je treba BRAF V600E potrditi z uporabo alternativne validirane preiskave.

Zdravilo Finlee se uporablja v kombinaciji s trametinibom v prašku za peroralno raztopino. Za odmerjanje trametiniba v prašku za peroralno raztopino glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za trametinib.

Zdravila Finlee se ne sme nadomestiti z drugimi formulacijami dabrafeniba, saj ni dokazov o bioekvivalenci (glejte poglavje 5.2).

Odmerjanje

Priporočeni dvakrat dnevni odmerek zdravila Finlee je treba določiti na osnovi telesne mase (preglednica 1).

Preglednica 1 Režim odmerjanja glede na telesno maso

Telesna masa*	Priporočeni odmerek (mg dabrafeniba) dvakrat na dan	Priporočeni odmerek (število 10-miligramskih tablet) dvakrat na dan
8 do 9 kg	20 mg	2
10 do 13 kg	30 mg	3
14 do 17 kg	40 mg	4
18 do 21 kg	50 mg	5
22 do 25 kg	60 mg	6
26 do 29 kg	70 mg	7
30 do 33 kg	80 mg	8
34 do 37 kg	90 mg	9
38 do 41 kg	100 mg	10
42 do 45 kg	110 mg	11
46 do 50 kg	130 mg	13
≥51 kg	150 mg	15

* Telesna masa je zaokrožena na najbližje celo število kilogramov, če je potrebno. Priporočeni odmerek za bolnike s telesno maso manj kot 8 kg ni bil določen. Za navodila za odmerjanje pri zdravljenju s trametinibom v kombinaciji z zdravilom Finlee glejte poglavji "Odmerjanje" in "Način uporabe" v povzetku glavnih značilnosti zdravila za trametinib v prašku za peroralno raztopino.

Trajanje zdravljenja

Zdravljenje z zdravilom Finlee je treba nadaljevati do napredovanja bolezni ali razvoja nesprejemljive toksičnosti. O uporabi pri bolnikih, ki so stari več kot 18 let in imajo gliom, je na voljo malo podatkov, zato mora odločitev o nadaljevanju zdravljenja v odrasli dobi temeljiti na zdravnikovi oceni koristi in tveganj pri posameznem bolniku.

Izpuščeni ali odloženi odmerki

Če bolnik izpusti odmerek zdravila Finlee, naj ga naknadno vzame samo, če je do naslednjega rednega odmerka več kot 6 ur. Če po zaužitju zdravila Finlee pride do bruhanja, bolnik ne sme prejeti dodatnega odmerka, naslednji odmerek pa naj vzame ob običajnem času po razporedu.

Prilagoditev odmerka

Obvladovanje neželenih učinkov lahko zahteva znižanje odmerka, prekinitve zdravljenja ali prenehanje zdravljenja (glejte preglednici 2 in 3).

Če pride do toksičnih učinkov zdravljenja, je treba sočasno znižati odmerek tako dabrafeniba kot trametiniba oz. sočasno začasno prekiniti ali dokončno ukiniti obe zdravljenji. Izjeme, pri katerih je treba odmerek prilagajati samo pri enem od obeh zdravil, so navedene v nadaljevanju za primere uveitisa, nekožnih malignomov z mutacijo RAS (zlasti v povezavi z dabrafenibom), zmanjšanja iztisnega deleža levega prekata (LVEF - left ventricular ejection fraction), zapore mrežnične vene (RVO - retinal vein occlusion), odstopa mrežničnega pigmentnega epitelija (RPED - retinal pigment epithelial detachment) in intersticijske bolezni pljuč (IBP)/pnevmonitisa (zlasti v povezavi s trametinibom).

Prilagoditve odmerka ali prekinitve zdravljenja niso priporočljive v primeru neželenih učinkov kožnih malignomov (glejte poglavje 4.4).

Preglednica 2 Shema prilagoditve odmerka glede na stopnjo katerih koli neželenih učinkov (z izjemo zvišane telesne temperature)

Stopnja (CTCAE)*	Priporočena prilagoditev odmerka dabrafeniba
1. in 2. stopnja (znosni)	Nadaljujte zdravljenje in spremljajte, kot je klinično indicirano.
2. stopnja (neznosni) ali 3. stopnja	Prekinite zdravljenje, dokler niso toksični učinki 0 ali 1. stopnje; ko znova uvedete zdravljenje, odmerek zmanjšajte za eno odmerno raven. Za smernice za izbiro odmerne ravni glejte preglednico 3.
4. stopnja	Trajno prenehajte zdravljenje ali ga prekinite, dokler niso toksični učinki 0 ali 1. stopnje; ko znova uvedete zdravljenje, odmerek zmanjšajte za eno odmerno raven. Za smernice za izbiro odmerne ravni glejte preglednico 3.

* Izraženost kliničnih neželenih učinkov po kriterijih Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE).

Preglednica 3 Priporočena znižanja odmerkov v primeru neželenih učinkov

Telesna masa	Priporočeni odmerek (mg dabrafeniba) dvakrat na dan	Znižani odmerek (število 10-miligramskih tablet) dvakrat na dan		
		Prva znižana raven	Druga znižana raven	Tretja znižana raven
8 do 9 kg	20 mg	1	NA	NA
10 do 13 kg	30 mg	2	1	NA
14 do 17 kg	40 mg	3	2	1
18 do 21 kg	50 mg	3	2	1
22 do 25 kg	60 mg	4	3	2
26 do 29 kg	70 mg	5	4	2
30 do 33 kg	80 mg	5	4	3
34 do 37 kg	90 mg	6	5	3
38 do 41 kg	100 mg	7	5	3
42 do 45 kg	110 mg	7	6	4
46 do 50 kg	130 mg	9	7	4
≥51 kg	150 mg	10	8	5

NA = ni relevantno
Če bolnik ne prenaša odmerka 10 mg dvakrat na dan ali odmerka po največ treh znižanjih, zdravilo Finlee dokončno ukinite.

Ko so neželeni učinki učinkovito obvladani, pride v poštev ponovno zvišanje odmerka. Zvišanje je treba pri tem opraviti po enakih stopnjah, kot je bilo opravljeno znižanje. Odmerek dabrafeniba ne sme preseči priporočenega odmerka, navedenega v preglednici 1.

Priprave odmerjanja za izbrane neželene učinke

Zvišana telesna temperatura

Če ima bolnik telesno temperaturo ≥ 38 °C, je treba zdravljenje z dabrafenibom in trametinibom prekiniti. V primeru ponovitve se zdravljenje lahko prekine že ob prvem pojavu zvišane telesne temperature. Bolniku je treba uvesti zdravljenje z antipiretiki, kot sta ibuprofen ali paracetamol. V primerih, ko antipiretiki ne zadoščajo, je treba razmisliti o uporabi peroralnih kortikosteroidov. Bolnike je treba pregledati glede znakov in simptomov okužbe in jih po potrebi zdraviti v skladu z lokalno prakso (glejte poglavje 4.4). Zdravljenje je treba ponovno uvesti, ko je bolnik najmanj 24 ur brez simptomov, in sicer bodisi (1) v enakem odmerku ali (2) v odmerku, ki je nižji za eno odmerno raven, če se zvišanje telesne temperature ponavlja in/ali jo spremljajo drugi hudi simptomi, ki vključujejo dehidracijo, hipotenzijo ali odpoved ledvic.

Izjeme pri prilagajanju odmerka (pri katerih je treba odmerke prilagoditi samo pri enem od obeh zdravil) za izbrane neželene učinke

Uveitis

V primeru uveitisa prilagajanje odmerka ni potrebno, dokler je očesno vnetje mogoče obvladati z učinkovitimi lokalnimi zdravili. Če se uveitis ne odziva na lokalna očesna zdravila, je treba zdravljenje z dabrafenibom prekiniti, dokler očesno vnetje ni odpravljeno, nato pa dabrafenib ponovno uvesti v odmerku, ki je nižji za eno odmerno raven. Odmerka trametiniba ni treba prilagajati, kadar se jemlje v kombinaciji z dabrafenibom (glejte poglavje 4.4).

Nekožni malignomi z mutacijo RAS

Pri bolnikih z nekožnim malignomom z mutacijo RAS je treba pred odločitvijo za nadaljevanje zdravljenja z dabrafenibom pretehtati koristi in tveganja takega zdravljenja. Odmerka trametiniba ni treba prilagajati, kadar se jemlje v kombinaciji z dabrafenibom (glejte poglavje 4.4).

Znižanje iztisnega deleža levega prekata (LVEF)/disfunkcija levega prekata

Če pride do absolutnega zmanjšanja LVEF za >10 % v primerjavi z izhodiščem, iztisni delež pa je pod spodnjo normalno mejo v ustanovi, za prilagajanje odmerka trametiniba glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za trametinib v prašku za peroralno raztopino (poglavje 4.2). Odmerka dabrafeniba ni treba prilagajati, kadar se jemlje v kombinaciji s trametinibom (glejte poglavje 4.4).

Zapora mrežnične vene (RVO) in odstop mrežničnega pigmentnega epitelija (RPED)

Če se bolniku kadarkoli med zdravljenjem s kombinacijo dabrafeniba in trametiniba pojavijo novonastale motnje vida, na primer poslabšanje centralnega vida, zamegljen vid ali izguba vida, za prilagajanje odmerka trametiniba glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za trametinib v prašku za peroralno raztopino (poglavje 4.2). Kadar gre za potrjene primere zapore mrežnične vene ali odstopa mrežničnega pigmentnega epitelija, odmerka dabrafeniba ni treba prilagajati, če ga bolnik jemlje v kombinaciji s trametinibom.

Intersticijska bolezen pljuč (IBP)/pnevmonitis

Pri bolnikih, ki jemljejo dabrafenib v kombinaciji s trametinibom in pri katerih obstaja sum na IBP ali pnevmonitis, za navodila o prilagoditvi odmerka glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za trametinib v prašku za peroralno raztopino (poglavje 4.2). To velja tudi za bolnike z novonastalimi ali napredujočimi pljučnimi simptomi ali izvidi, vključno s kašljem, dispnejo, hipoksijo, plevralnim izlivom ali infiltrati, dokler niso opravljene klinične preiskave. V primeru intersticijske bolezni pljuč ali pnevmonitisa odmerka dabrafeniba ni treba prilagajati, če ga bolnik jemlje v kombinaciji s trametinibom.

Posebne skupine bolnikov

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago okvaro jeter odmerka ni treba prilagoditi. Kliničnih podatkov za bolnike z zmerno do hudo okvaro jeter ni in morebitne potrebe po prilagoditvi odmerka ni mogoče opredeliti (glejte poglavje 5.2). Presnova v jetrih in izločanje v žolču sta glavni poti izločanja dabrafeniba in njegovih presnovkov, zato je lahko izpostavljenost zdravilu večja pri bolnikih z zmerno do hudo okvaro jeter. Pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro jeter je treba dabrafenib uporabljati previdno.

Okvara ledvic

Bolnikom z blago ali zmerno okvaro ledvic odmerka ni treba prilagoditi. Kliničnih podatkov za bolnike s hudo okvaro ledvic ni in morebitne potrebe po prilagoditvi odmerka ni mogoče opredeliti (glejte poglavje 5.2). Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic je treba dabrafenib uporabljati previdno.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravljenja s kombinacijo dabrafeniba in trametiniba pri otrocih, starih manj kot 1 leto, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo. Študije pri mladih živalih so pokazale učinke dabrafeniba, ki jih pri odraslih živalih niso opazili (glejte poglavje 5.3). Zaenkrat je na voljo le malo varnostnih podatkov iz dolgotrajnejših študij uporabe pri pediatričnih bolnikih.

Način uporabe

Zdravilo Finlee je namenjeno peroralni uporabi.

Zdravilo Finlee je treba jemati brez hrane in sicer najmanj eno uro pred jedjo ali najmanj dve uri po obroku (glejte poglavje 5.2). Če bolnik ne prenaša teškega stanja, se ga sme po potrebi nahraniti z dojenjem in/ali mlečno formulo.

Priporočljivo je, da bolnik odmerek zdravila Finlee vzame vsak dan ob približno istem času, presledek med odmerkoma pa naj bo približno 12 ur. Odmerek trametiniba enkrat na dan je treba vzeti vsak dan ob istem času skupaj z bodisi jutranjim ali večernim odmerkom zdravila Finlee.

Če bolnik ne more požirati in ima vstavljen nazogastrično sondo, je suspenzijo tablet zdravila Finlee mogoče aplicirati po sondi.

Navodila za pripravo in apliciranje so navedena v poglavju 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Disperzibilne tablete Finlee so namenjene uporabi v kombinaciji s trametinibom v obliki praška za peroralno raztopino, saj je na voljo le malo podatkov o učinkovitosti uporabe dabrafeniba v monoterapiji oziroma trametiniba v monoterapiji pri gliomu s pozitivnim statusom mutacije BRAF V600. Pred začetkom zdravljenja je treba pregledati povzetek glavnih značilnosti zdravila za trametinib v prašku za peroralno raztopino. Za dodatne informacije o posebnih opozorilih in previdnostnih ukrepih pri zdravljenju s trametinibom glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za trametinib v prašku za peroralno raztopino.

Testiranje na mutacijo BRAF V600E

Učinkovitost in varnost dabrafeniba nista ugotovljeni pri bolnikih z gliomom z divjim tipom BRAF. Dabrafeniba se pri bolnikih z gliomom z divjim tipom BRAF ne sme uporabljati (glejte poglavje 5.1).

Novi malignomi

Pri uporabi dabrafeniba v kombinaciji s trametinibom lahko pride do razvoja novih malignomov, tako kožnih kot nekožnih.

Kožni malignomi

Pri odraslih bolnikih, zdravljenih z dabrafenibom v kombinaciji s trametinibom, so opažali primere kožnih malignomov, kot sta ploščatocelični karcinom kože, kar vključuje keratoakantom, in nov primarni melanom (glejte poglavje 4.8). Pred uvedbo zdravljenja z dabrafenibom je priporočljivo opraviti pregled kože ter pregled ponavljati vsak mesec med zdravljenjem in še do šest mesecev po zdravljenju. Spremljanje bolnika se mora nadaljevati še 6 mesecev po prenehanju zdravljenja z dabrafenibom ali do uvedbe drugega antineoplastičnega zdravljenja.

Sumljive kožne spremembe je treba zdraviti z dermatološko ekscizijo, spreminjanje odmerka pa zaradi njih ni potrebno. Bolnikom je treba naročiti, naj nemudoma obvestijo zdravnika, če se jim pojavi kakšna nova kožna sprememba.

Nekožni malignomi

V celicah z divjim tipom BRAF in mutacijo RAS, izpostavljenih zaviralcem BRAF, so poskusi *in vitro* pokazali paradokсно aktivacijo z mitogenom aktivirane protein-kinazne (MAP-kinaza) signalizacije. To lahko poveča tveganje za nekožne malignome med izpostavljenostjo dabrafenibu (glejte poglavje 4.8), kadar so prisotne mutacije RAS. V kliničnih študijah z odraslimi bolniki so bili opisani malignomi povezani z RAS, in sicer tako z drugim zaviralcem BRAF (kronična mielomonocitna levkemija in nekožni ploščatocelični karcinom glave in vratu), kot z dabrafenibom v monoterapiji (adenokarcinom pankreasa, adenokarcinom žolčnih vodov) in dabrafenibom v kombinaciji s trametinibom (kolorektalni rak, rak pankreasa).

Pred uvedbo dabrafeniba bolnikom s predhodno ali trenutno prisotnim malignomom, ki je povezan z mutacijo RAS, je treba skrbno pretehtati koristi in tveganja takega zdravljenja. Pri bolnikih je treba opraviti presejalni pregled za odkrivanje že prisotnih prikritih malignomov.

Spremljanje glede nekožnih sekundarnih/ponovnih malignomov se mora nadaljevati še do 6 mesecev po prenehanju zdravljenja z dabrafenibom ali do uvedbe drugega antineoplastičnega zdravljenja. Nenormalne izsledke je treba obravnavati v skladu s klinično prakso.

Krvavitve

Pri odraslih in pediatričnih bolnikih, ki so jemali dabrafenib v kombinaciji s trametinibom, so poročali o krvavitvah (glejte poglavje 4.8). Pri odraslih bolnikih, ki so jemali dabrafenib v kombinaciji s trametinibom, je prišlo tudi do večjih krvavitvev in krvavitvev, zaradi katerih so bolniki umrli. Možnost za takšne dogodke pri bolnikih z majhnim številom trombocitov ($<75\ 000/\text{mm}^3$) ni ugotovljena, ker so bili takšni bolniki izključeni iz kliničnih študij. Tveganje za krvavitve se lahko poveča v primeru sočasne uporabe antiagregacijskih ali antikoagulantnih zdravil. Če pride do krvavitve, je treba bolnika zdraviti v skladu s kliničnimi indikacijami.

Okvara vida

Pri pediatričnih bolnikih, ki so prejeli dabrafenib v kombinaciji s trametinibom, so opisovali oftalmološke reakcije, vključno z uveitisom in iridociklitisom (glejte poglavje 4.8), v nekaterih primerih z nastopom po več mesecih. V kliničnih študijah so pri odraslih bolnikih, ki so jemali dabrafenib, opisovali oftalmološke reakcije, vključno z uveitisom, iridociklitisom in iritisom. Bolnike je treba med zdravljenjem redno spremljati glede znakov in simptomov s strani vida (npr. sprememb vida, fotofobije in bolečin v očesu).

Prilagajanje odmerka ni potrebno, dokler je očno vnetje mogoče obvladati z učinkovitimi lokalnimi zdravili. Če se uveitis ne odziva na lokalna očesna zdravila, je treba zdravljenje z dabrafenibom prekiniti, dokler očno vnetje ni odpravljeno, nato pa dabrafenib ponovno uvesti v odmerku, ki je za eno odmerno raven nižji. Pri diagnozi uveitisa odmerka trametiniba ni treba spreminjati, če ga bolnik jemlje v kombinaciji z dabrafenibom.

Pri zdravljenju z dabrafenibom v kombinaciji s trametinibom lahko pride do odstopa mrežničnega pigmentnega epitelija (RPED) ali zapore mrežnične vene (RVO). Glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za trametinib v prašku za peroralno raztopino (poglavje 4.4).

Pri diagnozi RVO ali RPED odmerka dabrafeniba ni treba spreminjati, če ga bolnik jemlje v kombinaciji s trametinibom.

Zvišana telesna temperatura

V kliničnih študijah z dabrafenibom pri odraslih in pediatričnih bolnikih so poročali o zvišanju telesne temperature (glejte poglavje 4.8). Resne neinfekcijske febrilne pojave so opredelili kot zvišano telesno temperaturo s hudo mrzlico, dehidracijo, hipotenzijo in/ali akutno ledvično insuficienco predledvičnega izvora pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic ob izhodišču. Pri pediatričnih bolnikih, ki so prejeli dabrafenib v kombinaciji s trametinibom, je bila mediana časa do prvega pojava zvišane telesne temperature 1,3 meseca. Pri odraslih bolnikih z inoperabilnim ali metastatskim melanomom, ki so prejeli dabrafenib v kombinaciji s trametinibom in pri katerih je prišlo do zvišane telesne temperature, je v približno polovici primerov do prvega pojava zvišanja telesne temperature prišlo v prvem mesecu zdravljenja, pri približno eni tretjini bolnikov pa je prišlo do 3 ali več tovrstnih dogodkov. Bolniki z resnimi neinfekcijskimi febrilnimi pojavi so se dobro odzvali na prekinitve uporabe in/ali znižanje odmerka ter podporno oskrbo.

Zdravljenje z dabrafenibom in trametinibom je treba prekiniti, če ima bolnik telesno temperaturo ≥ 38 °C (glejte poglavje 5.1). V primeru ponovitve se zdravljenje lahko prekine že ob prvem pojavu zvišane telesne temperature. Bolniku je treba uvesti zdravljenje z antipiretiki, kot sta ibuprofen ali paracetamol. V primerih, ko antipiretiki ne zadoščajo, je treba razmisliti o uporabi peroralnih kortikosteroidov. Bolnike je treba pregledati glede znakov in simptomov okužbe. Ko se telesna temperatura normalizira, se lahko zdravljenje ponovno uvede. Če zvišano telesno temperaturo spremljajo drugi hudi znaki ali simptomi, se lahko, ko se telesna temperatura normalizira, zdravljenje ponovno uvede v odmerku, ki je nižji za eno odmerno raven in kot je klinično primerno (glejte poglavje 4.2).

Zmanjšanje iztisnega deleža levega prekata (LVEF)/disfunkcija levega prekata

Poročali so, da dabrafenib v kombinaciji s trametinibom zmanjša LVEF tako pri odraslih kot pri pediatričnih bolnikih (glejte poglavje 4.8). V kliničnih študijah pri pediatričnih bolnikih je bila mediana časa do prvega pojava zmanjšanja LVEF približno en mesec. V kliničnih študijah pri odraslih bolnikih je bila mediana časa do prvega pojava disfunkcije levega prekata, srčnega popuščanja in zmanjšanja LVEF od 2 do 5 mesecev.

Pri bolnikih, ki so prejeli dabrafenib v kombinaciji s trametinibom, so v posameznih primerih poročali o akutni hudi disfunkciji levega prekata zaradi miokarditisa. Po prekinitvi zdravljenja so bolniki povsem okrevali. Zdravniki naj bodo pozorni na možnost miokarditisa pri bolnikih, pri katerih se znaki ali simptomi težav s srcem pojavijo na novo oziroma se poslabšajo. Za več informacij glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za trametinib v prašku za peroralno raztopino (poglavje 4.4). Odmerka dabrafeniba ni treba spreminjati, če ga bolnik jemlje v kombinaciji s trametinibom.

Odpoved ledvic

Odpoved ledvic so ugotovili pri ≤ 1 % odraslih bolnikov, ki so prejeli dabrafenib v kombinaciji s trametinibom. Opaženi primeri pri odraslih bolnikih so bili na splošno povezani z zvišano telesno temperaturo in dehidracijo ter so se dobro odzvali na prekinitve odmerjanja in splošne podporne ukrepe. Pri odraslih bolnikih so poročali tudi o granulomatoznem nefritisu. Bolnikom je treba med zdravljenjem rutinsko določati vrednost kreatinina v serumu. Če se vrednost kreatinina zviša, je morda treba začasno prekiniti zdravljenje, če je to klinično primerno. Uporabe dabrafeniba niso preučili pri bolnikih z insuficienco ledvic (opredeljeno z vrednostjo kreatinina, ki presega 1,5-kratnik zgornje meje normalnih vrednosti), zato ga je treba v takšnih okoliščinah uporabljati previdno (glejte poglavje 5.2).

Jetni dogodki

V kliničnih študijah pri odraslih in pediatričnih bolnikih z dabrafenibom v kombinaciji s trametinibom so poročali o jetrnih neželenih učinkih (glejte poglavje 4.8). Bolnikom je prvih 6 mesecev po začetku zdravljenja delovanje jeter priporočljivo spremljati na štiri tedne. Spremljanje delovanja jeter se lahko nadaljuje, kot je klinično indicirano.

Spremembe krvnega tlaka

Pri bolnikih v kliničnih študijah z dabrafenibom v kombinaciji s trametinibom so poročali tako o hipertenziji kot o hipotenziji (glejte poglavje 4.8). Krvni tlak je treba izmeriti ob izhodišču in ga spremljati med zdravljenjem, hipertenzijo pa je treba obvladovati s standardnim zdravljenjem, kot je ustrezno.

Intersticijska bolezen pljuč (IBP)/pnevmonitis

V kliničnih študijah z dabrafenibom v kombinaciji s trametinibom pri odraslih bolnikih so poročali o primerih pnevmonitisa in IBP. Za več informacij glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za trametinib v prašku za peroralno raztopino.

Izpuščaji

V kliničnih študijah so pri uporabi dabrafeniba v kombinaciji s trametinibom izpuščaji opažali pri približno 47 % pediatričnih bolnikov (glejte poglavje 4.8). Večina teh primerov je bila 1. ali 2. stopnje in niso zahtevali prekinitve uporabe ali znižanja odmerka.

Hude kožne neželene reakcije

Pri odraslih bolnikih so v času zdravljenja s kombinacijo dabrafeniba in trametiniba poročali o pojavljanju primerov hudih kožnih neželenih reakcij (SCARs - severe cutaneous adverse reactions), med drugim o Stevens-Johnsonovem sindromu in reakciji na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS - drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms), ki so lahko življenjsko nevarni oziroma smrtni. Pred uvedbo zdravljenja je treba bolnike opozoriti na znake in simptome kožnih reakcij in jih skrbno spremljati. Če se pojavijo znaki in simptomi, ki lahko pomenijo, da gre za hudo kožno neželjeno reakcijo, mora bolnik prekiniti zdravljenje.

Rabdomioliza

Pri odraslih bolnikih, ki so prejeli dabrafenib v kombinaciji s trametinibom, so poročali o rabdomiolizi. V primeru znakov ali simptomov rabdomiolize je potrebno ustrezno klinično ovrednotenje in zdravljenje, kot je indicirano. Za več informacij glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za trametinib v prašku za peroralno raztopino.

Pankreatitis

Pri odraslih in pediatričnih bolnikih, ki so prejeli dabrafenib v kombinaciji s trametinibom v kliničnih študijah, so poročali o pankreatitisu (glejte poglavje 4.8). Nepojasnjene bolečine v trebuhu je treba nemudoma raziskati, vključno z meritvijo amilaze in lipaze v serumu. Ob ponovnem začetku zdravljenja po pankreatitisu je treba bolnike skrbno spremljati.

Globoka venska tromboza (GVT)/pljučna embolija (PE)

Pri bolnikih lahko pride do pljučne embolije ali globoke venske tromboze. Če se pri bolniku pojavijo znaki pljučne embolije ali globoke venske tromboze, kot so zadihanost, bolečine v prsnem košu ali zatekanje rok ali nog, mora takoj poiskati zdravniško pomoč. Če gre za življenjsko nevarno pljučno embolijo, je treba bolniku dokončno ukiniti zdravljenje.

Bolezni prebavil

Pri pediatričnih bolnikih, ki so prejeli dabrafenib v kombinaciji s trametinibom, so poročali o kolitisu in enterokolitisu (glejte poglavje 4.8). Pri odraslih bolnikih, ki so prejeli dabrafenib v kombinaciji s trametinibom, so poročali o kolitisu in perforaciji prebavil, vključno s primeri, ki so se končali s smrtjo. Za več informacij glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za trametinib v prašku za peroralno raztopino.

Sarkoidoza

Pri odraslih bolnikih, zdravljenih z dabrafenibom v kombinaciji s trametinibom, so poročali o primerih sarkoidoze, ki je večinoma zajemala kožo, pljuča, oči in bezgavke. V večini primerov se je zdravljenje z dabrafenibom in trametinibom nadaljevalo. Ob diagnozi sarkoidoze je treba razmisliti o ustreznem zdravljenju.

Ženske v rodni dobi/plodnost pri moških

Ženskam v rodni dobi je treba pred začetkom zdravljenja zagotoviti ustrezno svetovanje o učinkovitih metodah kontracepcije. Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem in še 2 tedna po prenehanju zdravljenja z dabrafenibom in 16 tednov po prenehanju zdravljenja s trametinibom. Moške bolnike, ki jemljejo dabrafenib v kombinaciji s trametinibom, je treba seznaniti z možnim tveganjem za motnje spermatogeneze, ki so lahko ireverzibilne (glejte poglavje 4.6).

Hemofagocitna limfohistiocitoza

V obdobju trženja zdravila so pri odraslih bolnikih, zdravljenih z dabrafenibom v kombinaciji s trametinibom, opazili hemofagocitno limfohistiocitozo (HLH). Pri uporabi dabrafeniba v kombinaciji s trametinibom je potrebna previdnost. Če je hemofagocitna limfohistiocitoza potrjena, je treba zdravljenje z dabrafenibom in trametinibom prekiniti in uvesti zdravljenje HLH.

Vpliv drugih zdravil na dabrafenib

Dabrafenib je substrat CYP2C8 in CYP3A4. Če je mogoče, se je treba izogniti uporabi močnih induktorjev teh encimov, ker lahko zmanjšajo učinkovitost dabrafeniba (glejte poglavje 4.5).

Vpliv dabrafeniba na druga zdravila

Dabrafenib inducira presnovne encime. To lahko povzroči izgubo učinkovitosti številnih pogosto uporabljenih zdravil (glejte primere v poglavju 4.5). Ob uvedbi zdravljenja z dabrafenibom je zato nujno opraviti pregled uporabljenih zdravil. Sočasni uporabi dabrafeniba in zdravil, ki so občutljivi substrati določenih presnovnih encimov ali prenašalcev (glejte poglavje 4.5), se je treba na splošno izogniti, če ni možnosti za spremljanje učinkovitosti in prilagoditev odmerka.

Sočasna uporaba dabrafeniba in varfarina zmanjša izpostavljenost varfarinu. Potrebna je previdnost. Med sočasno uporabo dabrafeniba in varfarina ter v primeru prekinitve dabrafeniba (glejte poglavje 4.5) je priporočljivo dodatno spremljanje mednarodnega normaliziranega razmerja (INR-*International Normalised Ratio*).

Sočasna uporaba dabrafeniba in digoksina lahko zmanjša izpostavljenost digoksinu. Potrebna je previdnost. Med sočasno uporabo digoksina (ki je substrat prenašalca) in dabrafeniba ter v primeru prekinitve dabrafeniba je priporočljivo dodatno spremljanje koncentracije digoksina (glejte poglavje 4.5).

Pomožne snovi

Kalij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (39 mg) kalija na največji dnevni odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez kalija'.

Benzilalkohol

To zdravilo vsebuje <0,00078 mg benzilalkohola v eni disperzibilni tableti.

Benzilalkohol lahko povzroči alergijske reakcije.

Bolnike, ki so stari manj kot 3 leta, je treba spremljati glede respiratornih simptomov.

Nosečnice in bolnice, ki lahko zanosijo, je treba opozoriti na možno tveganje za plod zaradi benzilalkohola kot pomožne snovi, ki se v telesu lahko postopno kopiči in povzroča metabolično acidozo.

Pri uporabi dabrafeniba v disperzibilnih tabletah je potrebna previdnost pri bolnikih z okvaro jeter ali ledvic, ker se benzilalkohol v telesu lahko postopno kopiči in povzroča metabolično acidozo.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

Vpliv drugih zdravil na dabrafenib

Dabrafenib je substrat presnovnih encimov CYP2C8 in CYP3A4, aktivna presnovka hidroksidabrafenib in dezmetildabrafenib pa sta substrata CYP3A4. Zato je verjetno, da zdravila, ki močno zavirajo ali inducirajo CYP2C8 ali CYP3A4, povečajo oziroma zmanjšajo koncentracijo dabrafeniba. Če je mogoče, je treba med uporabo dabrafeniba uporabiti druga zdravila. Pri sočasni uporabi dabrafeniba z močnimi zaviralci (npr. ketokonazolom, gemfibrozilom, nefazodonom, klaritromicinom, ritonavirjem, sakvinavirjem, telitromicinom, itrakonazolom, vorikonazolom, posakonazolom, atazanavirjem) je potrebna previdnost. Izogibati pa se je treba sočasni uporabi dabrafeniba z močnimi induktorji (npr. rifampicinom, fenitoinom, karbamazepinom, fenobarbitalom ali šentjanževko (*Hypericum perforatum*)) CYP2C8 ali CYP3A4.

Uporaba ketokonazola (zaviralec CYP3A4) v odmerku 400 mg enkrat dnevno skupaj z dabrafenibom v odmerku 75 mg dvakrat dnevno je povzročila 71 % povečanje AUC dabrafeniba in 33 % povečanje C_{max} dabrafeniba v primerjavi z uporabo samega dabrafeniba. Pri sočasni uporabi se je povečala AUC hidroksidabrafeniba za 82 % in AUC dezmetildabrafeniba za 68 %. AUC karboksidabrafeniba se je zmanjšala za 16 %.

Uporaba gemfibrozila (zaviralec CYP2C8) v odmerku 600 mg dvakrat dnevno skupaj z dabrafenibom v odmerku 75 mg dvakrat dnevno je povzročila 47 % povečanje AUC dabrafeniba, vendar ni povzročila spremembe C_{max} dabrafeniba v primerjavi z uporabo samega dabrafeniba. Gemfibrozil ni imel klinično pomembnega vpliva na sistemsko izpostavljenost metabolitom dabrafeniba (≤ 13 %).

Uporaba rifampicina (induktorja CYP3A4/CYP2C8) v odmerku 600 mg enkrat dnevno z dabrafenibom v odmerku 150 mg dvakrat dnevno je povzročila zmanjšanje C_{max} (27 %) in AUC (34 %) dabrafeniba pri ponavljajočih odmerkih. Pomembnejših sprememb AUC hidroksidabrafeniba niso opazili. Povečal pa se je AUC karboksidabrafeniba in sicer za 73 % in zmanjšal AUC dezmetildabrafeniba za 30 %.

Sočasna uporaba ponavljajočih odmerkov dabrafeniba 150 mg dvakrat dnevno in učinkovine rabeprazol, ki zvišuje pH, v odmerku 40 mg enkrat dnevno, je povzročila 3 % povečanje AUC in 12 % zmanjšanje C_{max} dabrafeniba. Te spremembe AUC in C_{max} dabrafeniba ne veljajo za klinično pomembne. Ne pričakuje se, da bi zdravila, ki spreminjajo pH zgornjega gastrointestinalnega trakta (npr. zaviralci protonske črpalke, antagonisti histaminskih receptorjev H_2 , antacidi), zmanjšala biološko uporabnost dabrafeniba.

Vpliv dabrafeniba na druga zdravila

Dabrafenib je induktor encimov in poveča sintezo encimov, ki presnavljajo zdravila, med njimi CYP3A4, CYP2C in CYP2B6, in lahko poveča sintezo prenašalcev. Posledica je manjša plazemska koncentracija zdravil, ki se presnavljajo s temi encimi; prizadeta so lahko tudi nekatera zdravila, ki se vežejo na prenašalce. Znižanje plazemske koncentracije lahko povzroči izgubo ali zmanjšanje kliničnega učinka teh zdravil. Obstaja tudi tveganje za večje nastajanje aktivnih presnovkov teh zdravil. Med encimi, ki so lahko inducirani, so CYP3A v jetrih in črevesu, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 in UGT-ji (encimi, ki konjugirajo glukuronide). Induciran je lahko tudi transportni protein P-gp, pa tudi drugi prenašalci, npr. MRP 2. Glede na opažanja v klinični študiji z rosuvastatinom indukcija OATP1B1/1B3 in BCRP ni verjetna.

In vitro je dabrafenib povzročil od odmerka odvisen porast CYP2B6 in CYP3A4. V klinični študiji medsebojnega delovanja zdravil se je med uporabo ponavljajočih se odmerkov dabrafeniba C_{max} peroralnega midazolama (substrata CYP3A4) zmanjšala za 47 % in AUC za 65 %.

Uporaba dabrafeniba skupaj z varfarinom je povzročila zmanjšanje AUC S-varfarina za 37 % in R-varfarina za 33 % v primerjavi z uporabo samega varfarina. C_{max} S-varfarina se je povečala za 18 % in R-varfarina za 19 %.

Pričakovati je mogoče medsebojna delovanja s številnimi zdravili, ki se izločajo s presnavljanjem ali aktivnim transportom. Če je njihov terapevtski učinek za bolnika zelo pomemben in če odmerka ni mogoče zlahka prilagoditi glede na kontrolo učinkovitosti ali koncentracije v plazmi, se je tem zdravilom treba izogniti ali jih je treba uporabljati previdno. Tveganje za okvaro jeter po uporabi paracetamola je domnevno večje pri bolnikih, ki sočasno prejemajo induktorje encimov.

Pričakovati je, da to zadeva številna zdravila, a velikost medsebojnega delovanja se razlikuje. To lahko velja za, vendar ni omejeno na, spodaj našteje skupine zdravil:

- analgetiki (npr. fentanil, metadon)
- antibiotiki (npr. klaritromicin, doksiciklin)
- zdravila proti raku (npr. kabazitaksel)
- antikoagulansi (npr. acenokumarol, varfarin, glejte poglavje 4.4)
- antiepileptiki (npr. karbamazepin, fenitoin, primidon, valprojska kislina)
- antipsihotiki (npr. haloperidol)
- zaviralci kalcijevih kanalčkov (npr. diltiazem, felodipin, nikardipin, nifedipin, verapamil)
- srčni glikozidi (npr. digoksin, glejte poglavje 4.4)
- kortikosteroidi (npr. deksametazon, metilprednizolon)
- protivirusna zdravila proti HIV (npr. amprenavir, atazanavir, darunavir, delavirdin, efavirenz, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, sakvinavir, tipranavir)
- hormonski kontraceptivi (glejte poglavje 4.6)
- hipnotiki (npr. diazepam, midazolam, zolpidem)
- imunosupresivi (npr. ciklosporin, takrolimus, sirolimus)
- statini, ki se presnavljajo s CYP3A4 (npr. atorvastatin, simvastatin)

Pojav indukcije je verjeten po 3 dneh ponavljajočega se odmerjanja dabrafeniba. Po prenehanju uporabe dabrafeniba indukcija mine postopoma. Koncentracije občutljivih CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 in CYP2C19, UDP glukuronozil-transferaze (UGT) in substratov prenašalcev (npr. P-gp ali MRP-2) se lahko povečajo in bolnike je treba spremljati glede toksičnih učinkov; potrebna je lahko prilagoditev odmerkov teh zdravil.

In vitro je dabrafenib na mehanizmu temelječ zaviralec CYP3A4. Zato se lahko v prvih nekaj dneh zdravljenja pojavi prehodno zavrtje CYP3A4.

Vplivi dabrafeniba na transportne sisteme snovi

Dabrafenib *in vitro* zavira humani polipeptidni prenašalec organskih anionov (OATP – *organic anion transporting polypeptide*) 1B1 (OATP1B1), OATP1B3 in BCRP. Pri sočasni uporabi enkratnega odmerka rosuvastatina (substrata OATP1B1, OATP1B3 in BCRP) s ponavljajočimi odmerki dabrafeniba se je C_{\max} rosuvastatina povečala za 2,6-krat, medtem ko se je AUC spremenila le minimalno (7% povečanje). Povečanje vrednosti C_{\max} rosuvastatina verjetno ni klinično pomembno.

Za navodila glede interakcij zdravil s trametinibom glejte poglavji 4.4 in 4.5 v povzetku glavnih značilnosti zdravila za trametinib v prašku za peroralno raztopino.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri ženskah

Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem in še 2 tedna po prenehanju zdravljenja z dabrafenibom in 16 tednov po prenehanju zdravljenja s trametinibom.

Dabrafenib lahko zmanjša učinkovitost peroralnih oziroma katerihkoli sistemskih hormonskih kontraceptivov, zato je treba uporabiti drug učinkovit način kontracepcije, kot je pregradna metoda (glejte poglavje 4.5).

Nosečnost

Podatkov o uporabi dabrafeniba pri nosečnicah ni. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja in embriofetalno razvojno toksičnost, vključno s teratogenimi učinki (glejte poglavje 5.3). Dabrafeniba se ne sme dajati nosečnicam, razen če možna korist za mater odtehta možno tveganje za plod. Če bolnica med zdravljenjem z dabrafenibom zanosi, jo je treba seznaniti z možnimi nevarnostmi za plod. Za več informacij glejte tudi povzetek glavnih značilnosti zdravila za trametinib v prašku za peroralno raztopino (poglavje 4.6).

Dojenje

Ni znano, ali se dabrafenib pri človeku izloča v materinem mleku. Tveganja za dojenega otroka ni mogoče izključiti. Odločiti se je treba bodisi za prenehanje dojenja bodisi za prenehanje zdravljenja z dabrafenibom, upoštevaje koristi dojenja za otroka in koristi zdravljenja za žensko.

Plodnost

Podatkov glede zdravljenja z dabrafenibom v kombinaciji s trametinibom pri človeku ni. Dabrafenib lahko prizadene plodnost moških in žensk, pri živalih so namreč ugotovili učinke na reproduktivne organe samcev in samic (glejte poglavje 5.3). Moške bolnike, ki jemljejo dabrafenib v kombinaciji s trametinibom, je treba seznaniti z možnim tveganjem za motnje spermatogeneze, ki so lahko ireverzibilne. Za več informacij glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za trametinib v prašku za peroralno raztopino.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Dabrafenib ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Pri ocenjevanju bolnikove zmožnosti za izvajanje opravil, ki zahtevajo presojo in motorične ali kognitivne sposobnosti, je treba upoštevati njegovo klinično stanje in profil neželenih učinkov dabrafeniba. Bolnika je treba seznaniti z možnostjo za utrujenost, omotico ali težave z očmi, ki lahko vplivajo na takšne dejavnosti.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnih značilnosti

V kliničnih študijah s pediatričnimi bolniki, ki so prejeli dabrafenib v kombinaciji s trametinibom, so bili najpogostejši naslednji neželeni učinki (o katerih so poročali s pogostnostjo $\geq 20\%$): zvišana telesna temperatura (65 %), izpuščaj (47 %), glavobol (40 %), bruhanje (38 %), utrujenost (35 %), suha koža (34 %), diareja (31 %), krvavitev (30 %), navzea (26 %), akneiformni dermatitis (26 %), nevtropenija (25 %), bolečine v trebuhu (23 %) in kašelj (22 %). Hudi (3. ali 4. stopnje) neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali, so bili: nevtropenija (15 %), zvišana telesna temperatura (9 %), zvišana vrednost aminotransferaz (6 %) in povečanje telesne mase (5 %). Zaenkrat je na voljo le malo dolgoročnih podatkov o vplivu na rast in dozorevanje skeleta pri pediatričnih bolnikih (glejte poglavje 5.3).

Varnostni profil pri pediatričnih bolnikih se je v veliki meri ujema z varnostnim profilom, ki so ga prej opazili pri odraslih bolnikih. O naslednjih dodatnih neželenih učinkih so zaenkrat poročali samo pri odraslih bolnikih, ki so jemali dabrafenib v kapsulah in trametinib v tabletah: ploščatocelični karcinom kože, seboroična keratoza, limfedem, suha usta, aktinična keratoza, fotosenzitivnost, odpoved ledvic (pogosti), melanom, akrohordon, sarkoidoza, hiorietinopatija, pnevmonitis, akutna odpoved ledvic, nefritis, srčno popuščanje, disfunkcija levega prekata, intersticijska bolezen pljuč, rabdomioliza (občasni), perforacija prebavil, hemofagocitna limfocitocitoza (redki), miokarditis, Stevens-Johnsonov sindrom, reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (pogostnost neznana).

Seznam neželenih učinkov

Varnost uporabe dabrafeniba v kombinaciji s trametinibom so ocenjevali na osnovi kompleta združenih podatkov za vrednotenje varnosti skupno 171 pediatričnih bolnikov iz dveh študij pri bolnikih z napredovalimi solidnimi tumorji z mutacijo BRAF V600. Ob vključitvi so bili štirje (2,3 %) bolniki stari od 1 do <2 leti, 39 (22,8 %) bolnikov je bilo starih od 2 do <6 let, 54 (31,6 %) bolnikov je bilo starih od 6 do <12 let in 74 (43,3 %) bolnikov je bilo starih od 12 do <18 let. Povprečno trajanje zdravljenja je bilo 80 tednov.

Neželeni učinki pri pediatričnih bolnikih v združeni skupini za vrednotenje varnosti (preglednica 4) so spodaj navedeni glede na organski sistem po MedDRA klasifikaciji in so razvrščeni po pogostnosti po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\,000$) in neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 4 Neželeni učinki, o katerih so poročali pri pediatričnih bolnikih v združeni skupini za vrednotenje varnosti uporabe dabrafeniba v kombinaciji s trametinibom (n=171)

Infekcijske in parazitske bolezni	
zelo pogosti	paronihija
pogosti	okužba sečil, celulitis, nazofaringitis* ¹
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)	
pogosti	kožni papilom
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	
zelo pogosti	nevtropenija* ² , anemija, levkopenija*
pogosti	trombocitopenija*
Bolezni imunskega sistema	
pogosti	preobčutljivost
Presnovne in prehranske motnje	
pogosti	dehidracija, zmanjšan apetit
Bolezni živčevja	
zelo pogosti	glavobol, omotica* ³

Očesne bolezni	
pogosti	zamegljen vid, okvara vida, uveitis* ⁴
občasni	odstop mrežnice, periorbitalni edem
Srčne bolezni	
pogosti	zmanjšanje iztisnega deleža, bradikardija*
Zilne bolezni	
zelo pogosti	krvavitev* ⁵
pogosti	hipertenzija, hipotenzija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
zelo pogosti	kašelj*
pogosti	dispneja
Bolezni prebavil	
zelo pogosti	bolečine v trebuhu*, obstipacija, diareja, navzea, bruhanje
pogosti	pankreatitis, stomatitis
občasni	kolitis*
Bolezni kože in podkožja	
zelo pogosti	akneiformni dermatitis* ⁶ , suha koža* ⁷ , srbenje, izpuščaj* ⁸ , eritem
pogosti	generaliziran eksfoliativni dermatitis* ⁹ , alopecija, sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezijske, folikulitis, kožne spremembe, panikulitis, hiperkeratoza
občasni	fisure na koži, nočno znojenje, prekomerno znojenje
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
zelo pogosti	artralgija, bolečine v okončini
pogosti	mialgija*, mišični spazmi* ¹⁰
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
zelo pogosti	zvišana telesna temperatura*, utrujenost* ¹¹ , povečanje telesne mase
pogosti	vnetje sluznice, edem obraza*, mrazenje, periferni edemi, gripi podobna bolezen
Preiskave	
zelo pogosti	zvišane vrednosti aminotransferaz* ¹²
pogosti	hiponatriemija, hipofosfatemija, hiperglikemija, zvišana vrednost alkalne fosfataze v krvi, zvišana vrednost gama-glutamilttransferaze, zvišana vrednost kreatin kinaze v krvi
* Oznaka za skupni izraz za dva ali več prednostnih izrazov po klasifikaciji MedDRA, ki veljajo za klinično podobna stanja.	
1	nazofaringitis vključuje faringitis
2	nevtropenija vključuje znižano število nevtrofilcev in febrilno nevtropenijo
3	omotica vključuje vrtoglavico
4	uveitis vključuje iridociklitis
5	krvavitev vključuje krvavitev iz nosu, hematurijo, kontuzijo, hematoma, zvišano vrednost mednarodnega normaliziranega razmerja, analno krvavitev, krvavitev iz vstopnega mesta katetra, možgansko krvavitev, ekhimoza, epiduralni hematoma, gastrointestinalno krvavitev, hematohezijsko, petehije, krvavitev po posegu, rektalno krvavitev, znižano število rdečih krvnih celic, krvavitev iz zgornjega dela gastrointestinalnega trakta in krvavitev iz maternice
6	akneiformni dermatitis vključuje akne in pustulozne akne
7	suha koža vključuje kserozo in kseroderma
8	izpuščaj vključuje makulopapulozni izpuščaj, pustulozni izpuščaj, eritematozni izpuščaj, papulozni izpuščaj in makulozni izpuščaj
9	generaliziran eksfoliativni dermatitis vključuje luščenje kože in eksfoliativni dermatitis
10	mišični spazmi vključujejo mišičnoskeletno okorelost
11	utrujenost vključuje splošno slabo počutje in astenijo
12	zvišane vrednosti aminotransferaz vključujejo zvišano vrednost aspartat aminotransferaze (AST) in zvišano vrednost alanin aminotransferaze (ALT)

Opis izbranih neželenih učinkov

Povečanje telesne mase

O povečanju telesne mase so poročali samo pri pediatrični populaciji. O povečanju telesne mase kot neželenem učinku so poročali pri 16 % pediatričnih bolnikov, kar vključuje primere 3. stopnje pri 4,7 % bolnikov in primere s prekinitvijo zdravljenja pri 0,6 % bolnikov. Mediana časa do prvega pojava zabeleženega povečanja telesne mase pri pediatričnih bolnikih, ki so prejeli dabrafenib v kombinaciji s trametinibom, je bila 3,1 meseca. Povečanje telesne mase od izhodiščne za ≥ 2 percentilni kategoriji starostno specifičnega ITM (indeksa telesne mase) so opazili pri 29,8 % bolnikov.

Krvavitve

Krvavitve so opazili pri 30 % pediatričnih bolnikov, pri čemer je do krvavitve 3. stopnje prišlo pri 1,2 % bolnikov. O najpogostejši obliki krvavitve (krvavitvi iz nosu) so poročali pri 18 % pediatričnih bolnikov. Mediana časa do prvega pojava krvavitve pri pediatričnih bolnikih je bila 2,4 meseca. Pri odraslih bolnikih, ki so jemali dabrafenib v kombinaciji s trametinibom, je prihajalo do krvavitve, med katerimi so bile tudi večje krvavitve in krvavitve, zaradi katerih so bolniki umrli.

Tveganje za krvavitve se lahko poveča v primeru sočasne uporabe antiagregacijskih ali antikoagulantnih zdravil. Če pride do krvavitve, je treba bolnika zdraviti, kot je klinično indicirano (glejte poglavje 4.4).

Zmanjšanje iztisnega deleža levega prekata (LVEF) disfunkcija levega prekata

O zmanjšanju iztisnega deleža levega prekata so poročali pri 5,3 % pediatričnih bolnikov, pri čemer je do dogodkov 3. stopnje prišlo pri <1 % bolnikov. Mediana časa do prvega pojava LVEF je bila približno en mesec.

Bolniki, ki so imeli LVEF manjši od institucionalne spodnje meje normalne vrednosti, niso bili vključeni v klinične študije dabrafeniba. Dabrafenib v kombinaciji s trametinibom je treba uporabljati previdno pri bolnikih z motnjami, ki bi lahko poslabšale delovanje levega prekata (glejte poglavji 4.2 in 4.4). Glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za trametinib v prašku za peroralno raztopino (poglavje 4.4).

Zvišana telesna temperatura

V kliničnih študijah z dabrafenibom v kombinaciji s trametinibom so poročali o zvišanju telesne temperature (glejte poglavje 4.4). O zvišani telesni temperaturi so poročali pri 65 % pediatričnih bolnikov, pri čemer je do dogodkov 3. stopnje prišlo pri 8,8 % bolnikov. Pri odraslih bolnikih je v približno polovici primerov do prvega pojava zvišanja telesne temperature prišlo v prvem mesecu zdravljenja, pri približno eni tretjini bolnikov pa je prišlo do 3 ali več tovrstnih dogodkov. Pri odraslih bolnikih so v združeni skupini za vrednotenje varnosti zdravila pri 1 % bolnikov, ki so prejeli dabrafenib v monoterapiji, ugotovili resne neinfekcijske febrilne pojave, opredeljene kot zvišana telesna temperatura s hudo mrzlico, dehidracijo, hipotenzijo in/ali akutno ledvično insuficienco predledvičnega izvora pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic ob izhodišču. Ti resni neinfekcijski febrilni pojavi so se praviloma začeli v prvem mesecu zdravljenja. Bolniki z resnimi neinfekcijskimi febrilnimi pojavi so se dobro odzvali na prekinitve uporabe in/ali znižanje odmerka ter podporno oskrbo (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Jetrni dogodki

V kliničnih študijah z dabrafenibom v kombinaciji s trametinibom pri odraslih in pediatričnih bolnikih so poročali o jetrnih neželenih učinkih. V skupini za vrednotenje varnosti zdravila pri pediatričnih bolnikih so bili zelo pogosti dogodki zvišanje vrednosti alanin aminotransferaze (o katerem so poročali pri 12,3 % bolnikov) in zvišanje vrednosti aspartat aminotransferaze (o katerem so poročali pri 15,2 % bolnikov) (glejte poglavje 4.4). Za več informacij glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za trametinib v prašku za peroralno raztopino.

Spremembe krvnega tlaka

O hipertenziji so poročali pri 2,3 % pediatričnih bolnikov, pri čemer je do dogodkov 3. stopnje prišlo pri 1,2 % bolnikov. Mediana časa do prvega pojava hipertenzije pri pediatričnih bolnikih je bila 5,4 meseca.

O hipotenziji so poročali pri 3,5 % pediatričnih bolnikov, pri čemer je do dogodkov ≥ 3 . stopnje prišlo pri 2,3 % bolnikov. Mediana časa do prvega pojava hipotenzije pri pediatričnih bolnikih je bila 1,5 meseca.

Krvni tlak je treba izmeriti izhodiščno in ga kontrolirati med zdravljenjem; hipertenzijo je treba obvladovati s standardnim zdravljenjem, kot je ustrezno (glejte poglavje 4.4).

Artralgija

V združeni skupini za vrednotenje varnosti uporabe dabrafeniba v kombinaciji s trametinibom pri odraslih in pediatričnih bolnikih so o artralgiji poročali zelo pogosto. V skupini za vrednotenje varnosti pri pediatričnih bolnikih so o artralgiji poročali pri 12,3 % bolnikov, pri < 1 % bolnikov z izraženostjo 3. stopnje. O artralgiji so poročali pri 25 % odraslih bolnikov, a izraženost je bila v glavnem 1. in 2. stopnje; izraženost 3. stopnje se je pojavila občasno (< 1 %).

Hipofosfatemija

V združeni skupini za vrednotenje varnosti uporabe dabrafeniba v kombinaciji s trametinibom pri odraslih in pediatričnih bolnikih so o hipofosfatemiji poročali pogosto, in sicer pri 4 % oziroma 5,8 % bolnikov. Treba je omeniti, da se je hipofosfatemija 3. stopnje pojavila pri 1 % odraslih bolnikov. Pri pediatričnih bolnikih se je hipofosfatemija pojavljala samo z izraženostjo 1. in 2. stopnje.

Pankreatitis

O pankreatitisu so poročali pri 1,2 % pediatričnih bolnikov, pri < 1 % bolnikov z izraženostjo 3. stopnje. V kliničnih študijah z odraslimi bolniki je v enem primeru prišlo do pankreatitisa na prvi dan odmerjanja dabrafeniba pri bolniku z metastatskim melanomom, po prekinitvi odmerjanja in ponovni uvedbi zdravila z nižjim odmerkom je pri bolniku prišlo do ponovitve simptomov. Nepojasnjene bolečine v trebuhu je treba nemudoma raziskati, vključno z meritvijo amilaze in lipaze v serumu. Ob ponovnem začetku zdravljenja po pankreatitisu je treba bolnike skrbno spremljati (glejte poglavje 4.4).

Kožni malignomi

V skupini za vrednotenje varnosti zdravila pri odraslih bolnikih, ki so prejeli dabrafenib v kombinaciji s trametinibom, so se ploščatocelični karcinomi kože razvili v 2 % z mediano časa do nastanka 18 do 31 tednov. Mediana časa do diagnoze prvega pojava ploščatoceličnega karcinoma je bila 223 dni (od 56 do 510 dni). Vsi odrasli bolniki, pri katerih se je pojavil ploščatocelični karcinom kože ali nov primarni melanom, so nadaljevali zdravljenje brez prilagoditve odmerka (glejte poglavje 4.4).

Nekožni malignomi

Aktiviranje MAP-kinaznega signaliziranja v celicah z divjim tipom BRAF, izpostavljenih zaviralcem BRAF, lahko poveča tveganje za nekožne malignome, vključno s tistimi, ki imajo mutacije RAS (glejte poglavje 4.4). O nekožnih malignomih so poročali pri < 1 % bolnikov v združeni skupini za vrednotenje varnosti uporabe dabrafeniba v kombinaciji s trametinibom pri odraslih bolnikih. Med uporabo dabrafeniba v kombinaciji s trametinibom so opazili primere malignomov pod vplivom RAS. Bolnike je treba spremljati, kot je klinično primerno.

Odpoved ledvic

Ledvična odpoved zaradi predledvične azotemije zaradi pireksije ali granulomatoznega nefritisa je bila občasna pri odraslih bolnikih, vendar pa dabrafenib ni raziskan pri bolnikih, ki so imeli ledvično insuficienco (definirano kot kreatinin $> 1,5$ x ZMN - zgornja meja normalnih vrednosti). V takšnih okoliščinah je potrebna previdnost (glejte poglavje 4.4).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Pri pediatričnih bolnikih, ki so v kliničnih študijah prejeli dabrafenib v kombinaciji s trametinibom, niso poročali o akutnih simptomih prevelikega odmerjanja. Za preveliko odmerjanje ni specifičnega zdravljenja. V primeru prevelikega odmerjanja je treba bolnika zdraviti podporno in ga ustrezno spremljati, kot je potrebno.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), zaviralci protein kinaz, zaviralci B-Raf serin-treonin kinaze (BRAF), oznaka ATC: L01EC02

Mehanizem delovanja

Dabrafenib je zaviralec RAF-kinaz. Onkogene mutacije BRAF povzročijo konstitutivno aktiviranje poti RAS/RAF/MEK/ERK. Najpogosteje opažena mutacija BRAF je V600E, ki so jo odkrili pri 19 % pediatričnih gliomov nizkega gradusa in pri približno 5 % pediatričnih gliomov visokega gradusa.

Kombinacija s trametinibom

Trametinib je reverzibilen, visoko selektiven, alosterični zaviralec aktivacije in kinazne aktivnosti MEK1 in MEK2 (MEK – mitogeno aktivirana, z zunajceličnim signalom aktivirana kinaza). Beljakovine MEK so del poti ERK (ERK – z zunajceličnim signalom povezana kinaza). Pri rakah pri ljudeh je ta pot pogosto aktivirana zaradi mutirane oblike BRAF, ki aktivira MEK. Trametinib zavira aktivacijo MEK s strani BRAF in zavira kinazno aktivnost MEK.

Trametinib in dabrafenib zavirata dve kinazi na tej poti, MEK in RAF, kombinacija zdravil torej sočasno zavira pot. Kombinacija dabrafeniba in trametiniba je pokazala protitumorsko aktivnost pri tumorskih celičnih linijah z mutacijo BRAF V600 *in vitro*, *in vivo* pa zakasni nastanek rezistence pri heterolognih presadkih z mutacijo BRAF V600.

Farmakodinamični učinki

Predklinični podatki iz biokemičnih preizkusov kažejo, da dabrafenib zavira BRAF-kinaze z aktivacijskimi mutacijami kodona 600 (preglednica 5).

Preglednica 5 Kinazna inhibitorna aktivnost dabrafeniba proti RAF-kinazam

Kinaza	Inhibicijska koncentracija 50 (nM)
BRAF V600E	0,65
BRAF WT	3,2
CRAF WT	5,0

Klinična učinkovitost in varnost

Pediatrična populacija

Klinično učinkovitost in varnost uporabe kombiniranega zdravljenja dabrafeniba skupaj s trametinibom pri pediatričnih bolnikih, ki so stari od 1 do <18 let in imajo gliom z mutacijo BRAF V600, so ocenjevali v multicentrični odprti klinični študiji faze II (EudraCT 2015-004015-20). Bolnike z gliomom nizkega gradusa (WHO 2016 gradus 1 in 2), ki so potrebovali prvo sistemsko zdravljenje, so randomizirali v razmerju 2:1 tako, da so prejeli dabrafenib skupaj s trametinibom ali karboplatin skupaj z vinkristinom, bolnike s ponovljenim ali neodzivnim gliomom visokega gradusa (WHO 2016 gradus 3 in 4) pa so vključili v študijo z eno kohorto z dabrafenibom skupaj s trametinibom.

Status mutacije BRAF so določali prospektivno z lokalno izvedenim testom ali s testom z verižno reakcijo s polimerazo v realnem času (PCR) v centralnem laboratoriju, kadar lokalni test ni bil na voljo. Poleg tega so v centralnem laboratoriju izvedli še retrospektivno testiranje razpoložljivih tumorskih vzorcev za potrditev prisotnosti mutacije BRAF V600E.

Odmerjanje dabrafeniba in trametiniba v klinični študiji je bilo odvisno od starosti in telesne mase bolnika: dabrafenib so odmerjali peroralno, in sicer 2,625 mg/kg dvakrat na dan bolnikom, ki so bili stari <12 let, in 2,25 mg/kg dvakrat na dan bolnikom, ki so bili stari 12 let ali več; trametinib so odmerjali peroralno, in sicer 0,032 mg/kg enkrat na dan bolnikom, ki so bili stari <6 let, in 0,025 mg/kg enkrat na dan bolnikom, ki so bili stari 6 let ali več. Odmerjanje dabrafeniba je bilo omejeno na največ 150 mg dvakrat na dan, odmerjanje trametiniba pa na največ 2 mg enkrat na dan. Karboplatin in vinkristin so odmerjali glede na starost in telesno površino, in sicer 175 mg/m² oziroma 1,5 mg/m² v obliki infuzije enkrat tedensko. Karboplatin in vinkristin so bolniki prejeli najprej kot 10-tedensko indukcijsko zdravljenje, nato pa v osmih 6-tedenskih ciklikih vzdrževalnega zdravljenja.

Primarni cilj opazovanja za oceno učinkovitosti v obeh kohortah je bila stopnja celokupnega odziva (ORR - overall response rate, ki je vsota pogostnosti popolnega odziva (CR - complete response) in delnega odziva (PR - partial response)), potrjenega z neodvisnim pregledom na osnovi kriterijev RANO (2017) za kohorto z gliomom nizkega gradusa in na osnovi kriterijev RANO (2010) za kohorto z gliomom visokega gradusa. Primarno analizo so izvedli po tem, ko so vsi bolniki v obeh kohortah zaključili najmanj 32 tednov zdravljenja.

Pediatrični gliom nizkega gradusa (WHO gradus 1 in 2) s pozitivnim statusom mutacije BRAF

V kohorti bolnikov z gliomom nizkega gradusa so 110 bolnikov randomizirali na prejemanje dabrafeniba skupaj s trametinibom (n=73) oziroma na prejemanje karboplatina skupaj z vinkristinom (n=37). Mediana starost je bila 9,5 leta, pri čemer je bilo 34 bolnikov (30,9 %) starih od 12 mesecev do <6 let, 36 bolnikov (32,7 %) je bilo starih od 6 do <12 let in 40 bolnikov (36,4 %) je bilo starih od 12 do <18 let; 60 % jih je bilo ženskega spola. Večina bolnikov (80 %) je imela ob začetni diagnozi gliom gradusa 1. Najpogostejše patološke vrste so bile pilocitni astroцитom (30,9 %), gangliogliom (27,3 %) in neopredeljeni gliomi nizkega gradusa (NOS - not otherwise specified) (18,2 %). Metastatska žarišča so bila prisotna pri 9 bolnikih (8,2 %). 91 bolnikov (82,7 %) je predhodno že prestalo operacijo, med njimi je bila pri 28 bolnikih (25,5 %) zadnji poseg resekcija. O uporabi sistemskih kortikosteroidov so poročali pri 36 bolnikih (32,7 %).

Stopnja celokupnega odziva (ORR) je bila pri uporabi dabrafeniba skupaj s trametinibom statistično značilno boljša kot pri uporabi karboplatina skupaj z vinkristinom. Nadaljnje hierarhično testiranje je pokazalo tudi statistično značilno izboljšanje preživetja brez napredovanja bolezni (PFS - progression-free survival) v primerjavi s kemoterapijo (preglednica 6).

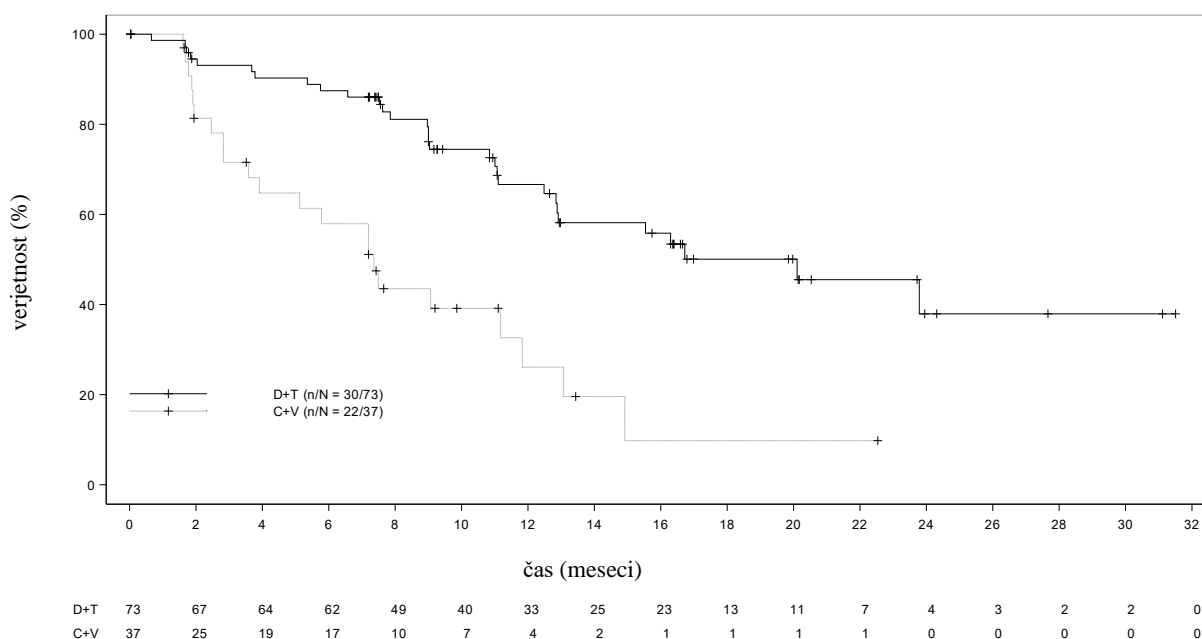
V času primarne analize, ki so jo izvedli po tem, ko so vsi bolniki zaključili najmanj 32 tednov zdravljenja ali sodelovanje zaključili predčasno, so bili podatki o celokupnem preživetju (OS - overall survival) še nedostopni (poročali so o eni smrti v skupini s karboplatinom skupaj z vinkristinom (skupina C+V)).

Preglednica 6 Odziv in preživetje brez napredovanja bolezni v ključni študiji G2201 (kohorta z gliomom nizkega gradusa - LGG, primarna analiza)

	dabrafenib + trametinib (D+T) N=73	karboplatin + vinkristin (C+V) N=37
Najboljši dosežen odziv		
popolni odziv (CR-complete response), n (%)	2 (2,7)	1 (2,7)
delni odziv (PR-partial response), n (%)	32 (43,8)	3 (8,1)
stabilna bolezen (SD-stable disease), n (%)	30 (41,1)	15 (40,5)
progresivna bolezen (PD-progressive disease), n (%)	8 (11,0)	12 (32,4)
ni znano, n (%)	1 (1,4)	6 (16,2) ¹
Celokupna stopnja odziva (ORR-overall response rate)		
ORR (CR+PR), 95-odstotni IZ	46,6 % (34,8 - 58,6 %)	10,8 % (3,0 - 25,4 %)
razmerje obov ²	7,19 (2,3 - 22,4), p<0,001	
razlika v tveganju	35,8 % (20,6 – 51,0)	
Preživetje brez napredovanja bolezni (PFS-progression-free survival)		
PFS (mesece), (95-odstotni IZ)	20,1 (12,8 - NO)	7,4 (3,6 - 11,8)
razmerje ogroženosti (95-odstotni IZ), vrednost p	0,31 (0,17 - 0,55), p<0,001	

NO = ni mogoče oceniti
¹ 4 bolniki, ki so bili randomizirani v skupino C+V, so prekinili sodelovanje, preden so prejeli zdravljenje.
² Razmerje obov (skupina D+T v primerjavi s skupino C+V) in 95-odstotni IZ izhajata iz logistične regresije, v kateri je bila vrsta zdravljenja edina sospremenljivka, kar pomeni, da gre za oceno verjetnosti, da pride do odziva v skupini D+T, v primerjavi z oceno verjetnosti, da pride do odziva v skupini C+V. Razmerje obov >1 govori v prid skupine D+T.

Slika 1 Kaplan-Meierjevi krivulji preživetja brez napredovanja bolezni v ključni študiji G2201 (kohorta z gliomom nizkega gradusa - LGG, primarna analiza)



Pediatrični gliom visokega gradusa (WHO gradus 3 in 4) s pozitivnim statusom mutacije BRAF
V študijo z eno kohorto z gliomom visokega gradusa so vključili 41 bolnikov s ponovljenim ali neodzivnim gliomom visokega gradusa in jih zdravili z dabrafenibom in trametinibom z medianim trajanjem zdravljenja 72,7 tedna. Mediana starost je bila 13,0 leta, pri čemer je bilo 5 bolnikov (12,2 %) starih od 12 mesecev do <6 let, 10 bolnikov (24,4 %) je bilo starih od 6 do <12 let in 26 bolnikov (63,4 %) je bilo starih od 12 do <18 let; 56 % jih je bilo ženskega spola. Ob začetni diagnozi je imelo 20 bolnikov (48,8 %) histološki gradus 4, gradus 3 je imelo 13 bolnikov (31,7 %), gradus 2 so imeli 4 bolniki (9,8 %), gradus 1 so imeli 3 bolniki (7,3 %), pri 1 bolniku (2,4 %) pa ni bilo podatka. Najpogostejše patološke vrste so bile multiformni glioblastom (31,7 %), anaplastični pleomorfni ksantocitocit (14,6 %), neopredeljeni gliomi visokega gradusa (HGG NOS) (9,8 %) in pleomorfni ksantocitocit (9,8 %). 40 bolnikov (97,6 %) je predhodno že prestalo operacijo, med njimi je bila pri 24 bolnikih (58,5 %) zadnji poseg resekcija. Predhodno protitumorsko kemoterapijo je prejelo 33 bolnikov (80,5 %). Predhodno obsevanje so opisovali pri 37 bolnikih (90,2 %). O uporabi sistemskih kortikosteroidov v času študijskega zdravljenja so poročali pri 21 bolnikih (51,2 %).

V tej kohorti je bila stopnja celokupnega odziva (ORR) 56,1 % (23/41), 95-odstotni IZ (39,7 %; 71,5 %): do popolnega odziva (CR) je prišlo pri 12 bolnikih (29,3 %), do delnega odziva (PR) pa pri 11 bolnikih (26,8 %). Mediana trajanja odziva (DOR-duration of response) je bila 22,2 meseca (95-odstotni IZ: 7,6 – NO, ni mogoče oceniti), pri čemer so bili v času primarne analize podatki 15 bolnikov (65,2 %) cenzurirani.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetične lastnosti dabrafeniba so večinoma določali pri odraslih bolnikih, ki so uporabljali formulacijo zdravila v trdnem stanju (kapsule). Poleg tega so farmakokinetiko dabrafeniba po enkratnem ali večkratnem odmerjanju, prilagojenem na telesno maso, ovrednotili tudi pri 243 pediatričnih bolnikih. Populacijska farmakokinetična analiza je vključevala 61 bolnikov v starosti od 1 do <6 let, 77 bolnikov v starosti od 6 do <12 let in 105 bolnikov v starosti od 12 do <18 let. Izločanje iz telesa je bilo podobno kot pri odraslih bolnikih. Ugotovili so, da je telesna masa pomembna sospremenljivka pri izločanju dabrafeniba iz telesa, starost pa ni bila pomembna dodatna sospremenljivka. Pri pediatričnih bolnikih je bila farmakokinetična izpostavljenost dabrafenibu pri priporočenem odmerjanju glede na telesno maso v mejah izpostavljenosti, ki so jo opazili pri odraslih.

Absorpcija

Suspenzija dabrafeniba iz disperzibilnih tablet se je hitro absorbirala z medianim časom do dosežene najvišje koncentracije v plazmi 1,5 ure po odmerjanju. Povprečna absolutna biološka uporabnost dabrafeniba v kapsulah je bila 94,5 %. Suspenzija ima predvidoma 20 % manjšo biološko uporabnost. Po podatkih odraslih bolnikov, ki so uporabljali formulacijo v kapsulah, so med ponavljajočim se odmerjanjem opazili zmanjšanje izpostavljenosti, verjetno zaradi indukcije lastne presnove. Razmerje povprečne AUC kopičenja 18. dan/1. dan je bilo 0,73.

Izpostavljenost dabrafenibu (C_{max} in AUC) se je po uporabi enkratnega odmerka v razponu od 12 mg do 300 mg povečevala sorazmerno odmerku, po ponavljajočem se odmerjanju dvakrat na dan pa je bil porast manj kot sorazmeren odmerku.

V ključni pediatrični študiji sta bili v stanju dinamičnega ravnovesja geometrični povprečji (%CV) C_{max} in AUC_{tau} 1330 ng/ml (93,5 %) oziroma 4910 ng*hr/ml (54,0 %) v skupini z gliomom nizkega gradusa in 1520 ng/ml (65,9 %) oziroma 4300 ng*hr/ml (44,7 %) v skupini z gliomom visokega gradusa.

Vpliv hrane

Vpliv uživanja hrane na farmakokinetiko suspenzije iz disperzibilnih tablet ni raziskan. V študiji pri odraslih zdravih prostovoljcih je uporaba dabrafeniba (formulacije v kapsulah) skupaj s hrano zmanjšala biološko razpoložljivost (znižala C_{max} za 51 % in zmanjšala AUC za 31 %) ter upočasnila absorpcijo dabrafeniba v primerjavi z zaužitjem zdravila na tešče.

Porazdelitev

Dabrafenib se veže na beljakovine v človeški plazmi in delež vezave je 99,7 %. Volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja je po intravenski uporabi mikroodmerka pri odraslih osebah 46 l.

Biotransformacija

Presnova dabrafeniba poteka predvsem preko CYP2C8 in CYP3A4; nastane hidroksidabrafenib, ki se s CYP3A4 naprej oksidira, s čimer nastane karboksidabrafenib. Karboksidabrafenib se lahko neencimsko dekarboksilira v dezmetildabrafenib. Karboksidabrafenib se izloča v žolču in urinu. Dezmetildabrafenib lahko nastaja tudi v črevesju in se reabsorbira. Dezmetildabrafenib se s CYP3A4 presnovi v oksidativne presnovke. Terminalni razpolovni čas hidroksidabrafeniba je podoben razpolovnemu času matične učinkovine in znaša 10 ur, razpolovna časa karboksi- in dezmetilnega presnovka pa sta daljša (21 do 22 ur). Pri pediatričnih bolnikih so bila povprečna razmerja AUC presnovka in izhodne učinkovine po večkratnem odmerjanju kapsul ali suspenzije iz disperzibilnih tablet 0,64 (28 %) za hidroksidabrafenib, 15,6 (49 %) za karboksidabrafenib in 0,69 (62 %) za dezmetildabrafenib. Na podlagi izpostavljenosti, relativne jakosti in farmakokinetičnih lastnosti verjetno h kliničnemu delovanju prispevata tako hidroksi- kot dezmetildabrafenib, medtem ko za delovanje karboksidabrafeniba ni verjetno, da bi bilo pomembno.

Izločanje

Terminalni razpolovni čas dabrafeniba po intravenski uporabi enega samega mikroodmerka pri odraslih bolnikih je bil 2,6 ure. V študiji pri odraslih zdravih prostovoljcih je bil terminalni razpolovni čas dabrafeniba po enem samem peroralnem odmerku formulacije v disperzibilnih tabletah 11,5 ure (s koeficientom variacije CV 67,7 %). Pri pediatričnih bolnikih (mediana telesne mase: 38,7 kg) je bil navidezni očistek dabrafeniba 11,8 l/h (CV 49 %).

Po peroralnem odmerku je glavna pot izločanja dabrafeniba presnova, ki poteka preko CYP3A4 in CYP2C8. Z dabrafenibom povezane snovi so se v prvi vrsti izločale v blato: 71 % peroralnega odmerka so našli v blatu, 23 % odmerka v urinu, in sicer samo v obliki presnovkov.

Interakcije z zdravili

Vpliv drugih zdravil na dabrafenib

Dabrafenib je substrat humanega P-glikoproteina (P-gp) in humanega BCRP *in vitro*. Vendar ta dva prenašalca le minimalno vplivata na biološko uporabnost in izločanje peroralno apliciranega dabrafeniba, tudi tveganje za klinično pomembno medsebojno delovanje z zaviralci P-gp ali BCRP je majhno. Niti za dabrafenib niti za tri njegove presnovke ni dokazano, da bi bili zaviralci P-gp *in vitro*.

Vpliv dabrafeniba na druga zdravila

Čeprav dabrafenib in njegovi presnovki hidroksidabrafenib, karboksidabrafenib in desmetildabrafenib *in vitro* zavirajo humani prenašalec organskih anionov 1 (OAT1) in OAT3, ter sta se dabrafenib in njegov desmetilni presnovek pokazala kot zaviralca prenašalca organskih kationov 2 (OCT2) *in vitro*, je tveganje za medsebojno delovanje zdravil z navedenimi prenašalci, glede na klinično izpostavljenost dabrafenibu in njegovim presnovkom, zelo majhno.

Posebne populacije bolnikov

Okvara jeter

Populacijska farmakokinetična analiza pri odraslih bolnikih kaže, da blago zvišanje bilirubina in/ali AST (po klasifikaciji NCI [National Cancer Institute]) ne vpliva pomembno na peroralni očistek dabrafeniba. Poleg tega blaga okvara jeter (opredeljena z bilirubinom in AST) ni pomembno vplivala na koncentracijo presnovkov dabrafeniba v plazmi. Podatkov o bolnikih z zmerno do hudo okvaro jeter ni. Ker sta presnova v jetrih in izločanje v žolču glavni poti odstranjevanja dabrafeniba in njegovih presnovkov, je treba dabrafenib le previdno uporabljati pri bolnikih z zmerno do hudo okvaro jeter (glejte poglavje 4.2).

Okvara ledvic

Populacijska farmakokinetična analiza pri odraslih bolnikih kaže, da blaga okvara ledvic ne vpliva na peroralni očistek dabrafeniba. Čeprav je podatkov o zmerni okvari ledvic malo, ti podatki lahko nakazujejo, da ni pomembnega kliničnega vpliva. Podatkov pri bolnikih s hudo okvaro ledvic ni (glejte poglavje 4.2).

Rasa

Rezultati populacijske farmakokinetične analize pri odraslih bolnikih niso pokazali statistično značilnih razlik v farmakokinetiki dabrafeniba med bolniki azijske rase in belci. Za ovrednotenje morebitnega vpliva pripadnosti drugim rasam na farmakokinetiko dabrafeniba ni dovolj podatkov.

Spol

Na podlagi populacijske farmakokinetične analize pri odraslih in pediatričnih bolnikih je bil ocenjen očistek dabrafeniba pri bolnicah nekoliko manjši, vendar te razlike niso ocenili kot klinično pomembne.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Študij kancerogenosti z dabrafenibom niso izvedli. Dabrafenib v testih *in vitro* na bakterijah in gojenih sesalskih celicah ter v mikrojedrnem testu pri glodalcih *in vivo* ni bil mutagen ali klastogen.

V kombiniranih študijah plodnosti samic in zgodnjega embrionalnega ter embriofetalnega razvoja pri podganah se je število rumenih teles v jajčniku pri brejih podganah ob odmerku 300 mg/kg/dan (to je približno 3-kratna klinična izpostavljenost pri človeku na podlagi AUC) zmanjšalo, ni pa bilo vplivov na estrusni cikel, parjenje ali indekse plodnosti. Ob odmerku 300 mg/kg/dan so opazili razvojno toksičnost, vključno s smrtjo zarodkov, defekti prekatnega pretina in razvojem timusa različnih oblik, ob odmerkih ≥ 20 mg/kg/dan (to je $\geq 0,5$ -kratna klinična izpostavljenost pri človeku na podlagi AUC) pa zapoznel skeletni razvoj in manjšo telesno maso plodov.

Študij plodnosti samcev z dabrafenibom niso izvedli. Toda v študijah ponavljajočih se odmerkov so pri podganah in psih opazili degeneracijo/deplecijo testisov ($\geq 0,2$ -kratna klinična izpostavljenost pri človeku na podlagi AUC). Testikularne spremembe so bile pri podganah in psih prisotne tudi še po 4-tedenskem obdobju okrevanja (glejte poglavje 4.6).

Pri psih so (ob ≥ 2 -kratni klinični izpostavljenosti pri človeku na podlagi AUC) ugotovili kardiovaskularne učinke, vključno z degeneracijo/nekrozo in/ali krvavitvami koronarnih arterij, hipertrofijo/krvavitvijo srčne atrioventrikularne zaklopke in atrijsko fibrovaskularno proliferacijo. Pri miših so opazili fokalno arterijsko/perivaskularno vnetje v raznih tkivih, pri podganah pa večjo incidenco jetrne arterijske degeneracije in spontane degeneracije kardiomiocitov z vnetjem (spontana kardiomiopatija) (pri podganah ob $\geq 0,5$ -kratni klinični izpostavljenost pri človeku in pri miših ob 0,6-kratni klinični izpostavljenosti pri človeku). Pri miših so opazili jetrne učinke, vključno z nekrozo in vnetjem jetrnih celic ($\geq 0,6$ -kratna klinična izpostavljenost pri človeku). Pri več psih so ob odmerkih ≥ 20 mg/kg/dan (≥ 9 -kratna klinična izpostavljenost pri človeku na podlagi AUC) opazili bronhoalveolarno vnetje pljuč, ki ga je spremljalo plitvo in/ali oteženo dihanje.

Pri psih in podganah, ki so prejemali dabrafenib, so opazili reverzibilne hematološke učinke. V študijah, ki so trajale do 13 tednov, so pri psih in podganah opazili zmanjšanje števila retikulocitov in/ali mase eritrocitov (pri psih ob ≥ 10 -kratni in pri podganah ob 1,4-kratni klinični izpostavljenosti pri človeku).

V študijah juvenilne toksičnosti pri podganah so opazili učinke na rast (krajša dolžina dolgih kosti), ledvično toksičnost (tubularni depoziti, večja incidenca kortikalnih cist in tubularna bazofilija ter reverzibilno zvišanje koncentracije sečnine in/ali kreatinina) in testikularno toksičnost (degeneracija in dilatacija tubulov) ($\geq 0,2$ -kratna klinična izpostavljenost pri človeku na podlagi AUC).

Dabrafenib je bil fototoksičen za mišje fibroblaste v *in vitro* preskusu fototoksičnosti 3T3 NRU (*Neutral Red Uptake*) in *in vivo* pri odmerkih ≥ 100 mg/kg (>44 -kratna klinična izpostavljenost pri človeku na podlagi C_{max}) v peroralni študiji fototoksičnosti pri brezdlakavih miših.

Kombinacija s trametinibom

V študiji na psih, ki so jim 4 tedne dajali dabrafenib and trametinib v kombinaciji, so opažali znake gastrointestinalne toksičnosti in zmanjšano število limfatičnih celic v timusu pri izpostavljenostih, ki so bile nižje kot pri psih, ki so jim dajali samo trametinib. Sicer so pri teh psih opažali podobne toksične učinke kot v primerljivih študijah z monoterapijo.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

manitol (E 421)
mikrokristalna celuloza (E 460)
krospovidon (E 1202)
hipromeloza (E 464)
kalijev acesulfam (E 950)
magnezijev stearat (E 470b)
umetna aroma jagodičevja (maltodekstrin, propilenglikol [E 1520], umetne arome, trietilcitrát [E 1505], benzilalkohol [E 1519])
brezvodni koloidni silicijev dioksid (E 551)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

Disperzibilna tableta

2 leti

Suspenzija iz disperzibilnih tablet

Uporabite v 30 minutah po pripravi.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Plastenka iz motno belega polietilena velike gostote (HDPE) s polipropilensko navojno zaporko, varno za otroke, in sušilnim sredstvom s silikagelom.

Ena plastenka vsebuje 210 disperzibilnih tablet in dva 2-gramska vsebnika s sušilnim sredstvom. Bolnikom je treba naročiti, naj vsebnike s sušilnim sredstvom pustijo v plastenki in naj jih ne zaužijejo.

Pakiranji vsebujeta:

- 1 plastenko (210 disperzibilnih tablet) in 2 odmerni posodici,
- 2 plastenki (420 disperzibilnih tablet) in 2 odmerni posodici.

Ena odmerna posodica ima prostornino 30 ml in merilne oznake na 5 ml.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Pripravljanje suspenzije z disperzibilnimi tabletami

- Predpisani odmerek disperzibilnih tablet zdravila Finlee je treba položiti v odmerno posodico, v kateri je že približno 5 ml ali 10 ml negazirane pitne vode.
- Količina negazirane pitne vode je odvisna od predpisanega števila disperzibilnih tablet. Za odmerek 1 do 4 disperzibilnih tablet uporabite približno 5 ml vode, za odmerek 5 do 15 disperzibilnih tablet pa približno 10 ml vode.
- Za popolno razpustitev tablet so lahko potrebne 3 minute (ali več).
- Vsebino je treba nežno premešati z ročajem čajne žličke iz nerjavečega jekla in jo nato takoj uporabiti.
- Suspenzijo morate uporabiti v največ 30 minutah po pripravi (po tem, ko se tablete v celoti razpustijo). Če je minilo že več kot 30 minut, suspenzije ne smete uporabiti.
- Po zaužitju pripravljene suspenzije so v odmerni posodici ostanki tablet. Ta ostanek sicer ni dobro viden in ga je težko opaziti. V prazno odmerno posodico dodajte približno 5 ml negazirane pitne vode in suspenzijo premešajte z ročajem čajne žličke iz nerjavečega jekla, da se vsi preostali delci resuspendirajo. Nato je treba zaužiti celotno vsebino odmerne posodice.

Apliciranje po hranilni sondi ali z brizgo za peroralno odmerjanje

- Ko je suspenzija pripravljena, povlecite vso vsebino iz odmerne posodice v brizgo, ki je združljiva s hranilno sondo ali je primerna za peroralno odmerjanje.
- Če aplicirate zdravilo po hranilni sondi, pred apliciranjem zdravila hranilno sondo najprej sperite z negazirano pitno vodo in nato odmerite suspenzijo v hranilno sondo po navodilih proizvajalca, po apliciranju zdravila pa hranilno sondo ponovno sperite z negazirano pitno vodo.
- Če aplicirate zdravilo z brizgo za peroralno odmerjanje, vstavite del brizge za peroralno odmerjanje v usta tako, da se vrh brizge dotika notranje strani lica na eni ali drugi strani. Počasi potiskajte bat do konca, da bolnik prejme celoten odmerek.

Celotna navodila za uporabo z ilustracijami so podana na koncu navodila za uporabo pod naslovom "Navodila za uporabo".

Odstranjevanje

Odmerno posodico lahko uporabljate do 4 mesece po prvi uporabi. Po 4 mesecih lahko odmerno posodico zavržete med gospodinjske odpadke.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM)

EU/1/23/1767/001-002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

15. november 2023

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalcev, odgovornih za sproščanje serij

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

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova ulica 57
1000, Ljubljana
Slovenija

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Nemčija

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

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Finlee 10 mg disperzibilne tablete
dabrafenib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena disperzibilna tableta vsebuje dabrafenibijev mesilat v količini, ki ustreza 10 mg dabrafeniba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje benzilalkohol. Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

disperzibilna tableta

1 platenka z 210 disperzibilnimi tabletami in 2 odmerni posodici
420 (2 platenki po 210) disperzibilnih tablet in 2 odmerni posodici

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba
Tablete pred zaužitjem raztopite v vodi.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

Vsebuje sušilno sredstvo, ki ga ne smete odstraniti ali zaužiti.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP
Uporabite v 30 minutah po pripravi.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/23/1767/001	1 platenka z 210 disperzibilnimi tabletami in 2 odmerni posodici
EU/1/23/1767/002	420 (2 platenki po 210) disperzibilnih tablet in 2 odmerni posodici

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Finlee 10 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**NALEPKA NA PLASTENKI****1. IME ZDRAVILA**

Finlee 10 mg disperzibilne tablete
dabrafenib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena disperzibilna tableta vsebuje dabrafenibijev mesilat v količini, ki ustreza 10 mg dabrafeniba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje benzilalkohol. Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

disperzibilne tablete

210 disperzibilnih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba
Tablete pred zaužitjem raztopite v vodi.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP
Uporabite v 30 minutah po pripravi.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Novartis Europharm Limited

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/23/1767/001

1 platenka z 210 disperzibilnimi tabletami in 2 odmerni posodici

EU/1/23/1767/002

420 (2 platenki po 210) disperzibilnih tablet in 2 odmerni posodici

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Finlee 10 mg disperzibilne tablete dabrafenib

Preden vaš otrok začne jemati zdravilo, natančno preberite navodilo, ker vsebuje pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vašemu otroku osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne znakom pri vašem otroku.
- Če pri otroku opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.
- Informacije v tem navodilu so namenjene vam oziroma vašemu otroku, vendar bo v besedilu vedno omenjen samo "vaš otrok".

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Finlee in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste otroku dali zdravilo Finlee
3. Kako dajati zdravilo Finlee
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Finlee
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Finlee in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Finlee je zdravilo, ki vsebuje učinkovino dabrafenib.

Uporablja se v kombinaciji z drugim zdravilom (s trametinibom v obliki peroralne raztopine) pri otrocih, ki so stari 1 leto ali več, za zdravljenje vrste možganskega tumorja, ki ga imenujemo gliom.

Zdravilo Finlee lahko uporabljamo pri bolnikih, ki imajo:

- gliom nizkega gradusa,
- gliom visokega gradusa, če je bolnik že prejemal najmanj eno zdravljenje z obsevanjem in/ali kemoterapijo.

Zdravilo Finlee uporabljamo za zdravljenje bolnikov, ki imajo možganski tumor s posebno mutacijo (spremembo) gena z imenom BRAF. Zaradi te mutacije v telesu nastajajo neustrezne beljakovine, ki omogočajo razvoj tumorja. Pred začetkom zdravljenja bo zdravnik izvedel test za določanje te mutacije.

Zdravilo Finlee v kombinaciji s trametinibom deluje usmerjeno na te neustrezne beljakovine in tako upočasni oziroma ustavi razvoj tumorja. **Preberite tudi navodilo za uporabo za trametinib v obliki peroralne raztopine.**

2. Kaj morate vedeti, preden boste otroku dali zdravilo Finlee

Ne dajajte zdravila Finlee otroku

- če je **alergičen** na dabrafenib ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Predn začnete otroku dajati zdravilo Finlee, se posvetujte z zdravnikom. Zdravnik mora vedeti, če ima vaš otrok:

- **težave z očmi**, med katere sodi zapora vene, ki odvaja kri iz očesa (zapora mrežnične vene) ali otekanje očesa zaradi zastajanja tekočine (horioretinopatija),
- **težave s srcem**, kot je srčno popuščanje ali težave z nepravilnim bitjem srca,
- ima ali je kdaj imel **težave z ledvicami**,
- ima ali je kdaj imel **težave z jetri**,
- ima ali je kdaj imel **težave s pljuči ali dihanjem**, kar vključuje oteženo dihanje, ki ga pogosto spremlja suh kašelj, zadihanost in utrujenost,
- ima ali je kdaj imel **težave s prebavili**, kot so divertikulitis (vnetje žepkov v debelem črevesu) ali metastaze v prebavnem traktu.

Predn začne vaš otrok prejemati zdravilo Finlee, med potekom zdravljenja in po zdravljenju bo zdravnik izvajal preglede, da bi se izognili zapletom.

Pregled kože

Zdravilo Finlee lahko povzroči rak kože. Te kožne spremembe običajno ostanejo omejene in se jih lahko operativno odstrani ter nadaljuje z zdravljenjem z zdravilom Finlee brez prekinitve. Zdravnik bo vašemu otroku verjetno pregledal kožo pred zdravljenjem in jo bo redno pregledoval v času zdravljenja.

Med zdravljenjem otroku pregledujte kožo enkrat mesečno in s tem nadaljujte še 6 mesecev po prenehanju jemanja zdravila. **Zdravnika** čimprej obvestite, če opazite kakršno koli spremembo na otrokovi koži, kot je nova bradavica, rana na koži ali rdečkasta bulica, ki krvavi ali se ne celi, ali spremembo v velikosti ali barvi materinega znamenja.

Otroci stari manj kot 1 leto

Učinki zdravila Finlee pri otrocih, ki so stari manj kot 1 leto, niso znani, zato uporaba zdravila Finlee v tej starostni skupini ni priporočena.

Bolniki stari več kot 18 let

O uporabi pri bolnikih, ki so stari več kot 18 let in imajo gliom, je na voljo malo podatkov, zato mora odločitev o nadaljevanju zdravljenja v odrasli dobi temeljiti na zdravnikovi presoji.

Druga zdravila in zdravilo Finlee

Pred začetkom zdravljenja obvestite zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro, če vaš otrok jemlje, je pred kratkim jemal ali pa bo morda začel jemati katero koli drugo zdravilo. To velja tudi za zdravila, ki ste jih dobili brez recepta.

Nekatera zdravila lahko vplivajo na delovanje zdravila Finlee ali povečajo verjetnost neželenih učinkov. Tudi zdravilo Finlee lahko vpliva na delovanje nekaterih zdravil. Med takšna spadajo:

- hormonska zdravila za preprečevanje zanositve (kontraceptivi), npr. kontracepcijske tablete, injekcije ali obliži
- zdravila proti strjevanju krvi, npr. varfarin in acenokumarol
- zdravila za zdravljenje srčnih motenj, npr. digoksin
- zdravila za zdravljenje glivičnih okužb, npr. itrakonazol, vorikonazol in posakonazol
- zdravila za zdravljenje Cushingove bolezni, npr. ketokonazol
- nekatera zdravila, ki jih imenujemo zaviralci kalcijevih kanalčkov, ki se uporabljajo za zdravljenje visokega krvnega tlaka, npr. diltiazem, felodipin, nikardipin, nifedipin ali verapamil
- zdravila za zdravljenje raka, npr. kabazitaksel
- nekatera zdravila za zmanjševanje maščob (lipidov) v krvnem obtoku, kot npr. gemfibrozil
- nekatera zdravila za zdravljenje določenih psihiatričnih motenj, npr. haloperidol
- nekatera zdravila, ki sodijo med antibiotike, npr. klaritromicin, doksiciklin in telitromicin
- nekatera zdravila, ki jih uporabljamo pri zdravljenju tuberkuloze (TB), npr. rifampicin
- nekatera zdravila za zniževanje holesterola, npr. atorvastatin in simvastatin
- nekatera zdravila, ki jih imenujemo imunosupresivi, npr. ciklosporin, takrolimus in sirolimus
- nekatera zdravila, ki sodijo med protivnetna zdravila, npr. deksametazon in metilprednizolon
- nekatera zdravila, ki jih uporabljamo pri zdravljenju HIV, npr. ritonavir, amprenavir, indinavir, darunavir, delavirdin, efavirenz, fosamprenavir, lopinavir, nelfinavir, tipranavir, sakinavir in atazanavir
- nekatera zdravila za izboljšanje spanja, npr. diazepam, midazolam in zolpidem
- nekatera zdravila proti bolečinam, npr. fentanil in metadon
- zdravila za zdravljenje napadov krčev (epilepsije), npr. fenitoin, fenobarbital, primidon, valprojska kislina ali karbamazepin
- zdravila, ki jih imenujemo antidepresivi, npr. nefazodon in zeliščno zdravilo šentjanževka (*Hypericum perforatum*)

Zdravniku, farmacevtu ali medicinski sestri morate povedati, če vaš otrok jemlje katero od teh zdravil (ali če ste negotovi). Zdravnik bo morda prilagodil odmerek.

Nosečnost, dojenje in plodnost

Nosečnost

- Če je vaš otrok noseč ali menite, da bi lahko bil noseč, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro, preden začne uporabljati to zdravilo. Zdravilo Finlee morda lahko škoduje nerojenemu otroku.
- Če vaš otrok med jemanjem tega zdravila zanosi, morate nemudoma obvestiti zdravnika.

Dojenje

Ni znano, ali lahko zdravilo Finlee prehaja v materino mleko. Če vaš otrok doji ali namerava dojiti, morate to povedati zdravniku. Vi in vaš otrok se boste skupaj z zdravnikom odločili, ali bo otrok jemal zdravilo Finlee ali pa bo doжил.

Plodnost

Zdravilo Finlee lahko zmanjša število semenčic. Mogoče je, da se število semenčic po koncu zdravljenja z zdravilom Finlee ne vrne na normalno raven.

Jemanje zdravila Finlee skupaj s trametinibom v obliki peroralne raztopine: Trametinib lahko poslabša plodnost pri moških in ženskah.

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Finlee se z zdravnikom posvetujte, na kakšen način bi lahko izboljšali možnost, da bi imel vaš otrok v prihodnje lahko otroke.

Kontracepcija

- Če obstaja možnost, da vaš otrok zanosi, mora uporabljati zanesljivo kontracepcijsko zaščito (kontracepcijo) v času jemanja zdravila Finlee v kombinaciji s trametinibom v obliki peroralne raztopine in še najmanj 16 tednov po zadnjem odmerku zdravila Finlee v kombinaciji s trametinibom.
- Med jemanjem zdravila Finlee v kombinaciji s trametinibom v obliki peroralne raztopine se lahko zgodi, da hormonska kontracepcijska sredstva (npr. kontracepcijske tablete, injekcije ali obliži) ne delujejo enako dobro. Uporabljati je treba nek drug učinkovit način kontracepcije, tako da med jemanjem te kombinacije zdravil ne pride do zanositve. Za nasvet prosite zdravnika ali medicinsko sestro.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Finlee ima lahko neželene učinke, ki lahko pri vašem otroku vplivajo na sposobnost upravljanja vozil, vožnje kolesa/skuterja, upravljanja strojev ali sodelovanja pri drugih dejavnostih, pri katerih je potrebna pozornost. Če ima vaš otrok težave z vidom, če se mu zdi, da je utrujen ali šibak ali da ima malo energije, naj se takim dejavnostim izogiba.

Opise teh učinkov najdete v 4. poglavju. Za napotke preberite vse informacije v tem navodilu.

Če ste glede česar koli negotovi, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Bolezen, simptomi in okoliščine zdravljenja pri vašem otroku lahko vplivajo tudi na njegovo sposobnost za sodelovanje pri takih dejavnostih.

Zdravilo Finlee vsebuje kalij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (39 mg) kalija na največji dnevni odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez kalija'.

Zdravilo Finlee vsebuje benzilalkohol

To zdravilo vsebuje <0,00078 mg benzilalkohola v eni disperzibilni tableti.

Benzilalkohol lahko povzroči alergijske reakcije.

Če je vaš otrok noseč ali če doji, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Večje količine benzilalkohola se namreč lahko kopičijo v telesu vašega otroka in povzročijo neželeni učinek, imenovan "metabolična acidoza".

Vprašajte zdravnika ali farmacevta za nasvet, če ima vaš otrok bolezen jeter ali ledvic. Večje količine benzilalkohola se namreč lahko kopičijo v telesu vašega otroka in povzročijo neželeni učinek, imenovan "metabolična acidoza".

3. Kako dajati zdravilo Finlee

Pri dajanju tega zdravila svojemu otroku vedno natančno upoštevajte navodila zdravnika, farmacevta ali medicinske sestre. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Koliko zdravila je treba dati

Zdravnik bo določil pravi odmerek zdravila Finlee na osnovi telesne mase vašega otroka.

Zdravnik se lahko odloči, da bo vaš otrok prejemal nižji odmerek, če pride do neželenih učinkov.

Kako dajati zdravilo

Za podrobnosti glede priprave in dajanja raztopine iz disperzibilnih tablet preglejte Navodila za uporabo na koncu tega navodila.

- **Zdravilo Finlee** dajajte otroku **dvakrat na dan**. Dajanje zdravila Finlee vsak dan ob isti uri vam pomaga, da ne pozabite, kdaj morate otroku dati zdravilo. Presledek med odmerkoma zdravila Finlee naj bo približno 12 ur. Trametinib v obliki peroralne raztopine je treba jemati samo enkrat na dan. Trametinib v obliki peroralne raztopine lahko dajete otroku **bodisi** z jutranjim **ali** z večernim odmerkom zdravila Finlee.
- Zdravilo Finlee dajajte otroku na prazen želodec, najmanj eno uro pred obrokom in najmanj dve uri po obroku, kar pomeni, da:
 - mora otrok po zaužitju zdravila Finlee počakati **vsaj 1 uro**, preden užije hrano,
 - mora otrok po jedi počakati **vsaj 2 uri**, preden prejme zdravilo Finlee,
 - po potrebi lahko otroka nahranite z dojenjem in/ali mlečno formulo, če je lačen.

Če ste otroku dali večji odmerek zdravila Finlee, kot bi smeli

Če ste otroku dali preveč zdravila Finlee, **se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro**. Če je mogoče, jim pokažite pakiranje zdravila Finlee in to navodilo.

Če ste otroku pozabili dati zdravilo Finlee

Če je zamuda z izpuščenim odmerkom krajša od 6 ur, dajte zdravilo otroku takoj, ko se spomnite.

Če je zamuda z izpuščenim odmerkom 6 ur ali več, preskočite izpuščeni odmerek. Otroku dajte naslednji odmerek ob običajnem času in nato nadaljujte z dajanjem zdravila Finlee ob običajnem času. Otroku ne dajajte dvojnega odmerka, če ste mu pozabili dati prejšnji odmerek.

Če otrok po zaužitju zdravila Finlee bruha

Če vaš otrok po zaužitju zdravila Finlee bruha, mu ne dajajte naslednjega odmerka predčasno, ampak šele takrat, ko je čas zanj po razporedu.

Če ste otroku prenehali dajati zdravilo Finlee

Zdravilo Finlee dajajte otroku, kolikor dolgo vam svetuje zdravnik. Ne nehajte otroku dajati zdravila, dokler vam tega ne svetuje zdravnik.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Prenehajte z dajanjem tega zdravila in poiščite nujno zdravniško pomoč, če ima vaš otrok katerega od naslednjih simptomov:

- izkašljevanje krvi, izločanje krvi v urinu, bruhanje krvi ali izbruhana vsebina, ki je videti kot kavna usedlina, rdeče blato ali črno blato, ki je videti kot katran: to so lahko znaki krvavitve;
- zvišana telesna temperatura (38 °C ali višja);
- bolečine v prsnem košu ali zadihanost, lahko s sočasno zvišano telesno temperaturo ali kašljem: to so lahko znaki pnevmonitisa ali vnetja pljuč (intersticijska bolezen pljuč);
- zamegljen vid, poslabšanje vida ali druge motnje vida: to so lahko znaki odstopa mrežnice;
- pordelo oko, bolečina v očesu, povečana občutljivost za svetlobo: to so lahko znaki uveitisa;
- nepojasnjene bolečine v mišicah, mišični krči ali šibkost mišic, temno obarvan urin: to so lahko znaki rabdomiolize;
- hude bolečine v trebuhu: to je lahko znak pankreatitisa;
- zvišana telesna temperatura, otekle bezgavke ter sočasne podplutbe ali izpuščaji: to so lahko znaki bolezni, pri kateri imunski sistem izdeluje preveč celic, ki se borijo proti okužbam, kar lahko povzroči različne simptome (to imenujemo hemofagocitna limfocitocitoza);
- rdečkaste lise na trupu v obliki krogov ali koncentričnih obročev z mehurčki v središču ali brez njih, luščenje kože, razjede v ustih, žrelu, nosu, na spolovilih in očeh: to so lahko znaki resnega kožnega izpuščaja, ki je lahko življenjsko nevaren, pred pojavom izpuščaja pa ima bolnik lahko zvišano telesno temperaturo in gripi podobne simptome (Stevens-Johnsonov sindrom), obsežen izpuščaj, zvišana telesna temperatura in povečane bezgavke (sindrom DRESS).

Drugi možni neželeni učinki

Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 oseb)

- glavobol
- omotica
- kašelj
- driska, občutek slabosti (navzea), bruhanje, zaprtost, bolečine v trebuhu
- težave s kožo, kot so izpuščaji, aknam podoben izpuščaji, suha ali srbeča koža, rdečina kože
- okužba nohtne posteljice
- bolečine v rokah ali nogah oziroma sklepov
- pomanjkanje energije, občutek šibkosti ali utrujenost
- povečanje telesne mase
- zvišane vrednosti jetrnih encimov v izvidih krvnih preiskav
- znižano število belih krvnih celic (nevtropenija, levkopenija)
- znižano število rdečih krvnih celic (anemija)

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 oseb)

- okužbe zgornjih dihal s simptomi, kot so vneto grlo oziroma žrelo in zamašen nos (nazofaringitis)
- pogosto uriniranje z bolečinami ali pekočim občutkom (okužba sečil)
- spremembe na koži, med drugim okužba kože (celulitis), vnetje lasnih mešičkov v koži, vnetje kože z luščenjem (generaliziran ekfoliativni dermatitis), bradavicam podobni izrastki (kožni papilomi), zadebelitev zunanje plasti kože (hiperkeratoza)
- zmanjšan apetit
- nizek krvni tlak (hipotenzija)
- zvišan krvni tlak (hipertenzija)
- zadihanost
- vnetje ali razjede ustne sluznice, vnetje sluznic
- vnetje podkožnega maščevja (panikulitis)
- neobičajno izpadanje ali tanjšanje las
- rdeče in boleče dlani in stopala (sindrom dlani in stopal)
- mišični spazmi (krči)
- mrazenje
- alergijska reakcija (preobčutljivost)
- dehidracija
- težave z vidom, kar vključuje zamegljen vid
- znižana frekvenca srčnega utripa (bradikardija)
- utrujenost, neprijeten občutek v prsnem košu, omotica, palpitacije (zmanjšan iztisni delež)
- otekanje tkiva (edem)
- bolečine v mišicah (mialgija)
- utrujenost, mrazenje, vneto grlo ali žrelo, bolečine v sklepih ali mišicah (gripi podobna bolezen)
- nenormalne vrednosti kreatin-kinaze, encima, ki je večinoma prisoten v srcu, možganih in skeletnih mišicah
- zvišana vrednost sladkorja v krvi
- znižana vrednost natrija ali fosfatov v krvi
- znižano število trombocitov (krvnih ploščic, ki so pomembne za strjevanje krvi)

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 oseb)

- vnetje črevesja (kolitis)
- razpoke na koži
- nočno znojenje
- prekomerno znojenje

Poleg zgoraj navedenih neželenih učinkov so o naslednjih neželenih učinkih poročali zaenkrat samo pri odraslih, lahko pa se pojavijo tudi pri otrocih:

- suha usta
- povečana občutljivost kože na sonce
- odpoved ledvic
- benigni kožni tumor (akrohordon)
- vnetna bolezen, ki prizadene predvsem kožo, pljuča, oči in bezgavke (sarkoidoza)
- vnetje ledvic
- predrtje (perforacija) stene želodca ali črevesa
- vnetje srčne mišice, ki lahko povzroči zadihanost, zvišano telesno temperaturo, palpitacije in bolečine v prsnem košu

Poročanje o neželenih učinkih

Če pri otroku opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Finlee

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki plastenke in škatli poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Raztopino uporabite najkasneje v 30 minutah po tem, ko se tablete raztopijo.

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Finlee

- Učinkovina je dabrafenib. Ena disperzibilna tableta vsebuje dabrafenibijev mesilat v količini, ki ustreza 10 mg dabrafeniba.
- Druge sestavine zdravila so: manitol (E 421), mikrokristalna celuloza (E 460), krospovidon (E 1202), hipromeloza (E 464), kalijev acesulfam (E 950) (glejte poglavje 2), magnezijev stearat (E 470b), umetna aroma jagodičevja (maltodekstrin, propilenglikol [E 1520], umetne arome, trietilcitrát [E 1505], benzilalkohol [E 1519] [glejte poglavje 2]) in brezvodni koloidni silicijev dioksid (E 551).

Izgled zdravila Finlee in vsebina pakiranja

Finlee 10 mg disperzibilne tablete so bele do rahlo rumene okrogle tablete velikosti 6 mm z vtisnjeno oznako "D" na eni strani in "NVR" na drugi.

Plastenke so iz bele plastike in imajo plastične navojne zaporke.

Plastenke vsebujejo tudi sušilno sredstvo s silikagelom v majhnih valjastih vsebnikih. Sušilno sredstvo je treba pustiti v plastenki in se ga ne sme zaužiti.

Finlee 10 mg disperzibilne tablete so na voljo v pakiranjih, ki vsebujejo 1 ali 2 plastenki (210 ali 420 disperzibilnih tablet) in 2 odmerni posodici.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC

Verovškova ulica 57
1000, Ljubljana
Slovenija

Novartis Pharma GmbH

Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Nemčija

Novartis Farmacéutica S.A.

Gran Via de les Corts Catalanes 764
08013 Barcelona
Španija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 66 30 810

Lietuva

SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas
Tel: +370 5 269 16 50

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Magyarország

Novartis Hungária Kft.
Tel.: +36 1 457 65 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 88 04 52 111

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom (Northern Ireland)

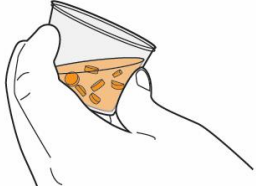
Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

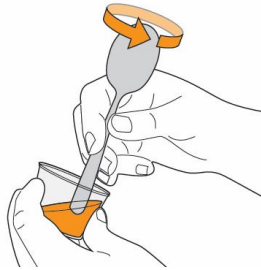

Navodilo je bilo nazadnje revidirano

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

NAVODILA ZA UPORABO


POGLAVJE A DAJANJE ZDRAVILA Z ODMERNO POSODICO	
<p>Pred dajanjem zdravila Finlee morate tablete raztopiti v vodi. Za raztapljanje tablet v vodi upoštevajte spodnja navodila.</p> <p>Če raztopina zdravila Finlee pride na kožo, prizadeti predel dobro umijte z milom in vodo.</p> <p>Če vam raztopina zdravila Finlee pride v oči, jih dobro sperite s hladno vodo.</p> <p>V primeru razlitja upoštevajte navodila v poglavju “ČIŠČENJE V PRIMERU RAZLITJA”.</p>	
1	
Pred odmerjanjem zdravila Finlee si umijte in obrišite roke.	
2	
V odmerno posodico nalijte negazirano pitno vodo: <ul style="list-style-type: none">○ približno 5 ml za 1 do 4 tablete○ približno 10 ml za 5 do 15 tablet.	
3	
Za otroke varno zaporko odstranite tako, da jo potisnete navzdol in zavrtite v nasprotni smeri urinega kazalca.	
4	
<p>Naštejte predpisano število tablet v dlan in jih položite v odmerno posodico.</p> <p>Plastenka vsebuje 2 plastična vsebnika s sušilnim sredstvom silikagelom, ki ohranja tablete suhe.</p> <p>Če kateri od vsebnikov pade iz plastenke, ga vrnite v platenko.</p> <p>Vsebnikov s sušilnim sredstvom ne zavržite.</p> <p>Plastenko zaprite z zaporko. Zaprto platenko položite v škatlo in jo shranjujte otrokom nedosegljivo.</p>	

<p>5</p> <p>Nekoliko nagnite odmerno posodico in vsebino nežno mešajte z ročajem čajne žličke iz nerjavečega jekla, dokler se tablete povsem ne raztopijo (kar lahko traja 3 minute ali več). Pripravljena raztopina bo motno bela.</p> <p>Raztopino uporabite najkasneje v 30 minutah po tem, ko se tablete raztopijo.</p>	
<p>6</p> <p>Poskrbite, da bo otrok spil vso raztopino iz odmerne posodice.</p>	
<p>7</p> <p>V prazno odmerno posodico nalijte še približno 5 ml negazirane pitne vode in jo premešajte z ročajem čajne žličke iz nerjavečega jekla (ostanek tablet v odmerni posodici je včasih težko opaziti).</p>	
<p>8</p> <p>Poskrbite, da bo otrok spil tudi vso to raztopino iz odmerne posodice.</p>	
<p>9</p> <p>Za predpisan odmerek od 5 do 15 tablet ponovite koraka 7 in 8.</p>	
<p>10</p> <p>Za navodila za čiščenje glejte "POGLAVJE C".</p>	

POGLAVJE B DAJANJE ZDRAVILA Z BRIZGO ZA PERORALNO ODMERJANJE ALI PO HRANILNI SONDII

Najmanjša potrebna velikost hranilne sonde:

Vaš odmerek	Najmanjša velikost
1 do 3 tablete	10 F (French gauge)
4 do 15 tablet	12 F (French gauge)

<p>1</p> <p>Za raztapljanje tablet izvedite korake od 1 do 5 v "POGLAVJU A", nato pa nadaljujte s korakom 2 v tem poglavju.</p>	
<p>2</p> <p>Povlecite vso raztopino iz odmerne posodice v brizgo, ki je združljiva s hranilno sondo ali je primerna za peroralno odmerjanje.</p>	
<p>3a</p> <p>Dajanje z brizgo za peroralno odmerjanje: Vstavite del brizge za peroralno odmerjanje v usta tako, da se vrh brizge dotika notranje strani lica na eni ali drugi strani.</p> <p>Počasi potiskajte bat do konca, da bolniku odmerite celoten odmerek.</p> <p>OPOZORILO: Če dajete zdravilo Finlee neposredno v žrelo ali če prehitro pritiskate na bat, lahko pride do dušenja.</p>	
<p>3b</p> <p>Dajanje po hranilni sondi: Raztopino dovajajte v hranilno sondo po navodilih proizvajalca sonde.</p>	
<p>4</p> <p>V prazno odmerno posodico nalijte še približno 5 ml negazirane pitne vode in jo premešajte z ročajem čajne žličke iz nerjavečega jekla, da raztopite še ostanek tablet (ostanek tablet v odmerni posodici je včasih težko opaziti).</p>	
<p>5</p> <p>Povlecite vso raztopino iz odmerne posodice v brizgo, ki je združljiva s hranilno sondo ali je primerna za peroralno odmerjanje.</p>	
<p>6</p> <p>Potisnite raztopino v hranilno sondo ali proti notranji strani lica.</p>	
<p>7</p> <p>Korake od 4 do 6 ponovite skupno trikrat, da boste dali celoten odmerek.</p>	

POGLAVJE C ČIŠČENJE**Odmerna posodica**

- Odmerno posodico takoj po odmerjanju sperite z vodo. Ne uporabite vroče vode, ker lahko odmerna posodica spremeni obliko.
- Otresite odvečno vodo in posodico obrišite do suhega s čisto papirnato brisačo.
- Odmerno posodico vedno hranite ločeno od drugih kuhinjskih potrebščin, da se ne bi umazale med seboj.
- Če sta obe odmerni posodici umazani in ju ni mogoče očistiti samo z vodo, se obrnite na farmacevta, da vam priskrbi novo odmerno posodico.

Čajna žlička

- Čajno žličko pomijte ročno s toplo vodo z detergentom ali jo operite v pomivalnem stroju.

Brizga za peroralno odmerjanje

Če uporabljate brizgo za peroralno odmerjanje, jo očistite na naslednji način:

1. Kozarec napolnite s toplo vodo z detergentom.
2. Brizgo za peroralno odmerjanje položite v kozarec s toplo vodo z detergentom.
3. V brizgo za peroralno odmerjanje potegnite vodo in jo spet izpraznite, to ponovite 4 do 5-krat.
4. Bat odstranite iz telesa brizge.
5. Kozarec, bat in telo brizge sperite pod toplo vodo iz pipe.
6. Bat in telo brizge pustite na suhi podlagi, da se posušita pred naslednjo uporabo.

Odmerno posodico lahko uporabljate do 4 mesece po prvi uporabi. Po 4 mesecih lahko odmerno posodico zavržete med gospodinjske odpadke.

ČIŠČENJE V PRIMERU RAZLITJA

Če polijete nekaj raztopine zdravila Finlee, izvedite naslednje korake:

1. Nadenite si plastične rokavice.
2. Raztopino v celoti popivnjajte z vpojnim materialom, kot so papirnate brisače, namočene z mešanico vode in gospodinjskega razkužila.
3. Čiščenje s sveže namočenim vpojnim materialom ponovite vsaj 3-krat, dokler površina ni čista.
4. Nato površino osušite s papirnatimi brisačami.
5. Ves material za enkratno uporabo, ki ste ga uporabili za čiščenje polite raztopine, odvrzite v plastično vrečko, ki jo je mogoče zatesniti.
6. Vprašajte farmacevta, kam je treba odvreči to plastično vrečko.
7. Roke si dobro umijte z milom in vodo.