

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Finlee 10 mg tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej zawiera 10 mg dabrafenibu w postaci mezylanu dabrafenibu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej zawiera <0,00078 mg alkoholu benzylowego.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej.

Okrągła, obustronnie wypukła tabletki o średnicy 6 mm w kolorze od białego do lekko żółtego, z wytłoczonym napisem „D” po jednej stronie i „NVR” po drugiej stronie tabletki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Glejak o niskim stopniu złośliwości

Produkt leczniczy Finlee w skojarzeniu z trametynibem jest wskazany do stosowania w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku 1 roku i starszych z glejakiem o niskim stopniu złośliwości (ang. low-grade glioma, LGG) z mutacją BRAF V600E, którzy wymagają terapii systemowej.

Glejak o wysokim stopniu złośliwości

Produkt leczniczy Finlee w skojarzeniu z trametynibem jest wskazany do stosowania w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku 1 roku i starszych z glejakiem o wysokim stopniu złośliwości (ang. high-grade glioma, HGG) z mutacją BRAF V600E, którzy otrzymali wcześniej przynajmniej jeden cykl leczenia radioterapią i (lub) chemioterapią.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem leczniczym Finlee powinien rozpoczynać i nadzorować wykwalifikowany lekarz posiadający doświadczenie w stosowaniu leków przeciwnowotworowych.

Przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Finlee, u pacjentów należy potwierdzić obecność mutacji genu BRAF V600E ocenioną za pomocą wyrobu medycznego do diagnostyki *in vitro* (IVD) z oznakowaniem CE i odpowiednim przeznaczeniem. Jeżeli wyrób medyczny do diagnostyki *in vitro* ze znakiem CE nie jest dostępny, potwierdzenie mutacji genu BRAF V600E należy ocenić za pomocą alternatywnego, zwalidowanego testu.

Produkt leczniczy Finlee jest stosowany w skojarzeniu z trametynibem w postaci proszku do sporządzania roztworu doustnego. Dawkowanie trametynibu w postaci proszku do sporządzania roztworu doustnego, patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL).

Produktu leczniczego Finlee nie można zastępować innymi postaciami dabrafenibu, ponieważ nie wykazano ich biorównoważności (patrz punkt 5.2).

Dawkowanie

Zalecaną dawkę produktu leczniczego Finlee stosowaną dwa razy na dobę ustala się na podstawie masy ciała (Tabela 1).

Tabela 1 Schemat dawkowania w zależności od masy ciała

| Masa ciała* | Zalecana dawka (mg dabrafenibu) przyjmowana dwa razy na dobę | Zalecana dawka (liczba tabletek 10 mg) przyjmowana dwa razy na dobę |
|-------------|--|---|
| 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 |

*W razie konieczności masę ciała zaokrąglić do najbliższej wartości w kg.
Nie ustalono zalecanej dawki dla pacjentów o masie ciała mniejszej niż 8 kg.
Należy zapoznać się z ChPL trametynibu w postaci proszku do sporządzania roztworu doustnego, punkty „Dawkowanie” i „Sposób podawania”, w których podano wskazówki dotyczące dawkowania trametynibu, gdy jest on stosowany w skojarzeniu z produktem leczniczym Finlee.

Czas trwania leczenia

Leczenie produktem Finlee należy kontynuować do progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności. Dane dotyczące pacjentów z glejakiem w wieku powyżej 18 lat są ograniczone, dlatego kontynuacja leczenia pacjentów dorosłych powinna opierać się na indywidualnej ocenie korzyści i ryzyka u każdego pacjenta przeprowadzonej przez lekarza.

Pominięcie lub opóźnienie podania dawki

Jeśli dojdzie do pominięcia dawki produktu leczniczego Finlee, dawkę tę należy przyjąć tylko, jeśli do przyjęcia kolejnej wyznaczonej dawki pozostało więcej niż 6 godzin. W przypadku wystąpienia wymiotów po przyjęciu produktu leczniczego Finlee nie należy podawać dodatkowej dawki, a kolejną dawkę należy przyjąć o następnej wyznaczonej porze.

Modyfikacja dawki

Postępowanie w razie działań niepożądanych może wymagać zmniejszenia dawki, przerwania leczenia lub zakończenia leczenia (patrz Tabele 2 i 3).

Jeśli wystąpią objawy toksyczności związane z leczeniem, wówczas należy jednocześnie zmniejszyć dawkę, okresowo przerwać leczenie lub odstawić na stałe zarówno dabrafenib, jak i trametynib. Wyjątki, w których konieczne są modyfikacje dawkowania tylko jednego z dwóch leków opisano szczegółowo poniżej dla zapalenia błony naczyniowej oka, nowotworów złośliwych z mutacją RAS poza lokalizacją na skórze (związanych głównie z dabrafenibem), zmniejszenia frakcji wyrzutowej lewej komory serca (ang. left ventricular ejection fraction, LVEF), niedrożności naczyń żylnych siatkówki (ang. retinal vein occlusion, RVO), odwarstwienia się nabłonka barwnikowego siatkówki (ang. retinal pigment epithelial detachment, RPED) i choroby śródmiąższowej płuc (ang. interstitial lung disease, ILD)/zapalenia płuc (związanych głównie z trametynibem).

Nie zaleca się modyfikowania dawek lub czasowego przerywania leczenia w przypadku działań niepożądanych, takich jak nowotwory złośliwe skóry (patrz punkt 4.4).

Tabela 2 Schemat modyfikacji dawkowania w zależności od stopnia nasilenia działań niepożądanych (z wyłączeniem gorączki)

| Stopień (CTCAE)* | Zalecane modyfikacje dawkowania dabrafenibu |
|---|---|
| Stopień 1 lub stopień 2 (tolerowane) | Kontynuować leczenie i kontrolować pacjenta odpowiednio do wskazań klinicznych. |
| Stopień 2 (nietolerowane) lub stopień 3 | Wstrzymać leczenie do czasu zmniejszenia nasilenia objawów toksyczności do stopnia 0 do 1, a następnie zmniejszyć dawkę o jeden poziom po wznowieniu leczenia. Wskazówki dotyczące poziomu dawki, patrz Tabela 3. |
| Stopień 4 | Całkowicie zaprzestać leczenia lub wstrzymać leczenie do czasu zmniejszenia nasilenia objawów toksyczności do stopnia 0 do 1, a następnie zmniejszyć dawkę o jeden poziom po wznowieniu leczenia. Wskazówki dotyczące poziomu dawki, patrz Tabela 3. |

* Nasilenie klinicznych działań niepożądanych oceniane według wspólnych kryteriów terminologii dla zdarzeń niepożądanych (*ang. Common Terminology Criteria for Adverse Events CTCAE*)

Tabela 3 Zalecane poziomy zmniejszania dawek z powodu działań niepożądanych

| Masa ciała | Zalecana dawka (mg dabrafenibu) dwa razy na dobę | Zmniejszona dawka (liczba tabletek 10 mg) przyjmowana dwa razy na dobę | | |
|-------------|--|--|---------------------------------|----------------------------------|
| | | Pierwszy poziom zmniejszenia dawki | Drugi poziom zmniejszenia dawki | Trzeci poziom zmniejszenia dawki |
| 8 do 9 kg | 20 mg | 1 | N/A | N/A |
| 10 to 13 kg | 30 mg | 2 | 1 | N/A |
| 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 to 50 kg | 130 mg | 9 | 7 | 4 |
| ≥51 kg | 150 mg | 10 | 8 | 5 |

N/A=nie dotyczy
Trwale zakończyć leczenie produktem leczniczym Finlee, jeśli pacjent nie jest w stanie tolerować dawki 10 mg dwa razy na dobę lub w przypadku maksymalnego 3-krotnego zmniejszenia dawki.

Gdy objawy niepożądane u danego pacjenta poddają się skutecznie leczeniu, wówczas można rozważyć ponowne zwiększenie dawki z zastosowaniem takich samych stopni modyfikacji dawkowania. Dawka dabrafenibu nie powinna być większa niż zalecana dawka podana w Tabeli 1.

Modyfikacja dawki z powodu wybranych działań niepożądanych

Gorączka

Jeśli temperatura ciała pacjenta wynosi $\geq 38^{\circ}\text{C}$, leczenie dabrafenibem i trametynibem należy przerwać. W przypadku nawrotu leczenia można również przerwać po wystąpieniu pierwszych objawów gorączki. Należy rozpocząć podawanie leków przeciwgorączkowych, takich jak ibuprofen lub acetaminofen/paracetamol. Należy rozważyć zastosowanie doustnych kortykosteroidów

w sytuacji, gdy działanie leków przeciwgorączkowych jest niewystarczające. Należy ocenić stan pacjentów w celu wykrycia przedmiotowych i podmiotowych objawów zakażenia i w razie konieczności leczyć zgodnie z lokalnie obowiązującą praktyką (patrz punkt 4.4). Leczenie należy wznowić, jeśli u pacjenta nie występują objawy od co najmniej 24 godzin (1) podając taką samą dawkę lub (2) zmniejszając dawkę o jeden poziom, jeśli gorączka nawraca i (lub) towarzyszą jej inne ciężkie objawy, w tym odwodnienie, hipotonia lub niewydolność nerek.

Wyjątki dotyczące modyfikacji dawkowania (gdy zmniejszenie dawki dotyczy tylko jednego z dwóch leków) w związku z wybranymi działaniami niepożądanymi

Zapalenie błony naczyniowej oka

Nie ma konieczności modyfikacji dawkowania w przypadku zapalenia błony naczyniowej oka, o ile zapalenie to jest skutecznie kontrolowane za pomocą leków stosowanych miejscowo. Jeśli zapalenie błony naczyniowej oka nie odpowiada na leki stosowane miejscowo podawane do oka, należy wstrzymać podawanie dabrafenibu aż do ustąpienia zapalenia oka, a następnie należy wznowić leczenie dabrafenibem w dawce zmniejszonej o jeden poziom. Nie ma konieczności modyfikacji dawkowania trametynibu stosowanego w skojarzeniu z dabrafenibem (patrz punkt 4.4).

Nowotwory złośliwe z mutacją RAS o lokalizacji poza skórą

U pacjentów z nowotworami złośliwymi z mutacją RAS o lokalizacji poza skórą, przed podjęciem decyzji o kontynuacji leczenia należy koniecznie rozważyć korzyści i ryzyko. Nie ma konieczności modyfikacji dawkowania trametynibu stosowanego w skojarzeniu z dabrafenibem (patrz punkt 4.4).

Zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF)/Zaburzenia czynności lewej komory

W przypadku bezwzględnego zmniejszenia LVEF o >10% w stosunku do wartości przed leczeniem oraz wartości frakcji wyrzutowej poniżej dolnej granicy normy przyjętej w ośrodku należy zapoznać się z instrukcjami dotyczącymi modyfikowania dawki trametynibu w ChPL trametynibu w postaci proszku do sporządzania roztworu doustnego (patrz punkt 4.2). Nie ma konieczności modyfikacji dawkowania dabrafenibu stosowanego w skojarzeniu z trametynibem (patrz punkt 4.4).

Niedrożność naczyń żylnych siatkówki (RVO) i odwarstwienie nabłonka barwnikowego siatkówki (RPED)

W przypadku zgłoszenia przez pacjentów nowych zaburzeń widzenia, takich jak pogorszenie widzenia centralnego, widzenie niewyraźne lub utrata wzroku na dowolnym etapie leczenia skojarzonego dabrafenibu z trametynibem, należy zapoznać się z instrukcjami dotyczącymi modyfikowania dawki trametynibu w ChPL trametynibu w postaci proszku do sporządzania roztworu doustnego (patrz punkt 4.2). Nie ma konieczności modyfikacji dawkowania dabrafenibu, gdy lek jest przyjmowany w skojarzeniu z trametynibem w potwierdzonych przypadkach RVO lub RPED.

Śródmiąższowa choroba płuc (ILD)/zapalenie płuc

W przypadku pacjentów leczonych dabrafenibem w skojarzeniu z trametynibem z podejrzeniem ILD lub zapalenia płuc, w tym pacjentów z nowymi lub postępującymi objawami i wynikami badań obejmującymi kaszel, duszności, niedotlenienie, wysięk opłucnowy lub nacieki, będących w trakcie badań diagnostycznych, należy zapoznać się z instrukcjami dotyczącymi modyfikowania dawki trametynibu w ChPL trametynibu w postaci proszku do sporządzania roztworu doustnego (patrz punkt 4.2). Nie ma konieczności modyfikacji dawkowania dabrafenibu, gdy lek jest przyjmowany w skojarzeniu z trametynibem u pacjentów z ILD lub zapaleniem płuc.

Szczególne populacje pacjentów

Zaburzenia czynności wątroby

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby. Nie ma dostępnych danych klinicznych na temat pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, w związku z czym nie można określić ewentualnej konieczności dostosowania dawki (patrz punkt 5.2). Metabolizm wątrobowy i wydzielanie z żółcią są głównymi drogami eliminacji dabrafenibu i jego metabolitów, w związku z czym ekspozycja u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby może być zwiększona. Należy zachować ostrożność podczas stosowania dabrafenibu u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Zaburzenia czynności nerek

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Nie ma dostępnych danych klinicznych na temat pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, w związku z czym nie można określić ewentualnej konieczności dostosowania dawki (patrz punkt 5.2). Należy zachować ostrożność podczas stosowania dabrafenibu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem u dzieci w wieku poniżej 1 roku. Dane nie są dostępne. Badania prowadzone na młodych zwierzętach wykazały działania dabrafenibu, których nie obserwowano u dorosłych zwierząt (patrz punkt 5.3). Dane dotyczące bezpieczeństwa dłuższego stosowania u dzieci i młodzieży są obecnie ograniczone.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Finlee jest przeznaczony do doustnego podawania.

Produkt leczniczy Finlee należy przyjmować bez posiłku, co najmniej jedną godzinę przed lub dwie godziny po posiłku (patrz punkt 5.2). Mleko matki i (lub) mleko modyfikowane można podawać na żądanie, jeśli pacjent nie toleruje pozostawania na czczo.

Zaleca się przyjmowanie dawek produktu leczniczego Finlee mniej więcej o tej samej porze każdego dnia, zachowując odstęp około 12 godzin między dawkami. Dawkę trametynibu przyjmowaną raz na dobę należy zażywać codziennie o tej samej porze, jednocześnie z poranną albo wieczorną dawką produktu leczniczego Finlee.

Jeśli pacjent nie jest w stanie przełykać lub ma założony zgłębnik nosowo-żołądkowy in situ, zawiesina przygotowana z tabletki produktu leczniczego Finlee może być podana przez zgłębnik.

Instrukcję dotyczącą przygotowania i podania zamieszczono w punkcie 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Produkt leczniczy Finlee w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej jest przeznaczony do stosowania w skojarzeniu z trametynibem w postaci proszku do sporządzania roztworu doustnego, ponieważ istnieją ograniczone dane dotyczące skuteczności dabrafenibu stosowanego w monoterapii i trametynibu stosowanego w monoterapii w leczeniu glejaka z mutacją BRAF V600. Przed rozpoczęciem leczenia należy zapoznać się z ChPL trametynibu w postaci proszku do sporządzania roztworu doustnego. Dodatkowe informacje dotyczące ostrzeżeń i środków ostrożności związanych z leczeniem trametynibem, patrz ChPL trametynibu w postaci proszku do sporządzania roztworu doustnego.

Badanie w kierunku mutacji BRAF V600E

Nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania dabrafenibu u pacjentów z glejakiem z genem BRAF typu dzikiego. Nie należy stosować dabrafenibu u pacjentów z glejakiem z genem BRAF typu dzikiego (patrz punkt 5.1).

Nowe nowotwory złośliwe

Gdy dabrafenib jest stosowany w skojarzeniu z trametynibem mogą wystąpić nowe nowotwory złośliwe, skórne lub z lokalizacją poza skórą.

Nowotwory złośliwe skóry

U pacjentów leczonych dabrafenibem w skojarzeniu z trametynibem obserwowano przypadki nowotworów złośliwych skóry, takich jak rak płaskonabłonkowy skóry (ang. cutaneous squamous cell carcinoma, cuSCC), w tym rogowiak kolczystokomórkowy i nowe pierwotne ognisko czerniaka (patrz punkt 4.8). Zaleca się wykonanie badania skóry przed rozpoczęciem leczenia dabrafenibem, a następnie co miesiąc w trakcie leczenia oraz przez okres do sześciu miesięcy po zakończeniu leczenia. Kontrolę pacjenta należy kontynuować przez 6 miesięcy po zakończeniu podawania dabrafenibu lub do czasu rozpoczęcia innego leczenia przeciwnowotworowego.

Podjęte zmiany skórne należy leczyć przez dermatologiczne wycięcie i nie wymagają one modyfikacji leczenia. Pacjentom należy zalecić, aby niezwłocznie informowali lekarza o wystąpieniu nowych zmian skórnych.

Nowotwory złośliwe w lokalizacji innej niż skóra

W badaniach *in vitro* wykazano paradoksalną aktywację szlaku sygnałowego kinaz białkowych aktywowanych mitogenami (kinaz MAP), przekazujących sygnały do komórek BRAF typu dzikiego z mutacjami RAS, po ekspozycji na inhibitory BRAF. Może to prowadzić do zwiększenia ryzyka nowotworów w lokalizacji innej niż skóra po ekspozycji na dabrafenib u pacjentów z mutacjami RAS (patrz punkt 4.8). W badaniach klinicznych z udziałem osób dorosłych obserwowano występowanie nowotworów złośliwych związanych z RAS, zarówno po zastosowaniu innych inhibitorów BRAF (przewlekła białaczka mielomonocytoza i rak płaskonabłonkowy w regionie głowy lub szyi w lokalizacji innej niż skóra), jak i po zastosowaniu dabrafenibu w monoterapii (gruczolakorak trzustki, gruczolakorak przewodów żółciowych) i dabrafenibu w skojarzeniu z trametynibem (rak jelita grubego, rak trzustki).

Należy rozważyć ryzyko i korzyści terapeutyczne przed zastosowaniem dabrafenibu u pacjentów z nowotworem złośliwym związanym z mutacją RAS w wywiadzie lub współistniejącym. Należy wykonać badania przesiewowe pacjentów w kierunku ukrytych współistniejących nowotworów złośliwych.

Obserwację w kierunku wtórnych lub nawrotowych nowotworów złośliwych w lokalizacji innej niż skóra należy kontynuować przez 6 miesięcy po zakończeniu podawania dabrafenibu lub do czasu rozpoczęcia innego leczenia przeciwnowotworowego. W razie stwierdzonej nieprawidłowości należy postępować zgodnie z praktyką kliniczną.

Krwotok

U pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży przyjmujących dabrafenib w skojarzeniu z trametynibem zgłaszano występowanie krwotoku (patrz punkt 4.8). U pacjentów dorosłych przyjmujących dabrafenib w skojarzeniu z trametynibem występowały krwotoki rozległe i krwotoki prowadzące do zgonu. Ryzyko wystąpienia tych zdarzeń u pacjentów z małą liczbą płytek krwi ($<75\ 000/\text{mm}^3$) nie zostało ustalone, ponieważ tacy pacjenci zostali wykluczeni z badań klinicznych. Ryzyko krwotoku może wzrastać w przypadku jednoczesnego stosowania leków przeciwplatekcyjnych lub przeciwzakrzepowych. Jeśli dojdzie do krwotoku, pacjentów należy leczyć zgodnie ze wskazaniami.

Zaburzenia widzenia

U dzieci i młodzieży przyjmujących dabrafenib w skojarzeniu z trametynibem zgłaszano reakcje okulistyczne, w tym zapalenie błony naczyniowej oka i zapalenie ciała rzęskowego tęczówki (patrz punkt 4.8), przy czym w niektórych przypadkach czas do wystąpienia tych reakcji wyniósł kilka miesięcy. W badaniach klinicznych u dorosłych pacjentów leczonych dabrafenibem opisywano

objawy okulistyczne, w tym zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie ciała rzęskowego tęczówki i zapalenie tęczówki. Pacjentów należy rutynowo monitorować w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych dotyczących oczu (takich jak zaburzenia widzenia, światłowstręt i ból oka) podczas leczenia.

Nie ma konieczności dostosowania dawki o ile stan zapalny w obrębie gałki ocznej udaje się skutecznie opanować za pomocą leków o działaniu miejscowym. Jeśli zapalenie błony naczyniowej oka nie reaguje na miejscowe leczenie okulistyczne, należy wstrzymać podawanie dabrafenibu do ustąpienia zapalenia w obrębie gałki ocznej, a następnie wznowić leczenie dabrafenibem w dawce zmniejszonej o jeden poziom. Nie ma konieczności modyfikacji dawkowania trametynibu, gdy lek jest przyjmowany w skojarzeniu z dabrafenibem po rozpoznaniu zapalenia błony naczyniowej oka.

Odwarstwienie nabłonka barwnikowego siatkówki (RPED) i niedrożność naczyń żylnych siatkówki (RVO) mogą wystąpić podczas stosowania dabrafenibu w skojarzeniu z trametynibem. Należy zapoznać się z ChPL trametynibu w postaci proszku do sporządzania roztworu doustnego (patrz punkt 4.4).

Nie ma konieczności modyfikacji dawkowania dabrafenibu, gdy lek jest przyjmowany w skojarzeniu z trametynibem po rozpoznaniu RVO lub RPED.

Gorączka

W badaniach klinicznych z dabrafenibem u pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży zgłaszano występowanie gorączki (patrz punkt 4.8). Ciężkie, niezwiązane z zakażeniem epizody zwiększenia temperatury ciała były definiowane jako gorączka której towarzyszyły nasilone dreszcze, odwodnienie, niedociśnienie tętnicze i (lub) ostra niewydolność nerek pochodzenia przednerkowego u osób z wyjściowo prawidłową czynnością nerek. U dzieci i młodzieży otrzymujących dabrafenib w skojarzeniu z trametynibem mediana czasu do pierwszego wystąpienia gorączki wyniosła 1,3 miesiąca. U dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym lub rozsianym czerniakiem, którzy otrzymywali dabrafenib w skojarzeniu z trametynibem i u których wystąpiła gorączka, około połowa pierwszych epizodów gorączki miała miejsce w pierwszym miesiącu leczenia, a u około jednej trzeciej pacjentów wystąpiły co najmniej 3 epizody. Pacjenci z ciężkimi niezakaźnymi epizodami gorączkowymi dobrze reagowali na przerwanie leczenia i (lub) zmniejszenie dawki oraz leczenie objawowe.

Leczenie dabrafenibem i trametynibem należy przerwać, jeżeli temperatura ciała pacjenta wynosi $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (patrz punkt 5.1). W przypadku nawrotu leczenie można również przerwać po wystąpieniu pierwszych objawów gorączki. Należy rozpocząć podawanie leków przeciwgorączkowych, takich jak ibuprofen lub acetaminofen/paracetamol. Należy rozważyć zastosowanie doustnych kortykosteroidów w sytuacji, gdy działanie leków przeciwgorączkowych jest niewystarczające. Pacjentów należy oceniać w celu wykrycia przedmiotowych i podmiotowych objawów zakażenia. Po ustąpieniu gorączki leczenie można wznowić. W przypadku, gdy gorączka jest związana z innymi ciężkimi objawami przedmiotowymi lub podmiotowymi, należy ponownie rozpocząć leczenie od zmniejszonej dawki po ustąpieniu gorączki oraz jeśli jest to klinicznie uzasadnione (patrz punkt 4.2).

Zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF)/Zaburzenia czynności lewej komory

Opisywano przypadki, w których dabrafenib w skojarzeniu z trametynibem powodował zmniejszenie LVEF zarówno u pacjentów dorosłych, jak i u dzieci i młodzieży (patrz punkt 4.8). W badaniach klinicznych z udziałem dzieci i młodzieży mediana czasu do wystąpienia pierwszego epizodu zmniejszenia LVEF wynosiła około jednego miesiąca. W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów dorosłych mediana czasu wystąpienia pierwszego epizodu zaburzeń czynności lewej komory serca, niewydolności serca i zmniejszenia LVEF wyniosła pomiędzy 2 a 5 miesięcy.

U pacjentów otrzymujących dabrafenib w skojarzeniu z trametynibem sporadycznie zgłaszano występowanie ostrej ciężkiej dysfunkcji lewej komory spowodowanej zapaleniem mięśnia sercowego. Po przerwaniu leczenia obserwowano pełne wyzdrowienie. Lekarze powinni zachować czujność

wobec możliwości wystąpienia zapalenia mięśnia sercowego u pacjentów z nowymi przedmiotowymi lub podmiotowymi objawami dotyczącymi serca lub z nasileniem tych objawów. Szczegółowe informacje znajdują się w ChPL trametynibu w postaci proszku do sporządzania roztworu doustnego (patrz punkt 4.4). Nie ma konieczności modyfikacji dawkowania dabrafenibu, gdy lek jest przyjmowany w skojarzeniu z trametynibem.

Niewydolność nerek

Niewydolność nerek stwierdzono u $\leq 1\%$ dorosłych pacjentów leczonych dabrafenibem w skojarzeniu z trametynibem. Obserwowane przypadki u dorosłych pacjentów były zazwyczaj związane z gorączką oraz odwodnieniem i ustępowały po przerwaniu leczenia i wdrożeniu postępowania objawowego. U dorosłych pacjentów obserwowano także ziarniniakowe zapalenie nerek. W trakcie leczenia u pacjentów należy rutynowo kontrolować stężenie kreatyniny w osoczu. W razie zwiększenia stężenia kreatyniny może być konieczne przerwanie leczenia, w zależności od sytuacji klinicznej. Nie badano stosowania dabrafenibu u pacjentów z niewydolnością nerek (określaną jako stężenie kreatyniny $>1,5 \times \text{GGN}$), dlatego należy zachować ostrożność w tej grupie pacjentów (patrz punkt 5.2).

Zdarzenia niepożądane dotyczące wątroby

W badaniach klinicznych dabrafenibu stosowanego w skojarzeniu z trametynibem (patrz punkt 4.8) u dorosłych pacjentów oraz u dzieci i młodzieży obserwowano zdarzenia niepożądane ze strony wątroby. U pacjentów zaleca się kontrolę czynności wątroby co 4 tygodnie przez 6 miesięcy od rozpoczęcia leczenia. Po tym okresie można kontynuować kontrolę czynności wątroby zależnie od wskazań klinicznych.

Zmiany ciśnienia krwi

U pacjentów uczestniczących w badaniach klinicznych z dabrafenibem podawanym w skojarzeniu z trametynibem zgłaszano występowanie zarówno nadciśnienia tętniczego, jak i niedociśnienia (patrz punkt 4.8). Ciśnienie krwi należy zmierzyć przed rozpoczęciem leczenia, a następnie monitorować je podczas leczenia i wyrównać ewentualne nadciśnienie stosując standardową terapię, jeśli jest to uzasadnione.

Śródmiąższowa choroba płuc (ILD)/zapalenie płuc

W badaniach klinicznych dabrafenibu stosowanego w skojarzeniu z trametynibem u dorosłych pacjentów obserwowano przypadki zapalenia płuc lub śródmiąższowej choroby płuc. Aby uzyskać dodatkowe informacje, należy zapoznać się z treścią ChPL trametynibu w postaci proszku do sporządzania roztworu doustnego.

Wysypka

W badaniach klinicznych z dabrafenibem stosowanym w skojarzeniu z trametynibem obserwowano wysypkę u około 47% dzieci i młodzieży (patrz punkt 4.8). W większości przypadków była ona stopnia 1. lub 2. i nie wymagała przerwania leczenia ani zmniejszenia dawki.

Ciężkie działania niepożądane dotyczące skóry

Podczas leczenia skojarzonego dabrafenibem/trametynibem u pacjentów dorosłych zgłaszano przypadki ciężkich działań niepożądanych dotyczących skóry (ang. severe cutaneous adverse reactions, SCAR), w tym zespołu Stevensa-Johnsona oraz reakcji polekowej z eozynofilią i objawami ogólnymi (ang. drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS), które mogą zagrażać życiu lub powodować zgon. Przed rozpoczęciem leczenia należy poinformować pacjentów o objawach przedmiotowych i podmiotowych tych zaburzeń oraz bardzo dokładnie kontrolować pacjentów w celu wykrycia reakcji skórnych. Jeśli wystąpią przedmiotowe i podmiotowe objawy wskazujące na SCAR, dabrafenib i trametynib należy odstawić.

Rozpad mięśni poprzecznie prążkowanych

U dorosłych pacjentów przyjmujących dabrafenib w skojarzeniu z trametynibem zgłaszano występowanie rozpadu mięśni poprzecznie prążkowanych. Po wystąpieniu przedmiotowych lub podmiotowych objawów rozpadu mięśni poprzecznie prążkowanych należy dokonać odpowiedniej oceny stanu klinicznego i leczenia, zgodnie ze wskazaniami. Aby uzyskać dodatkowe informacje, należy zapoznać się z treścią ChPL trametynibu w postaci proszku do sporządzania roztworu doustnego.

Zapalenie trzustki

U pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży leczonych dabrafenibem w skojarzeniu z trametynibem w badaniach klinicznych zgłaszano występowanie zapalenia trzustki (patrz punkt 4.8). W razie niewyjaśnionych bólów brzucha należy niezwłocznie przeprowadzić odpowiednią ocenę, obejmującą oznaczenia amylazy i lipazy w surowicy. Po wystąpieniu epizodu zapalenia trzustki, w przypadku wznowienia leczenia, pacjentów należy bardzo dokładnie kontrolować.

Zakrzepica żył głębokich (DVT)/Zatorowość płucna (PE)

Może wystąpić zatorowość płucna lub zakrzepica żył głębokich. Jeśli u pacjentów wystąpią objawy zatorowości płucnej lub zakrzepicy żył głębokich, takie jak duszność, ból w klatce piersiowej lub obrzęk kończyn górnych lub kończyn dolnych, powinni oni natychmiast zgłosić się po pomoc medyczną. Należy na stałe przerwać leczenie z powodu zagrażającej życiu zatorowości płucnej.

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe

U dzieci i młodzieży leczonych dabrafenibem w skojarzeniu z trametynibem zgłaszano występowanie zapalenia okrężnicy i zapalenia jelit (patrz punkt 4.8). U dorosłych pacjentów przyjmujących dabrafenib w skojarzeniu z trametynibem zgłaszano zapalenie okrężnicy i perforację przewodu pokarmowego, w tym przypadki zgonów. Aby uzyskać dodatkowe informacje, należy zapoznać się z treścią ChPL trametynibu w postaci proszku do sporządzania roztworu doustnego.

Sarkoidoza

U dorosłych pacjentów leczonych dabrafenibem w skojarzeniu z trametynibem notowano przypadki sarkoidozy, obejmującej najczęściej skórę, płuca, oczy i węzły chłonne. W większości przypadków nie przerywano leczenia dabrafenibem i trametynibem. Jeśli rozpoznano sarkoidozę, należy rozważyć zastosowanie odpowiedniego leczenia.

Kobiety w wieku rozrodczym /Płodność mężczyzn

Przed rozpoczęciem leczenia kobietom w wieku rozrodczym należy zapewnić odpowiednie poradnictwo w zakresie skutecznych metod antykoncepcji. Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczne metody antykoncepcji podczas leczenia i przez 2 tygodnie po zakończeniu leczenia dabrafenibem oraz przez 16 tygodni po zakończeniu leczenia trametynibem. Mężczyźni przyjmujący dabrafenib w skojarzeniu z trametynibem powinni zostać poinformowani o potencjalnym ryzyku wystąpienia zaburzeń spermatogenezy, które mogą być nieodwracalne (patrz punkt 4.6).

Limfohistiocytoza hemofagocytarna

Doświadczenia z okresu po wprowadzeniu produktu do obrotu wskazują, że u dorosłych pacjentów leczonych dabrafenibem w skojarzeniu z trametynibem obserwowano limfohistiocytozę hemofagocytarną (HLH, ang. haemophagocytic lymphohistiocytosis). Należy zachować ostrożność podczas podawania dabrafenibu w skojarzeniu z trametynibem. Jeśli potwierdzi się HLH, należy przerwać podawanie dabrafenibu i trametynibu oraz rozpocząć leczenie HLH.

Wpływ innych produktów leczniczych na dabrafenib

Dabrafenib jest substratem CYP2C8 i CYP3A4. W miarę możliwości należy unikać stosowania silnych induktorów tych enzymów, ponieważ środki takie mogą zmniejszać skuteczność dabrafenibu (patrz punkt 4.5).

Wpływ dabrafenibu na inne produkty lecznicze

Dabrafenib jest induktorem enzymów metabolizujących, co może prowadzić do utraty skuteczności wielu powszechnie stosowanych produktów leczniczych (przykłady przedstawiono w punkcie 4.5). Dlatego przy rozpoczynaniu leczenia dabrafenibem zasadnicze znaczenie ma przegląd stosowanych przez pacjenta leków. Należy unikać jednoczesnego stosowania dabrafenibu z produktami leczniczymi, które są wrażliwymi substratami określonych enzymów metabolizujących lub transporterów (patrz punkt 4.5), jeżeli nie jest możliwa kontrola skuteczności i modyfikowanie dawek.

Jednoczesne stosowanie dabrafenibu z warfaryną powoduje zmniejszenie ekspozycji na warfarynę. Podczas jednoczesnego stosowania dabrafenibu i warfaryny oraz po zakończeniu leczenia dabrafenibem należy zachować ostrożność i zalecana jest dodatkowa kontrola międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (ang. *International Normalized Ratio*, INR) (patrz punkt 4.5).

Jednoczesne stosowanie dabrafenibu z digoksyną może spowodować zmniejszenie ekspozycji na digoksynę. Podczas jednoczesnego stosowania dabrafenibu i digoksyny (substratu transportera) oraz po zakończeniu leczenia dabrafenibem należy zachować ostrożność i zalecana jest dodatkowa kontrola stężenia digoksyny (patrz punkt 4.5).

Substancje pomocnicze

Potas

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (39 mg) potasu na maksymalną dawkę dobową, to znaczy lek uznaje się za „wolny od potasu”.

Alkohol benzylowy

Ten produkt leczniczy zawiera <0,00078 mg alkoholu benzylowego w każdej tabletkie do sporządzania zawiesiny doustnej.

Alkohol benzylowy może powodować reakcje alergiczne.

Pacjentów w wieku poniżej 3 lat należy kontrolować pod kątem objawów ze strony układu oddechowego.

Należy poinformować pacjentki, które są w ciąży lub mogą zajść w ciążę o potencjalnych zagrożeniach dla płodu związanych z substancją pomocniczą alkoholem benzylowym, która z czasem może ulec kumulacji i spowodować kwasicę metaboliczną.

Należy zachować ostrożność stosując dabrafenib w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek, ponieważ alkohol benzylowy może z czasem ulec kumulacji i spowodować kwasicę metaboliczną.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

Wpływ innych produktów leczniczych na dabrafenib

Dabrafenib jest substratem enzymów metabolizujących CYP2C8 i CYP3A4, natomiast aktywne metabolity, hydroksydabrafenib i demetylodabrafenib, są substratami CYP3A4. W związku z tym, produkty lecznicze, które są silnymi inhibitorami lub induktorami CYP2C8 lub CYP3A4 mogą

odpowiednio zwiększyć lub zmniejszyć stężenie dabrafenibu. Podczas podawania dabrafenibu należy w miarę możliwości rozważyć stosowanie leków alternatywnych. Należy zachować ostrożność w razie stosowania silnych inhibitorów (np. ketokonazol, gemfibrozyl, nefazodon, klarytromycyna, rytonawir, sakwinawir, telitromycyna, itrakonazol, worykonazol, pozakonazol, atazanawir) jednocześnie z dabrafenibem. Należy też unikać jednoczesnego stosowania dabrafenibu równocześnie z silnymi induktorami CYP2C8 lub CYP3A4 (np. ryfampicyna, fenytoina, karbamazepina, fenobarbital lub ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*)).

Zastosowanie 400 mg ketokonazolu (inhibitor CYP3A4) raz na dobę z 75 mg dabrafenibu dwa razy na dobę spowodowało zwiększenie AUC dabrafenibu o 71% i C_{max} dabrafenibu o 33% w porównaniu do zastosowania samego dabrafenibu. Skojarzone podawanie spowodowało zwiększenie AUC hydroksy- i demetylodabrafenibu (zwiększenie o odpowiednio 82% i 68%). Zaobserwowano zmniejszenie o 16% AUC karboksydabrafenibu.

Zastosowanie 600 mg gemfibrozylu (inhibitor CYP2C8) dwa razy na dobę z 75 mg dabrafenibu dwa razy na dobę spowodowało zwiększenie AUC dabrafenibu o 47%, ale nie zmieniło C_{max} dabrafenibu w porównaniu do zastosowania samego dabrafenibu. Gemfibrozyl nie miał klinicznie istotnego wpływu na ogólnoustrojową ekspozycję na metabolity dabrafenibu ($\leq 13\%$).

Zastosowanie ryfampicyny (induktora CYP3A4/CYP2C8) w dawce 600 mg raz na dobę z dabrafenibem w dawce 150 mg dwa razy na dobę spowodowało zmniejszenie C_{max} (27%) i AUC (34%) dabrafenibu podawanego w dawkach wielokrotnych. Nie odnotowano istotnych zmian w AUC hydroksydabrafenibu. AUC karboksydabrafenibu zwiększyło się o 73%, a AUC demetylodabrafenibu zmniejszyło się o 30%.

Jednoczesne podawanie wielokrotnych dawek dabrafenibu w wysokości 150 mg dwa razy na dobę i leku zwiększającego odczyn pH, rabeprazolu, w dawce 40 mg raz na dobę spowodowało 3% zwiększenie AUC i 12% zmniejszenie C_{max} dabrafenibu. Te zmiany w AUC i C_{max} dabrafenibu uznaje się za klinicznie nieistotne. Nie oczekuje się, by produkty lecznicze zmieniające pH górnego odcinka przewodu pokarmowego (np. inhibitory pompy protonowej, antagoniści receptora H_2 , leki zobojętniające) zmniejszały biodostępność dabrafenibu.

Wpływ dabrafenibu na inne produkty lecznicze

Dabrafenib jest induktorem enzymów, zwiększa syntezę enzymów metabolizujących leki, w tym CYP3A4, CYP2Cs i CYP2B6 i może nasilać syntezę białek transportujących. Powoduje to zmniejszenie stężenia w osoczu leków metabolizowanych przez te enzymy i może mieć wpływ na niektóre produkty lecznicze, których działanie jest zależne od aktywności białek transportujących. Zmniejszenie stężenia w osoczu może prowadzić do utraty lub zmniejszenia działania klinicznego tych produktów leczniczych. Istnieje również ryzyko zwiększonego powstawania aktywnych metabolitów tych produktów leczniczych. Enzymy, które mogą ulegać indukcji to: CYP3A w wątrobie i jelitach, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 i UGT (enzymy sprzęgające glukuronidy). Białko transportowe P-gp, jak również inne białka transportujące, np. MRP-2 mogą być również indukowane. W oparciu o badania kliniczne z rozuwastatyną nie należy spodziewać się indukcji OATP1B1/1B3 i BCRP.

W warunkach *in vitro* dabrafenib powoduje zależne od dawki zwiększenie aktywności CYP2B6 i CYP3A4. W badaniu klinicznym interakcji lekowych wartości C_{max} i AUC midazolamu podanego doustnie (substrat CYP3A4) zmniejszyły się o odpowiednio 47% i 65% w przypadku jednoczesnego podawania dabrafenibu w dawkach wielokrotnych.

Zastosowanie dabrafenibu z warfaryną spowodowało zmniejszenie AUC S- i R- warfaryny odpowiednio o 37% i 33% w porównaniu do zastosowania warfaryny w monoterapii. Wartości C_{max} S- i R- warfaryny zwiększyły się o 18% i 19%.

Należy oczekiwać interakcji z wieloma produktami leczniczymi eliminowanymi przez metabolizm lub transport aktywny. Jeśli ich działanie terapeutyczne będzie miało duże znaczenie dla pacjenta i nie

będzie łatwe modyfikowanie dawek na podstawie kontroli skuteczności lub stężenia w osoczu, wówczas należy unikać stosowania takich produktów leczniczych lub należy zachować ostrożność podczas ich stosowania. Należy oczekiwać, że ryzyko uszkodzenia wątroby po podaniu paracetamolu będzie większe u pacjentów, którzy otrzymują jednocześnie leki indukujące enzymy.

Szacuje się, że opisane interakcje dotyczą wielu produktów leczniczych, choć ich znaczenie będzie różne. Grupy produktów leczniczych, których może to dotyczyć to, między innymi:

- Leki przeciwbólowe (np. fentanyl, metadon)
- Antybiotyki (np. klarytromycyna, doksycyklina)
- Leki przeciwnowotworowe (np. kabazytaksel)
- Leki przeciwzakrzepowe (np. acenokumarol, warfaryna, patrz punkt 4.4)
- Leki przeciwpadaczkowe (np. karbamazepina, fenytoina, prymidon, kwas walproinowy)
- Leki przeciwpsychotyczne (np. haloperydol)
- Antagoniści kanału wapniowego (np. diltiazem, felodypina, nikardypina, nifedypina, werapamil)
- Glikozydy nasercowe (np. digoksyna, patrz punkt 4.4)
- Kortykosteroidy (np. deksametazon, metyloprednizolon)
- Leki stosowane w zakażeniu wirusem HIV (np. amprenawir, atazanawir, darunawir, delawirdyna, efawirenz, fozamprenawir, indynawir, lopinawir, nelfinawir, sakwinawir, tipranawir)
- Hormonalne środki antykoncepcyjne (patrz punkt 4.6)
- Leki nasenne (np. diazepam, midazolam, zolpidem)
- Leki immunosupresyjne (np. cyklosporyna, takrolimus, syrolimus)
- Statyny metabolizowane przez CYP3A4 (np. atorwastatyna, symwastatyna)

Wystąpienie indukcji zazwyczaj następuje po upływie 3 dni stosowania wielokrotnych dawek dabrafenibu. Po przerwaniu stosowania dabrafenibu, indukcja ustępuje stopniowo, stężenie wrażliwych substratów CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 i CYP2C19, UDP-glukuronylotransferazy (UGT) i białek transportujących (np. Pgp lub MRP-2) może się zwiększać, a pacjentów należy kontrolować w celu wykrycia objawów toksyczności, jak też może wystąpić konieczność dostosowania dawek tych leków.

W warunkach *in vitro* dabrafenib jest zależnym od mechanizmu działania (ang. „*mechanism based*”) inhibitorem CYP3A4. W związku z tym, w okresie pierwszych kilku dni leczenia można zaobserwować przejściowe zahamowanie CYP3A4.

Wpływ dabrafenibu na systemy transportu substancji

W warunkach *in vitro* dabrafenib jest inhibitorem ludzkiego polipeptydu transportującego aniony organiczne (OATP) 1B1 (OATP1B1), OATP1B3 i BCRP. Po jednoczesnym podaniu pojedynczej dawki rozuwastatyny (substrat OATP1B1, OATP1B3 i BCRP) z wielokrotnymi dawkami dabrafenibu dorosłym pacjentom C_{max} rozuwastatyny wzrosło 2,6-krotnie, natomiast AUC uległo jedynie minimalnej zmianie (7% wzrost). Istnieje małe prawdopodobieństwo, by zwiększenie C_{max} rozuwastatyny miało znaczenie kliniczne.

Należy także zapoznać się ze wskazówkami dotyczącymi interakcji trametynibu z produktami leczniczymi, wymienionymi w punkcie 4.4 i 4.5 ChPL trametynibu w postaci proszku do sporządzania roztworu doustnego.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/antykontracepcja u kobiet

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczne metody antykoncepcyjne podczas leczenia oraz przez 2 tygodnie po zakończeniu leczenia dabrafenibem oraz przez 16 tygodni po zakończeniu leczenia trametynibem.

Dabrafenib może zmniejszać skuteczność doustnych lub wszelkich działających ogólnoustrojowo hormonalnych środków antykoncepcyjnych, w związku z czym należy stosować skuteczną alternatywną metodę antykoncepcyjną, np. metodę barierową (patrz punkt 4.5).

Ciąża

Nie ma dostępnych danych na temat stosowania dabrafenibu u kobiet w ciąży. W badaniach na zwierzętach wykazano toksyczość reprodukcyjną oraz toksyczny wpływ na rozwój zarodka i płodu, w tym także działania teratogenne (patrz punkt 5.3). Nie należy podawać dabrafenibu kobietom w ciąży, chyba że potencjalne korzyści dla matki przewyższają możliwe zagrożenia dla płodu. Jeżeli pacjentka zajdzie w ciążę podczas leczenia dabrafenibem, należy poinformować ją o potencjalnych zagrożeniach dla płodu. Dodatkowe informacje dotyczące trametynibu, patrz także ChPL trametynibu w postaci proszku do sporządzania roztworu doustnego (punkt 4.6).

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy dabrafenib przenika do mleka matki. Nie można wykluczyć zagrożeń dla dziecka karmionego piersią. Należy podjąć decyzję, czy zrezygnować z karmienia piersią, czy też przerwać leczenie dabrafenibem, uwzględniając korzyści z karmienia piersią dla dziecka oraz korzyści z leczenia dla kobiety.

Płodność

Nie ma danych dotyczących wpływu dabrafenibu w skojarzeniu z trametynibem na płodność u ludzi. Dabrafenib może zaburzać płodność u mężczyzn i kobiet, ponieważ u zwierząt obserwowano wpływ na narządy rozrodcze zarówno u samców, jak i u samic (patrz punkt 5.3). Należy poinformować mężczyzn przyjmujących dabrafenib w skojarzeniu z trametynibem o potencjalnym ryzyku zaburzeń spermatogenezy, które mogą być nieodwracalne. Dodatkowe informacje, patrz ChPL trametynibu w postaci proszku do sporządzania roztworu doustnego.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Dabrafenib wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Przy rozważaniu zdolności pacjenta do wykonywania czynności wymagających oceny sytuacji oraz zdolności ruchowych lub poznawczych należy wziąć pod uwagę stan kliniczny pacjenta oraz profil działań niepożądanych dabrafenibu. Pacjentów należy poinformować o możliwości wystąpienia zmęczenia, zawrotów głowy lub problemów dotyczących oczu, które mają wpływ na takie czynności.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W badaniach klinicznych z udziałem dzieci i młodzieży leczonych dabrafenibem w skojarzeniu z trametynibem najczęstszymi działaniami niepożądanymi (zgłaszanymi z częstością $\geq 20\%$) były: gorączka (65%), wysypka (47%), ból głowy (40%), wymioty (38%), uczucie zmęczenia (35%), suchość skóry (34%), biegunka (31%), krwotok (30%), nudności (26%), trądzikopodobne zapalenie skóry (26%), neutropenia (25%), ból brzucha (23%) i kaszel (22%). Najczęściej zgłaszanymi ciężkimi (stopień 3/4) działaniami niepożądanymi były: neutropenia (15%), gorączka (9%), zwiększona aktywność aminotransferaz (6%) i zwiększenie masy ciała (5%). Dane dotyczące wpływu długotrwałego stosowania na wzrost i dojrzewanie kośćca u dzieci i młodzieży są obecnie ograniczone (patrz punkt 5.3).

Profil bezpieczeństwa stosowania u dzieci i młodzieży był w dużej mierze spójny z profilem bezpieczeństwa ustalonym uprzednio u pacjentów dorosłych. Wymienione niżej dodatkowe działania niepożądane były dotychczas zgłaszane wyłącznie u pacjentów dorosłych leczonych dabrafenibem w postaci kapsułek i trametynibem w postaci tabletek: rak płaskonabłonkowy skóry, łojotokowe

rogowacenie, neuropatia obwodowa (w tym neuropatia czuciowa i ruchowa), obrzęk limfatyczny, suchość w jamie ustnej, rogowacenie słoneczne, nadwrażliwość na światło, niewydolność nerek (często), czerniak, brodawka starcza, sarkoidoza, chorioretinopatia, zapalenie płuc, ostra niewydolność nerek, zapalenie nerek, niewydolność serca, zaburzenia czynności lewej komory, choroba śródmiąższowa płuc, rabdomioliza (niezbyt często), perforacja przewodu pokarmowego, limfohistiocytoza hemofagocytarna (rzadko), zapalenie mięśnia sercowego, zespół Stevensa-Johnsona, reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (częstość nieznana).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Bezpieczeństwo stosowania dabrafenibu w skojarzeniu z trametynibem oceniano w puli danych zbiorczych do oceny bezpieczeństwa, pochodzących od 171 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży z dwóch badań z udziałem pacjentów z zaawansowanymi guzami litymi z mutacją BRAF V600. W chwili włączenia do badania czterech (2,3%) pacjentów było w wieku od 1 do <2 lat, 39 (22,8%) pacjentów było w wieku od 2 do <6 lat, 54 (31,6%) pacjentów było w wieku od 6 do <12 lat, a 74 (43,3%) pacjentów było w wieku od 12 do <18 lat. Średni czas trwania leczenia wyniósł 80 tygodni.

Działania niepożądane obserwowane w połączonej populacji dzieci i młodzieży poddanej ocenie bezpieczeństwa (Tabela 4) zostały przedstawione niżej według klasyfikacji układów i narządów MedDRA zgodnie z następującą konwencją dotyczącą częstości występowania: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) i nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane wymieniono poczynając od najcięższych.

Tabela 4 Działania niepożądane zgłaszane w połączonej populacji dzieci i młodzieży poddanej ocenie bezpieczeństwa stosowania dabrafenibu w skojarzeniu z trametynibem (n=171)

| | |
|---|---|
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze | |
| Bardzo często | Zanokcica |
| Często | Zakażenie układu moczowego, zapalenie tkanki łącznej, zapalenie jamy nosowo-gardłowej* ¹ |
| Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) | |
| Często | Brodawczak skóry |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | |
| Bardzo często | Neutropenia* ² , niedokrwistość, leukopenia* |
| Często | Małopłytkowość* |
| Zaburzenia układu immunologicznego | |
| Często | Nadwrażliwość |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | |
| Często | Odwodnienie, zmniejszony apetyt |
| Zaburzenia układu nerwowego | |
| Bardzo często | Ból głowy, zawroty głowy* ³ |
| Zaburzenia oka | |
| Często | Nieostre widzenie, zaburzenia widzenia, zapalenie błony naczyniowej oka* ⁴ |
| Niezbyt często | Odwartwienie siatkówki, obrzęk wokół oczu |
| Zaburzenia serca | |
| Często | Zmniejszenie frakcji wyrzutowej, bradykardia* |
| Zaburzenia naczyniowe | |
| Bardzo często | Krwotok* ⁵ |
| Często | Nadciśnienie tętnicze, niedociśnienie |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | |
| Bardzo często | Kaszel* |
| Często | Duszność |

| Zaburzenia żołądka i jelit | |
|---|--|
| Bardzo często | Ból brzucha*, zaparcie, biegunka, nudności, wymioty |
| Często | Zapalenie trzustki, zapalenie jamy ustnej |
| Niezbyt często | Zapalenie okrężnicy* |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | |
| Bardzo często | Trądzikopodobne zapalenie skóry* ⁶ , suchość skóry* ⁷ , świąd, wysypka* ⁸ , rumień |
| Często | Uogólnione złuszczone zapalenie skóry* ⁹ , łysienie, erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa, zapalenie mieszków włosowych, zmiana skórna, zapalenie tkanki tłuszczowej, nadmierne rogowacenie |
| Niezbyt często | Pęknięcia skóry, nocne poty, nadmierne pocenie się |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | |
| Bardzo często | Ból stawów, ból w kończynie |
| Często | Ból mięśni*, skurcze mięśni* ¹⁰ |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | |
| Bardzo często | Gorączka*, uczucie zmęczenia* ¹¹ , zwiększenie masy ciała |
| Często | Zapalenie błony śluzowej, obrzęk twarzy*, dreszcze, obrzęk obwodowy, choroba grypopodobna |
| Badania diagnostyczne | |
| Bardzo często | Zwiększenie aktywności aminotransferaz* ¹² |
| Często | Hiponatremia, hipofosfatemia, hiperglikemia, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy, zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej we krwi |
| *Oznacza termin zbiorczy obejmujący co najmniej dwa preferowane terminy MedDRA, które uznano za podobne klinicznie. | |
| 1 | zapalenie jamy nosowo-gardłowej obejmuje zapalenie gardła |
| 2 | neutropenia obejmuje zmniejszenie liczby neutrofilów i gorączkę neutropeniczną |
| 3 | zawroty głowy obejmują zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego |
| 4 | zapalenie błony naczyniowej oka obejmuje zapalenie ciała rzęskowego tęczówki |
| 5 | krwotok obejmuje krwawienie z nosa, krwiomocz, stłuczenie, krwiak, zwiększenie wartości międzynarodowego współczynnika znormalizowanego, krwotok z odbytu, krwotok z miejsca założenia cewnika, krwotok mózgowy, wybroczyny, krwiak nadtwardówkowy, krwawienie z przewodu pokarmowego, obecność świeżej krwi w kale, wybroczyny punktowe, krwotok po zabiegach, krwawienie z odbytnicy, zmniejszenie liczby czerwonych krwinek, krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego i krwotok maciczny |
| 6 | trądzikopodobne zapalenie skóry obejmuje trądzik i trądzik krostkowy |
| 7 | suchość skóry obejmuje nadmierne rogowacenie skóry i kserodermię |
| 8 | wysypka obejmuje wysypkę plamisto-grudkową, wysypkę krostkową, wysypkę rumieniową, wysypkę grudkową, wysypkę plamkową |
| 9 | uogólnione złuszczone zapalenie skóry obejmuje złuszczenie skóry i złuszczone zapalenie skóry |
| 10 | skurcze mięśni obejmują sztywność mięśniowo-szkieletową |
| 11 | uczucie zmęczenia obejmuje złe samopoczucie i astenię |
| 12 | zwiększenie aktywności aminotransferaz obejmuje zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) i zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) |

Opis wybranych działań niepożądanych

Zwiększenie masy ciała

Zwiększenie masy ciała było zgłaszane tylko w populacji dzieci i młodzieży. Działanie to było zgłaszane jako działanie niepożądane u 16% dzieci i młodzieży, w tym w 3. stopniu nasilenia u 4,7% pacjentów, a odsetek zakończenia leczenia wyniósł 0,6% pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia pierwszego epizodu zgłoszonego zwiększenia masy ciała u dzieci i młodzieży otrzymujących dabrafenib w skojarzeniu z trametynibem wyniosła 3,1 miesiąca. Zwiększenie masy ciała o ≥ 2 percentyle BMI (wskaźnik masy ciała) dla wieku względem wartości wyjściowych obserwowano u 29,8% pacjentów.

Krwotok

Epizody krwotoku obserwowano u 30% dzieci i młodzieży, przy czym zdarzenia w 3. stopniu nasilenia wystąpiły u 1,2% pacjentów. Najczęstsze zdarzenie krwotoku (krwawienie z nosa) zgłoszono

u 18% dzieci i młodzieży. Mediana czasu do wystąpienia pierwszego epizodu krwotoku u dzieci i młodzieży wyniosła 2,4 miesiąca. U dorosłych pacjentów przyjmujących dabrafenib w skojarzeniu z trametynibem występowały zdarzenia krwotoczne, w tym zdarzenia rozległego krwotoku i krwotoki powodujące zgon.

Ryzyko wystąpienia krwotoku może zwiększać się pod wpływem jednoczesnego stosowania leczenia przeciwpłytkowego lub przeciwzakrzepowego. W przypadku wystąpienia krwotoku pacjentów należy leczyć stosownie do wskazań klinicznych (patrz punkt 4.4).

Zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF)/Zaburzenia czynności lewej komory serca

Zmniejszenie LVEF zgłaszano u 5,3% dzieci i młodzieży, przy czym zdarzenia w 3. stopniu nasilenia wystąpiły u <1% pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia pierwszego epizodu zmniejszenia LVEF wyniosła około jednego miesiąca.

Do badań klinicznych dabrafenibu nie włączano pacjentów z wartościami LVEF mniejszymi niż dolna granica normy przyjęta w ośrodku. Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania dabrafenibu w skojarzeniu z trametynibem u pacjentów, których stan może powodować zaburzenia czynności lewej komory serca (patrz punkt 4.2 i 4.4). Należy zapoznać się z ChPL trametynibu w postaci proszku do sporządzania roztworu doustnego (punkt 4.4).

Gorączka

W badaniach klinicznych dabrafenibu w skojarzeniu z trametynibem obserwowano gorączkę (patrz punkt 4.4). Gorączkę zgłoszono u 65% dzieci i młodzieży, przy czym zdarzenia w 3. stopniu nasilenia wystąpiły u 8,8% pacjentów. Około połowa pierwszych przypadków gorączki u pacjentów dorosłych wystąpiła w ciągu pierwszego miesiąca leczenia, a u około jednej trzeciej pacjentów wystąpiły co najmniej 3 epizody. U 1% pacjentów przyjmujących dabrafenib w monoterapii w całej populacji pacjentów dorosłych do oceny bezpieczeństwa ciężkie, niezwiązane z zakażeniem epizody zwiększenia temperatury ciała były rozpoznane jako gorączka, której towarzyszyły nasilone dreszcze, odwodnienie, niedociśnienie tętnicze i (lub) ostra niewydolność nerek pochodzenia przednerkowego u pacjentów z wyjściowo prawidłową czynnością nerek. Tego typu ciężkie niezakaźne epizody gorączkowe występowały zazwyczaj w pierwszym miesiącu leczenia. Pacjenci z ciężkimi niezakaźnymi epizodami gorączkowymi dobrze reagowali na przerwanie leczenia i (lub) zmniejszenie dawki oraz leczenie objawowe (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Zdarzenia dotyczące wątroby

W badaniach klinicznych z dabrafenibem stosowanym w skojarzeniu z trametynibem, u pacjentów dorosłych oraz u dzieci i młodzieży zgłaszano występowanie zdarzeń niepożądanych dotyczących wątroby. W populacji dzieci i młodzieży do oceny bezpieczeństwa zwiększenie aktywności ALAT i AspAT występowało bardzo często; było ono zgłaszane odpowiednio u 12,3% i 15,2% pacjentów (patrz punkt 4.4). Dodatkowe informacje, patrz ChPL trametynibu w postaci proszku do sporządzania roztworu doustnego.

Zmiany ciśnienia krwi

Nadciśnienie tętnicze zgłoszono u 2,3% dzieci i młodzieży, przy czym zdarzenia stopnia 3. wystąpiły u 1,2% pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia pierwszego epizodu nadciśnienia u dzieci i młodzieży wyniosła 5,4 miesiąca.

Niedociśnienie zgłoszono u 3,5% dzieci i młodzieży, przy czym zdarzenia stopnia ≥ 3 . wystąpiły u 2,3% pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia pierwszego epizodu hipotonii u dzieci i młodzieży wyniosła 1,5 miesiąca.

Należy zmierzyć ciśnienie tętnicze przed leczeniem oraz monitorować je podczas leczenia, a w przypadku wystąpienia nadciśnienia tętniczego zastosować odpowiednią standardową terapię (patrz punkt 4.4).

Bóle stawów

Bóle stawów zgłaszano bardzo często w całej populacji do oceny bezpieczeństwa składającej się z pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży otrzymujących dabrafenib w skojarzeniu z trametynibem. W populacji dzieci i młodzieży do oceny bezpieczeństwa ból stawów zgłoszono u 12,3% pacjentów, przy czym u <1% pacjentów miał on nasilenie stopnia 3. Ból stawów zgłoszono u 25% dorosłych pacjentów, choć ich nasilenie było przeważnie 1. i 2. stopnia. Bóle stawów o 3. stopniu nasilenia obserwowano niezbyt często (<1%).

Hipofosfatemia

Hipofosfatemię zgłaszano często w całej populacji pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży do oceny bezpieczeństwa, otrzymujących dabrafenib w skojarzeniu z trametynibem, odpowiednio u 4% i 5,8% pacjentów. Należy zauważyć, że zdarzenia w 3. stopniu nasilenia wystąpiły u 1% pacjentów dorosłych. U dzieci i młodzieży hipofosfatemia występowała tylko w 1. i 2. stopniu nasilenia.

Zapalenie trzustki

Zapalenie trzustki zgłoszono u 1,2% dzieci i młodzieży, przy czym u <1% pacjentów miało ono 3. stopień nasilenia. W badaniach klinicznych z udziałem dorosłych pacjentów wystąpił jeden epizod zapalenia trzustki w pierwszym dniu podawania dabrafenibu pacjentowi z uogólnionym czerniakiem i zdarzenie to nawróciło po ponownym włączeniu leczenia w zmniejszonej dawce. Bóle brzucha o niewyjaśnionej przyczynie powinny być szybko diagnozowane, z uwzględnieniem oznaczenia aktywności amylazy i lipazy w surowicy. Pacjentów należy bardzo dokładnie kontrolować wznawiając leczenie po epizodzie zapalenia trzustki (patrz punkt 4.4).

Nowotwory złośliwe skóry

W całej populacji pacjentów dorosłych do oceny bezpieczeństwa, leczonej dabrafenibem w skojarzeniu z trametynibem, rak płaskonabłonkowy skóry rozwinął się u 2% pacjentów, a mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wyniosła od 18 do 31 tygodni. Mediana czasu do rozpoznania pierwszego epizodu raka płaskonabłonkowego skóry wyniosła 223 dni (zakres od 56 do 510 dni). Wszyscy dorośli pacjenci, u których rozwinął się rak płaskonabłonkowy skóry kontynuowali leczenie bez modyfikowania dawek (patrz punkt 4.4).

Nowotwór złośliwy w lokalizacji innej niż skóra

Aktywacja szlaku sygnałowego kinazy MAP w komórkach BRAF typu dzikiego, w tym z mutacją RAS, po ekspozycji na inhibitory BRAF może prowadzić do zwiększonego ryzyka nowotworów w lokalizacji innej niż skóra (patrz punkt 4.4). Nowotwory złośliwe w lokalizacji innej niż skóra zgłaszano u <1% pacjentów ze zbiorczej populacji pacjentów dorosłych otrzymujących dabrafenib w skojarzeniu z trametynibem. Podczas leczenia dabrafenibem w skojarzeniu z trametynibem, obserwowano przypadki nowotworów związanych z RAS. Pacjentów należy kontrolować odpowiednio do wskazań klinicznych.

Niewydolność nerek

Niewydolność nerek wywołana przez azotemię przednerkową związaną z gorączką lub ziarniniakowe zapalenie nerek występowały niezbyt często u pacjentów dorosłych; jednakże, nie oceniano dabrafenibu u pacjentów z niewydolnością nerek (określanej jako stężenie kreatyniny >1,5 x GGN). U pacjentów takich należy zachować ostrożność (patrz punkt 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

4.9 Przedawkowanie

Nie zgłaszano ostrych objawów przedawkowania u dzieci i młodzieży otrzymujących dabrafenib w skojarzeniu z trametynibem w badaniach klinicznych. Nie istnieje swoiste leczenie w razie przedawkowania. W razie przedawkowania u pacjenta należy zastosować leczenie objawowe oraz odpowiednią kontrolę.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy białkowej, inhibitory kinazy serynowo-treoninowej B-Raf (BRAF), kod ATC: L01EC02

Mechanizm działania

Dabrafenib jest inhibitorem kinaz RAF. Mutacje onkogenne BRAF prowadzą do konstytutywnej aktywacji szlaku RAS/RAF/MEK/ERK. Najczęściej obserwowaną mutacją BRAF jest V600E, którą stwierdzono u 19% dzieci i młodzieży z glejakiem o niskim stopniu złośliwości i u około 5% dzieci i młodzieży z glejakiem o wysokim stopniu złośliwości.

Leczenie skojarzone z trametynibem

Trametynib jest odwracalnym, wysoce selektywnym, allosterycznym inhibitorem aktywacji i aktywności kinaz białkowych aktywowanych mitogenami (MEK1 i MEK2) regulowanych sygnałami zewnątrzkomórkowymi. Białka MEK są komponentami szlaku sygnałowego kinaz regulowanych sygnałami zewnątrzkomórkowymi (ang. extracellular signal-related kinase, ERK). W przypadku ludzkich nowotworów szlak ten jest często aktywowany przez zmutowane formy BRAF, które aktywują białka MEK. Trametynib hamuje aktywację białek MEK przez BRAF i hamuje aktywność kinazy MEK.

Zatem trametynib i dabrafenib hamują dwie kinazy tego szlaku, MEK i RAF, i dlatego ich skojarzenie zapewnia jednoczesne hamowanie szlaku. Skojarzenie dabrafenibu z trametynibem wykazało działanie przeciwnowotworowe w liniach komórek rakowych z mutacją BRAF V600 *in vitro* i opóźnia wytworzenie oporności *in vivo* w heteroprzeszczepach z mutacją BRAF V600.

Działanie farmakodynamiczne

Dane niekliniczne uzyskane w badaniach biochemicznych wykazały, że dabrafenib hamuje kinazy BRAF z aktywującymi mutacjami w kodonie 600 (Tabela 5).

Tabela 5 Aktywność hamowania kinaz przez dabrafenib wobec kinaz RAF

| Kinaza | Stężenie hamujące 50 (nM) |
|------------|---------------------------|
| BRAF V600E | 0,65 |
| BRAF WT | 3,2 |
| CRAF WT | 5,0 |

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Dzieci i młodzież

Skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania leczenia skojarzonego dabrafenibem z trametynibem u dzieci i młodzieży w wieku od 1 do <18 lat, chorujących na glejaka z mutacją BRAF V600 oceniano w wielośrodkowym, otwartym badaniu klinicznym II fazy (EudraCT

2015-004015-20). Pacjenci z glejakiem o niskim stopniu złośliwości (stopnia 1. i 2. według WHO 2016) wymagający pierwszej terapii systemowej zostali losowo przydzieleni w stosunku 2:1 do grupy leczonej dabrafenibem w skojarzeniu z trametynibem lub do grupy leczonej karboplatiną w skojarzeniu z winkrystyną, a pacjenci z nawrotowym lub opornym na leczenie glejakiem o wysokim stopniu złośliwości (stopnia 3. lub 4. według WHO 2016) zostali włączeni do pojedynczej kohorty otrzymującej dabrafenib w skojarzeniu z trametynibem.

Obecność lub brak mutacji BRAF stwierdzano prospektywnie na podstawie testu wykonywanego lokalnie lub badania łańcuchowej reakcji polimerazy (PCR) z analizą w czasie rzeczywistym wykonywanego przez laboratorium centralne, jeśli badanie z laboratorium lokalnego nie było dostępne. Ponadto, laboratorium centralne przeprowadziło retrospektywne badanie dostępnych próbek guza, aby potwierdzić obecność mutacji BRAF V600E.

Dawkowanie dabrafenibu i trametynibu w tym badaniu klinicznym było ustalane na podstawie wieku i masy ciała, przy czym dabrafenib był podawany doustnie w dawce 2,625 mg/kg mc. dwa razy na dobę pacjentom w wieku <12 lat oraz w dawce 2,25 mg/kg mc. dwa razy na dobę pacjentom w wieku 12 lat i starszym; trametynib był podawany doustnie w dawce 0,032 mg/kg mc. raz na dobę pacjentom w wieku <6 lat oraz w dawce 0,025 mg/kg mc. raz na dobę pacjentom w wieku 6 lat i starszym. Limit dawki dla dabrafenibu wynosił 150 mg dwa razy na dobę, a dla trametynibu - 2 mg raz na dobę. Dawkowanie karboplatyny i winkrystyny było ustalane na podstawie wieku i powierzchni ciała, z zastosowaniem dawek wynoszących odpowiednio 175 mg/m² pc. i 1,5 mg/m² pc. w cotygodniowych infuzjach. Karboplatinę i winkrystynę podawano w jednej kuracji indukcyjnej trwającej 10 tygodni, po której następowało osiem 6-tygodniowych cykli w ramach leczenia podtrzymującego.

Pierwszorzędownym punktem końcowym oceny skuteczności w obu kohortach był całkowity odsetek odpowiedzi (ORR, suma potwierdzonych odpowiedzi całkowitych/CR i odpowiedzi częściowych/PR) potwierdzony w niezależnej ocenie w oparciu o kryteria RANO (2017) w kohorcie z glejakiem o niskim stopniu złośliwości oraz w oparciu o kryteria RANO (2010) w kohorcie z glejakiem o wysokim stopniu złośliwości. Analizę pierwszorzędownego punktu końcowego przeprowadzono, gdy wszyscy pacjenci z obu kohort ukończyli przynajmniej 32 tygodnie leczenia.

Glejak z mutacją BRAF o niskim stopniu złośliwości (stopnia 1. i 2. wg WHO)

W kohorcie pacjentów z glejakiem o niskim stopniu złośliwości 110 pacjentów zostało losowo przydzielonych do grupy otrzymującej dabrafenib w skojarzeniu z trametynibem (n=73) lub karboplatiną w skojarzeniu z winkrystyną (n=37). Mediana wieku wyniosła 9,5 roku, przy czym 34 pacjentów (30,9%) było w wieku od 12 miesięcy do <6 lat, 36 pacjentów (32,7%) było w wieku od 6 do <12 lat, a 40 pacjentów (36,4%) było w wieku od 12 do <18 lat; 60% stanowiły dziewczęta. U większości pacjentów (80%) występował glejak stopnia 1. w chwili pierwszego rozpoznania. Najczęstszymi patologiami były: gwiaździak włosowatokomórkowy (30,9%), zwojakoglejak (27,3%) i glejak o niskim stopniu złośliwości, nieokreślony (ang. not otherwise specified, NOS) (18,2%). U 9 pacjentów (8,2%) występowały przerzuty. U 91 pacjentów (82,7%) zgłoszono wcześniejsze leczenie chirurgiczne; w tej grupie u 28 pacjentów (25,5%) zabiegiem wykonywanym podczas ostatniej operacji chirurgicznej było wycięcie. Podawanie kortykosteroidów ogólnoustrojowo zgłoszono u 36 pacjentów (32,7%).

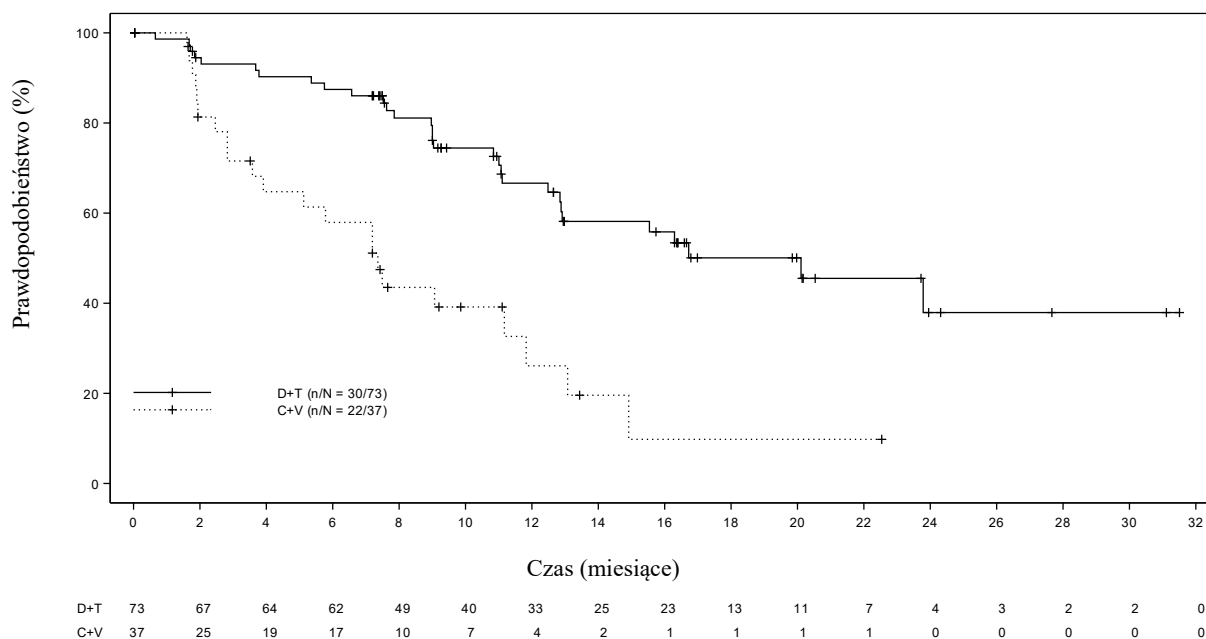
Wartość ORR w grupie leczonej dabrafenibem w skojarzeniu z trametynibem wykazywała statystycznie istotną poprawę w porównaniu z leczeniem skojarzonym karboplatiną z winkrystyną. Przeprowadzona następnie procedura hierarchicznego testowania także wykazała statystycznie istotną poprawę w odniesieniu do przeżycia bez progresji choroby (PFS) w porównaniu z chemioterapią (Tabela 6).

W chwili przeprowadzania analizy pierwotnej po tym, jak wszyscy pacjenci ukończyli przynajmniej 32 tygodnie leczenia lub wcześniej zakończyli leczenie, dane dotyczące przeżycia całkowitego (OS) były nadal niedojrzałe (zgłoszono jeden zgon w grupie leczonej karboplatiną w skojarzeniu z winkrystyną (C+V)).

Tabela 6 Odpowiedź i przeżycie wolne od progresji choroby w badaniu rejestracyjnym G2201 (kohorta z glejakiem o niskim stopniu złośliwości, analiza pierwotna)

| | Dabrafenib + trametynib (D+T) N=73 | Karboplatyna + winkrystyna (C+V) N=37 |
|---|---|--|
| Najlepsza odpowiedź całkowita | | |
| Odpowiedź całkowita (CR), n (%) | 2 (2,7) | 1 (2,7) |
| Odpowiedź częściowa (PR), n (%) | 32 (43,8) | 3 (8,1) |
| Stabilizacja choroby (SD), n (%) | 30 (41,1) | 15 (40,5) |
| Progresja choroby (PD), n (%) | 8 (11,0) | 12 (32,4) |
| Nieznana, n (%) | 1 (1,4) | 6 (16,2) ¹ |
| Całkowity odsetek odpowiedzi | | |
| ORR (CR+PR), 95% CI | 46,6% (34,8 - 58,6%) | 10,8% (3,0 - 25,4%) |
| Iloraz szans ² | 7,19 (2,3 - 22,4), p<0,001 | |
| Różnica ryzyka | 35,8% (20,6 - 51,0) | |
| Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) | | |
| PFS (miesiące), (95% CI) | 20,1 (12,8 - NE) | 7,4 (3,6 - 11,8) |
| Współczynnik ryzyka (95% CI), wartość p | 0,31 (0,17 - 0,55), p<0,001 | |
| NE=niemożliwe do oceny | | |
| ¹ 4 pacjentów przydzielonych losowo do grupy C+V zakończyło udział przed otrzymaniem leczenia. | | |
| ² Iloraz szans (D+T w por. z C+V) i 95% CI otrzymano w wyniku regresji logistycznej, w której leczenie jest jedyną zmienną towarzyszącą, tj. jest to szansa wystąpienia odpowiedzi w grupie D+T w porównaniu z szansą wystąpienia odpowiedzi w grupie C+V. Iloraz szans >1 przemawia na korzyść D+T. | | |

Rycina 1 Krzywe Kaplana-Meiera przedstawiające przeżycie wolne od progresji choroby w badaniu rejestracyjnym G2201 (kohorta z glejakiem o niskim stopniu złośliwości, analiza pierwotna)



Glejak z mutacją BRAF o wysokim stopniu złośliwości BRAF (stopnia 3. i 4. wg WHO), występujący u dzieci i młodzieży

Do kohorty w ramach badania z pojedynczą grupą pacjentów z glejakiem o wysokim stopniu złośliwości włączono 41 pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie glejakiem o wysokim stopniu złośliwości, których leczono dabrafenibem w skojarzeniu z trametynibem; mediana czasu trwania leczenia wyniosła 72,7 tygodnia. Mediana wieku pacjentów wyniosła 13,0 lat, przy czym 5 pacjentów (12,2%) było w wieku od 12 miesięcy do <6 lat, 10 pacjentów (24,4%) było w wieku od 6 do <12 lat, a 26 pacjentów (63,4%) było w wieku od 12 do <18 lat; 56% stanowiły dziewczęta. W chwili pierwszego rozpoznania wyniki badań histologicznych dotyczących stopnia zaawansowania przedstawiały się następująco: stopień 4. u 20 pacjentów (48,8%), stopień 3. u 13 pacjentów (31,7%), stopień 2. u 4 pacjentów (9,8%), stopień 1. u 3 pacjentów (7,3%) i brak oceny stopnia zaawansowania u 1 pacjenta (2,4%). Najczęstszymi patologiami były: glejak wielopostaciowy (31,7%), anaplastyczny wielopostaciowy żółtakogwiaździak (14,6%), glejak o wysokim stopniu złośliwości, nieokreślony (9,8%) i wielopostaciowy żółtakogwiaździak (9,8%). U 40 pacjentów (97,6%) zgłoszono wcześniejsze leczenie chirurgiczne; w tej grupie u 24 pacjentów (58,5%) zabiegiem wykonywanym podczas ostatniej operacji chirurgicznej było wycięcie. Wcześniejsze stosowanie chemioterapii przeciwnowotworowej zgłoszono u 33 pacjentów (80,5%). Wcześniejsze stosowanie radioterapii zgłoszono u 37 pacjentów (90,2%). Podawanie kortykosteroidów ogólnoustrojowo podczas leczenia objętego badaniem zgłoszono u 21 pacjentów (51,2%).

ORR w tej kohorcie wyniósł 56,1% (23/41), 95% CI (39,7%; 71,5%): CR wystąpiła u 12 pacjentów (29,3%), a PR wystąpiła u 11 pacjentów (26,8%). Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) wyniosła 22,2 miesiąca (95% CI: 7,6 – NE), przy czym u 15 pacjentów (65,2%) obserwacje zostały ucięte w chwili przeprowadzania analizy pierwotnej.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne dabrafenibu zostały określone głównie u pacjentów dorosłych stosujących postać stałą (kapsułka). Farmakokinetykę dabrafenibu po pojedynczym lub wielokrotnym podaniu dawki ustalonej na podstawie masy ciała oceniano także u 243 dzieci i młodzieży. W analizie farmakokinetyki populacyjnej uwzględniono 61 pacjentów w wieku od 1 do <6 lat, 77 pacjentów w wieku od 6 do <12 lat i 105 pacjentów w wieku od 12 do <18 lat. Klirens był porównywalny z klirensem obserwowanym u pacjentów dorosłych. Masa ciała została zidentyfikowana jako istotna współzmienna klirensu dabrafenibu. Wiek nie był istotną dodatkową zmienną towarzyszącą. Farmakokinetyczne parametry ekspozycji na dabrafenib po zastosowaniu zalecanej dawki ustalonej na podstawie masy ciała u dzieci i młodzieży mieściły się z zakresach wartości obserwowanych u pacjentów dorosłych.

Wchłanianie

Dabrafenib w postaci zawiesiny sporządzonej z tabletek był szybko wchłaniany, a mediana czasu do osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu wyniosła 1,5 godziny po podaniu dawki. Średnia bezwzględna biodostępność po doustnym podaniu dabrafenibu w postaci kapsułek wyniosła 94,5%. Oczekuje się, że biodostępność zawiesiny będzie o 20% mniejsza. Na podstawie danych uzyskanych od pacjentów dorosłych otrzymujących lek w postaci kapsułek zaobserwowano zmniejszenie ekspozycji na lek po podaniu dawek wielokrotnych, co prawdopodobnie wynikało z indukowania przez lek własnego metabolizmu. Stosunek średnich skumulowanych wartości AUC w dniu 18./dniu 1. wynosi 0,73.

Ekspozycja na dabrafenib (C_{max} i AUC) zwiększała się w sposób proporcjonalny do dawki po zastosowaniu pojedynczych dawek od 12 mg do 300 mg, jednak wzrost ten był mniejszy od proporcjonalnego do dawki po podawaniu leku według schematu dwóch dawek na dobę.

W rejestracyjnym badaniu z udziałem dzieci i młodzieży, średnia geometryczna (%CV) C_{max} i AUC_{tau} w stanie stacjonarnym wyniosła 1330 ng/ml (93,5%) i 4910 ng*h/ml (540%) w kohorcie z glejakiem o niskim stopniu złośliwości oraz 1520 ng/ml (65,9%) i 4300 ng*h/ml (44,7%) w kohorcie z glejakiem o wysokim stopniu złośliwości.

Wpływ pokarmu

Nie badano wpływu pokarmu na farmakokinetykę tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej. Podanie dabrafenibu (w postaci kapsułek) z pokarmem zmniejszało biodostępność (C_{max} i AUC zmniejszyły się odpowiednio o 51% i 31%) i opóźniało wchłanianie dabrafenibu w porównaniu z podaniem na czczo w badaniu z udziałem dorosłych zdrowych ochotników.

Dystrybucja

Dabrafenib wiąże się z ludzkimi białkami osocza w 99,7%. Objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym po podaniu dożylnym mikrodawk dorosłym wynosi 46 l.

Metabolizm

Metabolizm dabrafenibu zachodzi głównie przy udziale CYP2C8 i CYP3A4 z wytworzeniem hydroksydabrafenibu, który jest następnie utleniany przez enzym CYP3A4 do karboksydabrafenibu. Karboksydabrafenib może ulegać dekarboksylacji w procesie nieenzymatycznym, tworząc demetylodabrafenib. Karboksydabrafenib jest wydalany z żółcią i z moczem. Demetylodabrafenib może również powstawać w jelitach i być ponownie wchłaniany. Demetylodabrafenib jest metabolizowany przez CYP3A4, tworząc metabolity oksydacyjne. Okres półtrwania hydroksydabrafenibu w końcowej fazie eliminacji jest taki sam, jak w przypadku związku macierzystego i wynosi 10 godzin, natomiast okresy półtrwania karboksy- i demetylodabrafenibu są dłuższe (21 do 22 godzin). U dzieci i młodzieży średni stosunek AUC metabolitu do AUC związku macierzystego (% CV) po podaniu dawek wielokrotnych w postaci kapsułek lub zawiesiny przygotowanej z tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej wyniósł 0,64 (28%), 15,6 (49%) i 0,69 (62%) odpowiednio dla hydroksy-, karboksy- i demetylodabrafenibu. Na podstawie ekspozycji, względnej mocy działania oraz właściwości farmakokinetycznych określono, że zarówno hydroksy-, jak i demetylodabrafenib mogą przyczyniać się do aktywności klinicznej dabrafenibu, podczas gdy aktywność karboksydabrafenibu jest prawdopodobnie nieistotna.

Eliminacja

Okres półtrwania dabrafenibu w końcowej fazie eliminacji po dożylnym podaniu pojedynczej mikrodawki pacjentom dorosłym wyniósł 2,6 godziny. Okres półtrwania dabrafenibu w końcowej fazie eliminacji po podaniu doustnej dawki pojedynczej w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej wyniósł 11,5 godziny (CV = 67,7%) w badaniu z udziałem zdrowych dorosłych ochotników. Pozorny klirens dla dabrafenibu u dzieci i młodzieży (mediana masy ciała: 38,7 kg) wyniósł 11,8 l/h (CV = 49%).

Po doustnym podaniu leku główną drogą eliminacji dabrafenibu jest metabolizm zachodzący przy udziale enzymów CYP3A4 i CYP2C8. Materiał związany z dabrafenibem był wydalany głównie z kałem, przy czym 71% dawki doustnej odzyskano w kale; 23% dawki odzyskiwano w moczu, wyłącznie w postaci metabolitów.

Interakcje z produktami leczniczymi

Wpływ innych produktów leczniczych na dabrafenib

Dabrafenib jest substratem dla ludzkiej glikoproteiny P (P-gp) oraz dla ludzkiego białka BCRP w warunkach *in vitro*. Te białka transportujące mają jednak minimalny wpływ na biodostępność po podaniu doustnym i eliminację dabrafenibu, a ryzyko klinicznie istotnych interakcji lekowych z inhibitorami P-gp lub BCRP jest niskie. Nie wykazano, aby dabrafenib lub jego 3 główne metabolity były inhibitorami P-gp w warunkach *in vitro*.

Wpływ dabrafenibu na inne produkty lecznicze

Chociaż dabrafenib i jego metabolity, hydroksydabrafenib, karboksydabrafenib i demetylodabrafenib były inhibitorami ludzkiego nośnika anionów organicznych (OAT) 1 i OAT3 w warunkach *in vitro* i stwierdzono, że dabrafenib i jego demetylo-metabolit są inhibitorami nośnika kationów organicznych

2 (OCT2) w warunkach *in vitro*, ryzyko interakcji lekowych z tymi nośnikami jest minimalne biorąc pod uwagę ekspozycję kliniczną na dabrafenib i jego metabolity.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności wątroby

Analiza farmakokinetyki populacyjnej u pacjentów dorosłych wykazuje, że niewielkie zwiększenie stężenia bilirubiny i (lub) aktywności AspAT (na podstawie klasyfikacji National Cancer Institute [NCI]) nie ma istotnego wpływu na klirens dabrafenibu po podaniu doustnym. Ponadto łagodne zaburzenia czynności wątroby ze zwiększeniem stężenia bilirubiny i aktywności AspAT nie mają istotnego wpływu na stężenia metabolitów dabrafenibu w osoczu. Nie ma dostępnych danych na temat pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Ponieważ metabolizm wątrobowy i wydzielanie z żółcią są głównymi drogami eliminacji dabrafenibu i jego metabolitów, należy zachować ostrożność podczas podawania tego leku pacjentom z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności nerek

Analiza farmakokinetyki w populacji pacjentów dorosłych wskazuje, że łagodne zaburzenia czynności nerek nie mają wpływu na klirens dabrafenibu po podaniu doustnym. Choć dane dotyczące umiarkowanych zaburzeń czynności nerek są ograniczone, dane te mogą wskazywać na niewystępowanie działania istotnego klinicznie. Nie ma dostępnych danych na temat pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2).

Rasa

Analiza farmakokinetyki populacyjnej obejmująca pacjentów dorosłych wykazała brak istotnych różnic w farmakokinetyce dabrafenibu pomiędzy pacjentami rasy żółtej a pacjentami rasy kaukaskiej. Nie ma dostępnych wystarczających danych do oceny potencjalnego wpływu innych ras na farmakokinetykę dabrafenibu.

Płeć

Na podstawie analiz farmakokinetyki populacyjnej u pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży stwierdzono, że szacunkowy klirens dabrafenibu był nieznacznie mniejszy u kobiet, ale różnicę tę uznano za nieistotną klinicznie.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie przeprowadzono badań działania rakotwórczego dabrafenibu. Dabrafenib nie wykazywał działań mutagennych ani klastogennych w badaniach *in vitro* prowadzonych na bakteriach i hodowlach komórek ssaków, jak też *in vivo* w teście mikrojądrowym u gryzoni.

W połączonych badaniach oceniających płodność samic oraz wczesny rozwój zarodka i płodu prowadzonych na szczurach, liczba ciałek żółtych w jajnikach była zredukowana u ciężarnych samic otrzymujących dawkę 300 mg/kg/dobę (ekspozycja około 3-krotnie większa od ekspozycji klinicznej u ludzi na podstawie AUC), lecz nie zaobserwowano wpływu na cykl estrogenowy, krycie ani na wskaźniki płodności. Po zastosowaniu dawki 300 mg/kg/dobę zaobserwowano toksyczność rozwojową, w tym śmierć zarodków i wady przegrody międzykomorowej oraz różnice w kształcie grasicy, a po zastosowaniu dawek ≥ 20 mg/kg/dobę (ekspozycja $\geq 0,5$ razy od ekspozycji klinicznej u ludzi na podstawie AUC) zaobserwowano opóźnienie rozwoju kośćca i zmniejszenie masy ciała płodu.

Nie przeprowadzono badań oceniających wpływ dabrafenibu na płodność samców. W badaniach z zastosowaniem dawek wielokrotnych zaobserwowano jednak zmiany zwyrodnieniowe/zmniejszenie ilości tkanki w jądrach u szczurów i psów (ekspozycja $\geq 0,2$ razy od ekspozycji klinicznej u ludzi na podstawie AUC). Zmiany w jądrach u szczurów i psów utrzymywały się po 4 tygodniach od odstawienia leku (patrz punkt 4.6).

U psów zaobserwowano wpływ na układ krążenia, w tym zmiany zwyrodnieniowe lub martwicę tętnic wieńcowych i (lub) krwotoki, przerost lub krwawienie do zastawek przedsionkowo-komorowych w sercu, a także proliferację włóknisto-naczyniową w przedsionku (przy ekspozycji ≥ 2 razy niż ekspozycja kliniczna u ludzi na podstawie AUC). U myszy zaobserwowano tętnicze i (lub) okołonaczyniowe ogniskowe stany zapalne różnych tkanek, a u szczurów obserwowano zwiększoną częstość występowania zmian zwyrodnieniowych tętnicy wątrobowej oraz spontaniczne zmiany zwyrodnieniowe w kardiomiocytach ze stanem zapalnym (samoistna kardiomiopatia) (przy ekspozycji $\geq 0,5$ i $0,6$ razy od ekspozycji klinicznej u ludzi odpowiednio dla myszy i szczurów). U myszy zaobserwowano wpływ na wątrobę, w tym martwicę i zapalenie wątroby (przy ekspozycji $\geq 0,6$ razy od ekspozycji klinicznej). U kilku psów po zastosowaniu dawek ≥ 20 mg/kg/dobę (ekspozycja ≥ 9 razy od ekspozycji klinicznej u ludzi na podstawie AUC) zaobserwowano oskrzelowo-pęcherzykowe zapalenie płuc, które było związane ze spłyceniem i (lub) utrudnieniem oddychania.

Po podaniu dabrafenibu psom i szczurom obserwowano odwracalne działania hematologiczne. W badaniach trwających do 13 tygodni zaobserwowano zmniejszenie liczby retikulocytów i (lub) masy erytrocytów u psów i szczurów (przy ekspozycji, odpowiednio, ≥ 10 i $1,4$ razy od ekspozycji klinicznej u ludzi).

W badaniach toksyczności u młodych szczurów zaobserwowano wpływ na wzrost (skrócenie kości długich), działania nefrotoksyczne (złogi cewkowe, zwiększona częstość torbieli korowych i bazofilia cewkowa, a także odwracalne zwiększenie stężenia mocznika i (lub) kreatyniny) oraz toksyczny wpływ na jądra (zmiany zwyrodnieniowe i poszerzenie kanalików) (po ekspozycji $\geq 0,2$ raza od ekspozycji klinicznej u ludzi na podstawie AUC).

Dabrafenib wykazywał działanie fototoksyczne *in vitro* w teście wychwytu czerwieni neutralnej (ang. Neutral Red Uptake, NRU) przez fibroblasty mysie 3T3 oraz *in vivo* po podaniu dawek ≥ 100 mg/kg mc. (>44 razy od ekspozycji klinicznej u ludzi na podstawie C_{max}) w badaniu działania fototoksycznego po doustnym podaniu leku nieowłosionym myszom.

Skojarzenie z trametynibem

W badaniu prowadzonym na psach, w którym dabrafenib i trametynib podawano w skojarzeniu przez 4 tygodnie, obserwowano objawy toksycznego wpływu na przewód pokarmowy i zmniejszoną liczbę limfocytów w grasicy przy mniejszej ekspozycji na lek niż ekspozycja u psów otrzymujących sam trametynib. Natomiast inne objawy toksyczności były podobne jak te obserwowane w porównawczych badaniach z monoterapią.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mannitol (E 421)

Celuloza mikrokrystaliczna (E 460)

Krospowidon (E 1202)

Hypromeloza (E 464)

Acesulfam potasowy (E 950)

Magnezu stearynian (E 470b)

Sztuczny aromat jagodowy (maltodekstryna, glikol propylenowy [E 1520], sztuczne substancje smakowe, cytrynian trietylowy [E 1505], alkohol benzylowy [E 1519])

Krzemionka, koloidalna bezwodna (E 551)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

Tabletka do sporządzania zawiesiny doustnej

2 lata.

Zawiesina przygotowana z tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej

Zużyć w ciągu 30 minut od przygotowania.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Nieprzezroczysta, biała butelka z polietylenu dużej gęstości (HDPE) z nakrętką z polipropylenu zabezpieczającą przed dziećmi i z absorbentem z żelu silikonowego.

Każda butelka zawiera 210 tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej oraz pojemniki z absorbentem o masie 2 g. Należy pouczyć pacjentów, aby przechowywali pojemniki z absorbentem w butelce i nie połykali ich.

Opakowanie zawierające:

- 1 butelkę (210 tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej) i 2 miarki dozujące.
- 2 butelki (420 tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej) i 2 miarki dozujące.

Każda miarka dozująca ma pojemność 30 ml z podziałką co 5 ml.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Przygotowanie zawiesiny z tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej

- Przepisaną dawkę produktu leczniczego Finlee w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej należy umieścić w miarce dozującej zawierającej około 5 ml lub 10 ml niegazowanej wody pitnej.
- Objętość niegazowanej wody pitnej zależy od przepisanej liczby tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej. W przypadku dawki składającej się z 1 do 4 tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej należy użyć około 5 ml wody; w przypadku dawki składającej się z 5 do 15 tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej należy użyć około 10 ml wody.
- Sporządzenie zawiesiny z tabletek może zająć 3 minuty (lub dłużej).
- Zawartość należy delikatnie wymieszać rączką łyżeczki ze stali nierdzewnej, a następnie od razu podać.
- Zawiesinę należy podać nie później niż po 30 minutach od przygotowania (po uzyskaniu zawiesiny z tabletek). Jeśli upłynęło więcej niż 30 minut, nie należy używać zawiesiny.
- Po podaniu przygotowanej zawiesiny w miarce dozującej pozostaną resztki tabletki. Mogą one być słabo widoczne. Wlać około 5 ml niegazowanej wody pitnej do pustej miarki dozującej i zamieszać rączką łyżeczki ze stali nierdzewnej, aby powstała zawiesina z wszelkich pozostałości tabletki. Całą zawartość miarki dozującej należy podać.

Podawanie przy użyciu zgłębnika do karmienia lub strzykawki doustnej

- Po przygotowaniu zawiesiny pobrać całą zawiesinę z miarki dozującej do strzykawki kompatybilnej ze zgłębnikiem do karmienia lub przeznaczonej do doustnego podawania leku.
- Jeśli lek jest podawany przez zgłębnik do karmienia, przepłukać zgłębnik do karmienia niegazowaną wodą pitną przed podaniem, a następnie wstrzyknąć zawiesinę do zgłębnika do karmienia zgodnie z instrukcją producenta zgłębnika i przepłukać zgłębnik do karmienia niegazowaną wodą pitną po podaniu.
- Jeśli lek jest podawany przez strzykawkę doustną, umieścić końcówkę strzykawki w jamie ustnej w taki sposób, by jej zakończenie dotykało jednego z policzków. Powoli opuszczać tłok do samego dołu, aby podać pełną dawkę leku.

Pełna instrukcja użycia wraz z ilustracjami znajduje się na końcu ulotki dołączonej do opakowania pod tytułem „Instrukcja użycia”.

Usuwanie

Miarka dozująca może być używana przez okres do 4 miesięcy od pierwszego użycia. Po 4 miesiącach miarkę dozującą można wyrzucić do domowego pojemnika na odpadki.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/23/1767/001-002

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

15 listopada 2023

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

04/2024

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.