

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Finlee 10 mg dispergible tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver dispergibel tablet indeholder dabrafenibmesilat svarende til 10 mg dabrafenib.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver dispergibel tablet indeholder < 0,00078 mg benzylalkohol.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Dispergibel tablet.

Hvid til let gul, rund, bikonveks tablet på 6 mm, der er præget med "D" på den ene side og med "NVR" på den anden side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Lavgradsgliom

Finlee i kombination med trametinib er indiceret til behandling af pædiatriske patienter i alderen 1 år og derover med lavgradsgliom (LGG) med en BRAF V600E-mutation, der kræver systemisk behandling.

Højgradsgliom

Finlee i kombination med trametinib er indiceret til behandling af pædiatriske patienter i alderen 1 år og derover med højgradsgliom (HGG) med en BRAF V600E-mutation, der har fået mindst én tidligere stråle- og/eller kemoterapibehandling.

4.2 Dosering og administration

Behandlingen med Finlee skal indledes og kontrolleres af en kvalificeret læge med erfaring i brugen af lægemidler mod cancer.

Inden behandlingen med Finlee opstartes, skal BRAF V600E-mutation bekræftes ved hjælp af et CE-mærket *in vitro* diagnostisk (IVD) medicinsk udstyr med det tilsvarende formål. Hvis et CE-mærket IVD ikke er tilgængeligt, skal mutation i BRAF V600E bekræftes ved hjælp af en alternativ valideret test.

Finlee anvendes i kombination med trametinib pulver til oral opløsning. Se oplysninger vedrørende dosering i produktresuméet for trametinib pulver til oral opløsning.

Finlee må ikke erstattes af andre dabrafenib-formuleringer, da der ikke er påvist bioækvivalens (se pkt. 5.2).

Dosering

Den anbefalede dosis af Finlee, der skal tages to gange dagligt, bestemmes ud fra legemsvægten (tabel 1).

Tabel 1 Doseringsregime efter legemsvægt

Legemsvægt*	Anbefalet dosis (mg dabrafenib) to gange dagligt	Anbefalet dosis (antal 10 mg tabletter) to gange dagligt
8 til 9 kg	20 mg	2
10 til 13 kg	30 mg	3
14 til 17 kg	40 mg	4
18 til 21 kg	50 mg	5
22 til 25 kg	60 mg	6
26 til 29 kg	70 mg	7
30 til 33 kg	80 mg	8
34 til 37 kg	90 mg	9
38 til 41 kg	100 mg	10
42 til 45 kg	110 mg	11
46 til 50 kg	130 mg	13
≥ 51 kg	150 mg	15
*Afrund om nødvendigt legemsvægten til nærmeste kg. Den anbefalede dosis til patienter med en legemsvægt under 8 kg er ikke klarlagt. Se instruktionerne for dosering af trametinib, når det anvendes i kombination med Finlee, under "Dosering" og "Administration" i produktresuméet for trametinib pulver til oral opløsning.		

Behandlingsvarighed

Behandlingen med Finlee bør fortsættes indtil sygdomsprogression eller indtil udvikling af uacceptabel toksicitet. Der er begrænsede data fra patienter over 18 år med gliom, og derfor bør fortsat behandling i voksenalderen baseres på fordele og risici hos den enkelte patient i henhold til lægens vurdering.

Glemte eller forsinkede doser

Hvis en dosis af Finlee bliver glemt, skal den kun tages, hvis der er mere end 6 timer til den næste planlagte dosis. I tilfælde af opkastning efter indtagelse af Finlee skal der ikke administreres en ekstra dosis, og den næste dosis skal tages på det næste planlagte tidspunkt.

Dosisjustering

Håndteringen af bivirkninger kan kræve dosisreduktion, pausering eller seponering af behandlingen (se tabel 2 og 3).

Hvis der opstår behandlingsrelateret toksicitet, skal dosis af både dabrafenib og trametinib samtidigt reduceres, pauseres eller seponeres. Undtagelser, hvor det kun er nødvendigt at justere dosis for en af de to behandlinger, er angivet nedenfor for uveitis, RAS-mutationspositive ikke-kutane maligniteter (primært relateret til dabrafenib), reduktion af venstre ventrikels uddrivningsfraktion (LVEF), retinal veneokklusion (RVO), løsning af retinalt pigmentepitel (RPED) og interstitiel lungesygdom (ILD)/pneumonitis (primært relateret til trametinib).

Dosisjusteringer eller afbrydelse anbefales ikke ved bivirkninger i form af kutane maligniteter (se pkt. 4.4).

Tabel 2 Dosisjusteringsskema baseret på graden af bivirkningen (eksklusive pyreksi)

Grad (CTCAE)*	Anbefalede justeringer af dabrafenib-dosis
Grad 1 eller grad 2 (tolerabel)	Fortsæt behandlingen. Monitorer i forhold til hvad der er klinisk indiceret.
Grad 2 (intolerabel) eller grad 3	Afbryd behandlingen, indtil toksiciteten er grad 0 til 1. Reducer med ét dosisniveau når behandlingen genoptages. Se vejledning vedrørende dosisniveauer i tabel 3.
Grad 4	Seponer permanent. Alternativt afbryd behandlingen, indtil toksiciteten er grad 0 til 1, og reducer med ét dosisniveau, når behandlingen genoptages. Se tabel 3 for vejledning i dosisniveauer.

* Intensiteten af kliniske bivirkninger gradinddelt i henhold til Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)

Tabel 3 anbefalede dosisreduktionsniveauer ved bivirkninger

Legemsvægt	Anbefalet dosis (mg dabrafenib) to gange dagligt	Reduceret dosis (antal 10 mg tabletter) to gange dagligt		
		Første reduktionsniveau	Andet reduktionsniveau	Tredje reduktionsniveau
8 til 9 kg	20 mg	1	N/A	N/A
10 til 13 kg	30 mg	2	1	N/A
14 til 17 kg	40 mg	3	2	1
18 til 21 kg	50 mg	3	2	1
22 til 25 kg	60 mg	4	3	2
26 til 29 kg	70 mg	5	4	2
30 til 33 kg	80 mg	5	4	3
34 til 37 kg	90 mg	6	5	3
38 til 41 kg	100 mg	7	5	3
42 til 45 kg	110 mg	7	6	4
46 til 50 kg	130 mg	9	7	4
≥ 51 kg	150 mg	10	8	5

N/A = Ikke relevant
Seponer permanent Finlee ved manglende tolerance over for 10 mg to gange dagligt eller et maksimum på 3 dosisreduktioner.

Når en persons bivirkninger er under effektiv kontrol, kan det overvejes at øge dosis igen ved at følge de samme doseringstrin som ved dosisreduktion. Dabrafenib-dosis må ikke overstige den anbefalede dosis, der er angivet i tabel 1.

Dosisjusteringer ved udvalgte bivirkninger

Pyreksi

Hvis patientens temperatur er $\geq 38^{\circ}\text{C}$, skal behandlingen med dabrafenib og trametinib afbrydes. Ved tilbagevenden af pyreksi kan behandlingen også afbrydes ved første symptom på pyreksi. Behandling med antipyretika, som fx ibuprofen eller paracetamol, bør initieres. Anvendelse af orale kortikosteroider bør overvejes i de tilfælde, hvor behandling med antipyretika er utilstrækkelig. Patienter bør undersøges for tegn og symptomer på infektion og, om nødvendigt, behandles i henhold til lokale retningslinjer (se pkt. 4.4). Behandlingen skal genoptages, hvis patienten er symptomfri i mindst 24 timer enten (1) på samme dosisniveau eller (2) reduceret med ét dosisniveau, hvis pyreksien er vendt tilbage og/eller var forbundet med alvorlige symptomer, herunder dehydrering, hypotension eller nyresvigt.

Undtagelser i forbindelse med dosisjustering (hvor kun dosis af en af de to behandlinger reduceres) for udvalgte bivirkninger

Uveitis

Det er ikke nødvendigt at justere dosis ved uveitis, så længe effektiv lokalbehandling kan kontrollere den okulære inflammation. Hvis uveitis ikke responderer på lokal okulær behandling, skal dabrafenib afbrydes indtil bedring af den okulære inflammation. Herefter genoptages dabrafenib, reduceret med ét dosisniveau. Justering af trametinib-dosis er ikke nødvendig, når det tages i kombination med dabrafenib (se pkt. 4.4).

RAS-mutationspositive ikke-kutane maligniteter

Fordele og risici skal evalueres, inden behandling med dabrafenib fortsættes hos patienter med en ikke-kutan malignitet, som har en RAS-mutation. Justering af trametinib-dosis er ikke nødvendig, når det tages i kombination med dabrafenib (se pkt. 4.4).

Reduktion af venstre ventrikels uddrivningsfraktion (LVEF)/venstre ventrikel dysfunktion

Der henvises til vejledningen for dosisjustering i produktresuméet for trametinib pulver til oral opløsning (pkt. 4.2), hvis der forekommer et absolut fald på > 10 % i LVEF sammenlignet med *baseline*, og uddrivningsfraktionen i henhold til retningslinjerne ligger under den nedre normalgrænse. Justering af dabrafenib-dosis er ikke nødvendig, når det tages i kombination med trametinib (se pkt. 4.4).

Retinal veneokklusion (RVO) og løsning af retinalt pigmentepitel (RPED)

Der henvises til vejledningen for dosisjustering i produktresuméet for trametinib pulver til oral opløsning (pkt. 4.2), hvis patienter rapporterer nye synsforstyrrelser, som fx nedsat centralsyn, sløret syn eller synstab på noget tidspunkt under kombinationsbehandling med dabrafenib og trametinib. Justering af dabrafenib-dosis er ikke nødvendig, når det tages i kombination med trametinib ved bekræftede tilfælde af RVO eller RPED.

Interstitiel lungesygdom (ILD)/pneumonitis

Der henvises til vejledningen for dosisjustering i produktresuméet for trametinib pulver til oral opløsning (pkt. 4.2) vedrørende patienter, som behandles med dabrafenib i kombination med trametinib, og som har formodet ILD eller pneumonitis, herunder patienter med nye eller tiltagende symptomer og fund fra lungerne, inkl. hoste, dyspnø, hypoksi, pleuraeffusion eller infiltrater, der afventer kliniske undersøgelser. Justering af dabrafenib-dosis er ikke nødvendig, når det tages i kombination med trametinib ved ILD eller pneumonitis.

Særlige populationer

Nedsat leverfunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let nedsat leverfunktion. Der foreligger ingen kliniske data fra patienter med moderat til svært nedsat leverfunktion, og det kan derfor ikke afgøres, om dosisjustering eventuelt er nødvendig (se pkt. 5.2). Dabrafenib og dets metabolitter elimineres primært via hepatisk metabolisme og biliær udskillelse, og patienter med moderat til svært nedsat leverfunktion kan være udsat for højere eksponering. Dabrafenib bør anvendes med forsigtighed hos patienter med moderat eller svært nedsat leverfunktion.

Nedsat nyrefunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion. Der foreligger ingen kliniske data fra patienter med svært nedsat nyrefunktion, og det kan derfor ikke afgøres, om dosisjustering eventuelt er nødvendig (se pkt. 5.2). Dabrafenib bør anvendes med forsigtighed hos patienter med svært nedsat nyrefunktion.

Pædiatrisk population

Sikkerheden og virkningen af kombinationsbehandling med dabrafenib og trametinib hos børn under 1 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data. Studier med unge dyr har vist indvirkninger af dabrafenib, som ikke er set hos voksne dyr (se pkt. 5.3). Der er for nuværende begrænsede langsigtede sikkerhedsdata fra pædiatriske patienter.

Administration

Finlee er til oral anvendelse.

Finlee skal tages uden mad, mindst én time før eller to timer efter et måltid (se pkt. 5.2). Der kan ammes og/eller gives modermælkserstatning efter behov, hvis patienten ikke kan tolerere faste.

Det anbefales, at Finlee-doserne tages på omtrent samme tidspunkt hver dag, hvilket giver et interval på ca. 12 timer mellem doserne. Den daglige dosis af trametinib skal tages på samme tid hver dag sammen med enten morgendosis eller aftendosis af Finlee.

Hvis patienten ikke er i stand til at synke og har en nasogastrisk sonde in situ, kan Finlee tablet suspensionen administreres via sonden.

Der er en vejledning i klargøring og administration i pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Finlee er beregnet til brug i kombination med trametinib pulver til oral opløsning, da der er begrænsede data vedrørende effekten af dabrafenib som monoterapi samt trametinib som monoterapi i BRAF V600-mutationspositive gliomer. Produktresuméet for trametinib pulver til oral opløsning skal kontrolleres, inden behandlingen påbegyndes. Se produktresuméet for trametinib pulver til oral opløsning for yderligere oplysninger om advarsler og forsigtighedsregler i forbindelse med trametinib-behandlingen.

BRAF V600E-analyse

Dabrafenibs sikkerhed og virkning er ikke klarlagt hos patienter med vildtype BRAF-gliom. Dabrafenib bør ikke anvendes til patienter med vildtype BRAF-gliom (se pkt. 5.1).

Nye maligniteter

Der kan opstå nye maligniteter, kutane og ikke-kutane, når dabrafenib anvendes i kombination med trametinib.

Kutane maligniteter

Der er set kutane maligniteter såsom kutant planocellulært karcinom (cuSCC), inklusive keratoakantom, og nyt primært melanom hos voksne patienter, som blev behandlet med dabrafenib i kombination med trametinib (se pkt. 4.8). Det anbefales, at der foretages en undersøgelse af huden, før der indledes behandling med dabrafenib, og hver måned under hele behandlingsforløbet samt op til 6 måneder efter behandling. Kontrol skal fortsættes i 6 måneder efter seponering af dabrafenib eller indtil påbegyndelse af anden antineoplastisk behandling.

Mistænkelige hudlæsioner bør håndteres med dermatologisk excision og kræver ingen behandlingsændringer. Patienterne skal instrueres i at informere deres læge omgående, hvis de udvikler nye hudlæsioner.

Ikke-kutane maligniteter

In vitro-forsøg har vist paradoks aktivering af mitogen-aktiveret proteinkinase (MAP-kinase) signalering i vildtype BRAF-celler med RAS-mutationer, når de blev eksponeret for BRAF-hæmmere. Eksponering for dabrafenib kan derfor føre til en øget risiko for ikke-kutane maligniteter (se pkt. 4.8) ved tilstedeværelse af RAS-mutationer. Der er set RAS-associerede maligne sygdomme i kliniske studier med voksne, både med en anden BRAF-hæmmer (kronisk myelomonocytisk leukæmi og ikke-kutan hoved-hals SCC) samt med dabrafenib monoterapi (pancreas-adenokarcinom, adenokarcinom i galdegangen) og med dabrafenib i kombination med trametinib (kolorektal cancer, pancreas cancer).

Fordele og risici bør overvejes før administration af dabrafenib til patienter med tidligere eller nuværende cancer, associeret med RAS-mutationer. Patienterne bør screenes for okkulte præeksisterende maligniteter.

Efter seponering af dabrafenib bør monitorering af ikke-kutane sekundære/recidiverende maligne sygdomme fortsætte i op til 6 måneder eller indtil start af anden antineoplastisk behandling. Unormale fund bør håndteres som klinisk indiceret.

Blødning

Der er rapporteret om blødningshændelser hos voksne og pædiatriske patienter, der tog dabrafenib i kombination med trametinib (se pkt. 4.8). Alvorlige blødningshændelser og blødninger med dødeligt udfald er forekommet hos voksne patienter, der tog dabrafenib i kombination med trametinib. Sandsynligheden for, at disse hændelser opstår hos patienter med et lavt antal blodplader ($< 75\ 000/\text{mm}^3$), er ikke fastlagt, da disse patienter blev ekskluderet fra kliniske studier. Risikoen for blødning kan være øget ved samtidig brug af trombocytfunctions hæmmende eller antikoagulerende behandling. Hvis der opstår blødning, skal patienterne behandles som klinisk indiceret.

Nedsat syn

Oftalmologiske reaktioner, herunder uveitis og iridocyklitis, er rapporteret hos pædiatriske patienter behandlet med dabrafenib i kombination med trametinib (se pkt. 4.8), i nogle tilfælde med indtræden efter flere måneder. I kliniske studier med voksne patienter, der blev behandlet med dabrafenib, er der rapporteret om oftalmologiske reaktioner, herunder uveitis, iridocyklitis og iritis. Patienterne bør rutinemæssigt monitoreres for øjenproblemer (som fx ændret syn, fotofobi og øjensmerter), mens de er i behandling.

Dosisjustering er ikke nødvendigt, så længe den okulære inflammation kan kontrolleres ved hjælp af effektive lokale behandlinger. Hvis uveitis ikke responderer på lokal okulær behandling, afbrydes dabrafenib indtil resolution af den okulære inflammation. Dabrafenib genoptages derefter med en dosis, der er ét niveau lavere. Justering af trametinib-dosis er ikke nødvendig, når det tages i kombination med dabrafenib ved diagnosen uveitis.

Der er blevet rapporteret tilfælde af biokulær panuveitis eller biokulær iridocyclitis, der tyder på Vogt-Koyanagi-Haradas syndrom, hos patienter behandlet med dabrafenib i kombination med trametinib. Pausér behandlingen med dabrafenib indtil øjenbetændelsen er forsvundet og overvej at rådføre med en øjenlæge. Systemisk kortikosteroidbehandling kan være nødvendig.

RPED og RVO kan opstå ved behandling med dabrafenib i kombination med trametinib. Der henvises til produktresuméet for trametinib pulver til oral opløsning (pkt. 4.4). Justering af dabrafenib-dosis er ikke nødvendig, når det tages i kombination med trametinib ved diagnosen RVO eller RPED.

Pyreksi

Feber er rapporteret i kliniske studier med dabrafenib hos voksne og pædiatriske patienter (se pkt. 4.8). Alvorlige tilfælde af ikke-infektøs feber var identificeret (defineret som feber ledsaget af svære kulderystelser, dehydrering, hypotension og/eller akut nyreinsufficiens af prerenal oprindelse hos patienter med normal nyrefunktion ved *baseline*). Hos pædiatriske patienter, der fik dabrafenib i kombination med trametinib, var mediantiden til indtræden af den første forekomst af pyreksi 1,5 måneder. Hos voksne patienter med inoperabelt eller metastatisk melanom, som fik dabrafenib i kombination med trametinib og udviklede pyreksi, forekom cirka halvdelen af de første forekomster af pyreksi inden for den første måned af behandlingen, og cirka en tredjedel af patienterne havde 3 eller flere tilfælde. Patienter, der oplevede alvorlige tilfælde af ikke-infektøs feber, responderede godt på behandlingspause og/eller dosisreduktion og understøttende behandling.

Behandlingen med dabrafenib og trametinib bør afbrydes, hvis patientens temperatur er $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (se pkt. 5.1). Ved tilbagevenden af pyreksi kan behandlingen også afbrydes ved første symptom på pyreksi. Behandling med antipyretika, som fx ibuprofen eller paracetamol, bør initieres. Anvendelse af orale kortikosteroider bør overvejes i de tilfælde, hvor behandling med antipyretika er utilstrækkelig. Patienterne bør vurderes for tegn og symptomer på infektion. Når feberen er ophørt, kan behandlingen genoptages. Hvis feberen er forbundet med andre alvorlige tegn eller symptomer, bør behandlingen genoptages med en reduceret dosis og efter klinisk behov, når feberen er ophørt (se pkt. 4.2).

Reduktion af venstre ventrikels uddrivningsfraktion (LVEF)/venstre ventrikel dysfunktion

Det er rapporteret, at dabrafenib i kombination med trametinib har medført reduceret LVEF hos både voksne og pædiatriske patienter (se pkt. 4.8). I kliniske studier med pædiatriske patienter var mediantiden til indtræden af første forekomst af LVEF-reduktion cirka en måned. I kliniske studier med voksne patienter var mediantiden til indtræden af den første forekomst af venstre ventrikel dysfunktion, hjertesvigt og LVEF-reduktion mellem 2 og 5 måneder.

Hos patienter, der fik dabrafenib i kombination med trametinib, har der været lejlighedsvis rapporter om akut, alvorlig venstre ventrikel dysfunktion på grund af myocarditis. Der blev set komplet remission ved ophør af behandlingen. Læger skal være opmærksomme på muligheden for myocarditis hos patienter, der udvikler nye eller forværrede kardielle tegn eller symptomer. For yderligere oplysninger henvises til produktresuméet for trametinib pulver til oral opløsning (pkt. 4.4). Justering af dabrafenib-dosis er ikke nødvendig, når det tages i kombination med trametinib.

Nyresvigt

Nyresvigt er set hos $\leq 1\%$ af de voksne patienter, der er blevet behandlet med dabrafenib i kombination med trametinib. De observerede tilfælde hos voksne patienter var som regel associeret med pyreksi og dehydrering, og disse responderede på behandlingsafbrydelse og generel understøttende behandling. Der er også set tilfælde af granulomatøs nefritis hos voksne patienter. Patienternes nyrefunktion skal monitoreres rutinemæssigt med måling af serum-kreatinin under behandlingen. Hvis kreatinin stiger, kan det være nødvendigt at afbryde behandlingen efter klinisk behov. Dabrafenib er ikke undersøgt hos patienter med nedsat nyrefunktion (defineret som kreatinin $> 1,5 \times \text{ULN}$). Der skal derfor udvises forsigtighed hos sådanne patienter (se pkt. 5.2).

Leverpåvirkning

Der er rapporteret leverpåvirkninger hos voksne og pædiatriske patienter i kliniske studier med dabrafenib i kombination med trametinib (se pkt. 4.8). Det anbefales, at patienterne får monitoreret leverfunktionen hver 4. uge i 6 måneder efter opstart af behandlingen. Monitorering af leverfunktionen kan herefter fortsættes som klinisk indiceret.

Blodtryksændringer

Både hypertension og hypotension er blevet rapporteret hos patienter i kliniske studier med dabrafenib i kombination med trametinib (se pkt. 4.8). Blodtrykket bør måles ved *baseline* og overvåges under behandlingen, og hypertension bør kontrolleres med standardbehandling efter behov.

Interstitiel lungesygdom (ILD)/pneumonitis

Tilfælde med pneumonitis eller ILD er rapporteret hos voksne patienter i kliniske studier med dabrafenib i kombination med trametinib. For yderligere oplysninger henvises til produktresuméet for trametinib pulver til oral opløsning.

Udslæt

Der er observeret udslæt hos 49 % af de pædiatriske patienter i kliniske studier, når dabrafenib anvendes i kombination med trametinib (se pkt. 4.8). Størstedelen af disse tilfælde var af grad 1 eller 2 og krævede ikke afbrydelse eller dosisreduktion.

Alvorlige kutane bivirkninger

Under dabrafenib/trametinib kombinationsbehandling hos voksne patienter er der blevet rapporteret tilfælde af alvorlige kutane bivirkninger (SCAR), herunder Stevens-Johnsons syndrom og lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), der kan være livstruende eller dødelige. Patienter skal rådgives om tegn og symptomer før behandling initieres og monitoreres tæt for hudreaktioner. Hvis der opstår tegn og symptomer, der tyder på SCAR, skal behandlingen seponeres.

Rabdomyolyse

Der er set rabdomyolyse hos voksne patienter, der har fået dabrafenib i kombination med trametinib. Tegn eller symptomer på rabdomyolyse skal medføre passende klinisk evaluering og behandling som indiceret. For yderligere oplysninger henvises til produktresuméet for trametinib pulver til oral opløsning.

Pancreatitis

Der er rapporteret pancreatitis hos voksne og pædiatriske patienter, der blev behandlet med dabrafenib i kombination med trametinib i kliniske studier (se pkt. 4.8). Uforklarlige abdominalsmerter skal omgående undersøges og omfatte måling af serumniveauet af amylase og lipase. Patienterne skal monitoreres tæt, når behandlingen genoptages efter en episode med pancreatitis.

Dyb venetrombose (DVT)/lungeemboli (PE)

Lungeemboli og dyb venetrombose kan opstå. Patienterne skal oplyses om straks at søge læge, hvis de udvikler symptomer på lungeemboli eller dyb venetrombose såsom åndenød, bryst smerter eller hævede arme eller ben. Behandlingen skal seponeres permanent ved livstruende lungeemboli.

Gastrointestinale lidelser

Der er rapporteret om colitis og enterocolitis hos pædiatriske patienter, der blev behandlet med dabrafenib i kombination med trametinib (se pkt. 4.8). Colitis og gastrointestinal perforation, inklusive med fatalt udfald, har været rapporteret hos voksne patienter, der tog dabrafenib i kombination med trametinib. For yderligere oplysninger henvises til produktresuméet for trametinib pulver til oral opløsning.

Sarkoidose

Der er rapporteret om tilfælde af sarkoidose hos voksne patienter, der er blevet behandlet med dabrafenib i kombination med trametinib, med påvirkning af primært hud, lunger, øjne og lymfeknuder. I de fleste tilfælde fortsatte man behandlingen med dabrafenib og trametinib. Hvis en patient diagnosticeres med sarkoidose, bør relevant behandling overvejes.

Kvinder i den fertile alder/fertilitet hos mænd

Inden påbegyndelse af behandling hos kvinder i den fertile alder skal der gives passende rådgivning om sikre kontraceptionsmetoder. Kvinder i den fertile alder skal anvende sikre kontraceptionsmetoder under behandlingen og i 2 uger efter behandlingsophør af dabrafenib og i 16 uger efter behandlingsophør af trametinib. Mandlige patienter, der tager dabrafenib i kombination med trametinib, skal informeres om den potentielle risiko for nedsat spermatogenese, som kan være irreversibel (se pkt. 4.6).

Hæmofagocytisk lymfohistiocytose

Efter markedsføring er hæmofagocytisk lymfohistiocytose (HLH) blevet observeret hos voksne patienter behandlet med dabrafenib i kombination med trametinib. Der bør udvises forsigtighed, når dabrafenib administreres i kombination med trametinib. Hvis hæmofagocytisk lymfohistiocytose bekræftes, bør administration af dabrafenib og trametinib seponeres, og behandling for hæmofagocytisk lymfohistiocytose indledes.

Tumorlyse syndrom (TLS)

Forekomsten af TLS, som kan være dødelig, er blevet forbundet med anvendelse af dabrafenib i kombination med trametinib (se pkt. 4.8). Risikofaktorer for TLS omfatter stor tumorbyrde, allerede eksisterende kronisk nyreinsufficiens, oliguri, dehydrering, hypotension og sur urin. Patienter med risikofaktorer for TLS bør overvåges nøje, og profylaktisk hydrering bør overvejes. TLS skal behandles omgående som klinisk indiceret.

Andre lægemidlers indvirkning på dabrafenib

Dabrafenib er et substrat for CYP2C8 og CYP3A4. Kraftige induktorer af disse enzymer bør om muligt undgås, da disse midler kan nedsætte effekten af dabrafenib (se pkt. 4.5).

Dabrafenibs virkning på andre lægemidler

Dabrafenib er en induktor af metaboliserende enzymer, som kan føre til nedsat effekt af mange almindeligt brugte lægemidler (se eksempler under pkt. 4.5). En medicingennemgang (drug utilisation review [DUR]) er derfor af afgørende betydning, når behandling med dabrafenib indledes. Samtidig brug af dabrafenib og lægemidler, der er følsomme substrater for visse metaboliserende enzymer eller transportører (se pkt. 4.5), bør generelt undgås, hvis monitorering for effekt og dosisjustering ikke er muligt.

Samtidig administration af dabrafenib og warfarin resulterer i nedsat warfarineksponering. Der bør udvises forsigtighed, og intensiveret INR (international normaliseret ratio)-monitorering anbefales, når dabrafenib bruges samtidigt med warfarin samt ved seponering af dabrafenib (se pkt. 4.5).

Samtidig administration af dabrafenib og digoxin kan resultere i nedsat eksponering af digoxin. Der bør udvises forsigtighed, og det anbefales, at digoxin (et transporter-substrat) monitoreres yderligere, når det administreres sammen med dabrafenib og ved seponering af dabrafenib (se pkt. 4.5).

Hjælpestoffer

Kalium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (39 mg) kalium pr. maksimal daglig dosis, dvs. det er i det væsentlige kaliumfrit.

Benzylalkohol

Dette lægemiddel indeholder <0,00078 mg benzylalkohol pr. dispergibel tablet.

Benzylalkohol kan medføre allergiske reaktioner.

Patienter under 3 år skal monitoreres for respiratoriske symptomer.

Patienter, der er gravide eller kan blive gravide, skal informeres om den potentielle risiko for fosteret i relation til hjælpestoffet benzylalkohol, som kan akkumuleres over tid og forårsage metabolisk acidose.

Dabrafenib dispergible tabletter skal anvendes med forsigtighed hos patienter med nedsat lever- eller nyrefunktion, eftersom benzylalkohol kan akkumuleres over tid og forårsage metabolisk acidose.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

Andre lægemidlers effekt på dabrafenib

Dabrafenib er et substrat for de metaboliserende enzymer CYP2C8 og CYP3A4, mens de aktive metabolitter hydroxydabrafenib og desmetyldabrafenib er CYP3A4-substrater. Lægemidler, der er kraftige hæmmere eller induktorer af CYP2C8 eller CYP3A4, henholdsvis øger eller nedsætter derfor sandsynligvis koncentrationen af dabrafenib. Andre lægemidler bør overvejes ved samtidig administration med dabrafenib, når det er muligt. Dabrafenib bør anvendes med forsigtighed ved samtidig administration af kraftige hæmmere (fx ketoconazol, gemfibrozil, nefazodon, clarithromycin, ritonavir, saquinavir, telithromycin, itraconazol, voriconazol, posaconazol, atazanavir) og dabrafenib. Samtidig administration af dabrafenib og kraftige induktorer af CYP2C8 eller CYP3A4 (fx rifampicin, phenytoin, carbamazepin, phenobarbital eller perikon (*Hypericum perforatum*)) bør undgås.

Administration af ketoconazol (en CYP3A4-hæmmer) 400 mg én gang dagligt sammen med dabrafenib 75 mg to gange dagligt resulterede i en stigning på 71 % i dabrafenib-AUC og en stigning på 33 % i dabrafenib- $C_{\max}$ i forhold til administration af dabrafenib alene. Samtidig administration resulterede i stigninger i AUC for hydroxy- og desmetyldabrafenib (stigninger på henholdsvis 82 % og 68 %). Der blev set et fald på 16 % i AUC for carboxydabrafenib.

Administration af gemfibrozil (en CYP2C8-hæmmer) 600 mg to gange dagligt og dabrafenib 75 mg to gange dagligt resulterede i en stigning på 47 % i dabrafenib-AUC, men ændrede ikke dabrafenib- $C_{\max}$ i forhold til administration af dabrafenib alene. Gemfibrozil havde ingen klinisk relevant indvirkning på den systemiske eksponering af dabrafenibs metabolitter (≤ 13 %).

Administration af rifampicin (en CYP3A4/CYP2C8-induktor) 600 mg én gang dagligt sammen med dabrafenib 150 mg to gange dagligt resulterede i et fald af $C_{\max}$ (27 %) og AUC (34 %) for dabrafenib ved gentagne doser. Der blev ikke observeret nogen relevant ændring i AUC for hydroxydabrafenib. Der var en stigning på 73 % i AUC for carboxydabrafenib og et fald på 30 % i AUC for desmetyldabrafenib.

Samtidig administration af gentagne doser af dabrafenib 150 mg to gange dagligt og det pH-forhøjende stof rabeprazol 40 mg én gang dagligt medførte 3 % stigning i AUC og 12 % fald af dabrafenib- $C_{\max}$. Disse ændringer i dabrafenib-AUC og $-C_{\max}$ anses ikke for at være klinisk relevante. Lægemidler, der ændrer pH i det øverste af mave-tarm-kanalen (fx protonpumpehæmmere, H_2 -receptorantagonister, antacida), forventes ikke at reducere biotilgængeligheden af dabrafenib.

Dabrafenibs effekt på andre lægemidler

Dabrafenib er en enzyminduktor og fremmer syntetiseringen af mange lægemiddel-metaboliserende enzymer herunder CYP3A4, CYP2C og CYP2B6 og kan øge syntesen af transportører. Dette resulterer i reducerede plasmaniveauer af lægemidler, der elimineres via metabolisme, såvel som for nogle lægemidler, der elimineres via transport. Faldet i plasmakoncentrationerne kan føre til manglende eller nedsat klinisk effekt af disse lægemidler. Der er også en risiko for en øget dannelse af aktive metabolitter af disse lægemidler. Enzymer, der kan blive induceret, omfatter CYP3A i leveren og tarmen, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 og UGT'er (glukuronidkonjugerende enzymer). Transportproteinet P-gp kan muligvis også blive induceret såvel som andre transportører, fx MRP-2. Induktion af OATP1B1/1B3 og BCRP er ikke sandsynlig, baseret på observationer fra et klinisk studie med rosuvastatin.

In vitro medførte dabrafenib dosisafhængige stigninger i CYP2B6- og CYP3A4-niveauet. I et klinisk interaktionsstudie faldt $C_{\max}$ og AUC-værdien af oralt midazolam (et CYP3A4-substrat) med henholdsvis 47 % og 65 % ved samtidig administration af gentagne doser af dabrafenib.

Administration af dabrafenib og warfarin resulterede i et fald i AUC for S- og R-warfarin på henholdsvis 37 % og 33 % sammenlignet med administration af warfarin alene. $C_{\max}$ af S- og R-warfarin steg henholdsvis 18 % og 19 %.

Der forventes interaktioner med mange lægemidler, som elimineres via metabolisme eller aktiv transport. Hvis deres terapeutiske effekt er af stor betydning for patienten, og dosisjusteringer ikke er lette at foretage på basis af monitorering af effekt eller plasmakoncentrationer, skal disse lægemidler undgås eller anvendes med forsigtighed. Risikoen for leverskade efter administration af paracetamol formodes at være højere hos patienter, der samtidigt behandles med enzyminduktorer.

Antallet af lægemidler, hvis effekt påvirkes, forventes at være højt, selvom graden af interaktion vil variere. Grupper af lægemidler, hvis effekt kan påvirkes, omfatter, men er ikke begrænset til:

- Analgetika (fx fentanyl, methadon)
- Antibiotika (fx clarithromycin, doxycyclin)
- Lægemidler mod cancer (fx cabazitaxel)
- Antikoagulantia (fx acenocoumarol, warfarin, se pkt. 4.4)
- Antiepileptika (fx carbamazepin, phenytoin, primidon, valproat)
- Antipsykotika (fx haloperidol)
- Calciumantagonister (fx diltiazem, felodipin, nicardipin, nifedipin, verapamil)
- Hjerterglycosider (fx digoxin, se pkt. 4.4)
- Kortikosteroider (fx dexamethason, methylprednisolon)
- Antivirale midler mod hiv (fx amprenavir, atazanavir, darunavir, delavirdin, efavirenz, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, saquinavir, tipranavir)
- Hormonale kontraceptiva (se pkt. 4.6)
- Hypnotika (fx diazepam, midazolam, zolpidem)
- Immunsupprimerende midler (fx ciclosporin, tacrolimus, sirolimus)
- Statiner metaboliseret via CYP3A4 (fx atorvastatin, simvastatin)

Induktionen synes at starte efter 3 dages gentagen dosering med dabrafenib. Efter seponering af dabrafenib aftager induktionen gradvist, og koncentrationerne af følsomt CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 og CYP2C19 samt UDP-glukuronosyltransferase (UGT) og transportørsubstrater (fx P-gp eller MRP-2) kan stige. Patienterne bør derfor monitoreres for toksicitet, og det kan være nødvendigt at justere dosis af disse midler.

In vitro er dabrafenib en mekanismebaseret hæmmer af CYP3A4. Derfor kan der muligvis observeres forbigående hæmning af CYP3A4 i de første få dage af behandlingen.

Dabrafenibs indvirkning på stoftransportsystemer

Dabrafenib hæmmer *in vitro* de humane organisk anion-transport-polypeptider (OATP) 1B1 (OATP1B1), OATP1B3 og BCRP. Ved samtidig administration af en enkelt dosis rosuvastatin (OATP1B1-, OATP1B3- og BCRP-substrat) og gentagen dosis af dabrafenib hos voksne patienter, steg $C_{\max}$ af rosuvastatin 2,6 gange, hvorimod AUC kun blev ændret minimalt (7 % stigning). Den øgede $C_{\max}$ af rosuvastatin har sandsynligvis ikke klinisk relevans.

Der henvises desuden til vejledningen vedrørende interaktioner for trametinib i pkt. 4.4 og 4.5 i produktresuméet for trametinib pulver til oral opløsning.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder/kontraception hos kvinder

Kvinder i den fertile alder skal anvende sikre kontraceptionsmetoder under behandlingen og i 2 uger efter behandlingsophør af dabrafenib og i 16 uger efter behandlingsophør af trametinib.

Dabrafenib kan nedsætte effekten af orale eller systemiske hormonale kontraceptiva, og der skal anvendes en anden sikker kontraceptionsmetode såsom en barrieremetode (se pkt. 4.5).

Graviditet

Der er ingen data fra anvendelse af dabrafenib til gravide kvinder. Dyrestudier har påvist reproduktionstoksicitet og toksiske påvirkninger af den embryoføtale udvikling, herunder teratogene effekter (se pkt. 5.3). Dabrafenib bør ikke administreres til gravide kvinder, medmindre den potentielle fordel for moderen vejer tungere end den mulige risiko for fosteret. Hvis patienten bliver gravid under behandlingen med dabrafenib, bør patienten informeres om den potentielle risiko for fosteret. Se yderligere oplysninger om trametinib i produktresuméet for trametinib pulver til oral opløsning (pkt. 4.6).

Amning

Det er ukendt, om dabrafenib udskilles i human mælk. En risiko for det ammede barn kan ikke udelukkes. Det skal besluttes, om amning eller behandling med dabrafenib skal ophøre, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Fertilitet

Der er ingen data for dabrafenib i kombination med trametinib hos mennesker. Dabrafenib kan forringe fertiliteten hos mænd og kvinder, da der er set påvirkninger af han- og hundyrers reproduktionsorganer (se pkt. 5.3). Mandlige patienter, der tager dabrafenib i kombination med trametinib, skal informeres om den potentielle risiko for forringet spermatogenese, som kan være irreversibel. Se produktresuméet for trametinib pulver til oral opløsning for yderligere oplysninger.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Dabrafenib påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Der skal tages hensyn til patientens kliniske status og dabrafenibs bivirkningsprofil i vurderingen af patientens evne til at udføre opgaver, som kræver dømmekraft, motoriske eller kognitive færdigheder. Patienterne bør gøres opmærksom på, at de mulige bivirkninger med træthed, svimmelhed og øjenproblemer kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

I kliniske studier med pædiatriske patienter, der blev behandlet med dabrafenib i kombination med trametinib, var de mest almindelige bivirkninger (indberettet med en hyppighed $\geq 20\%$): pyreksi (70 %), udslæt (49 %), hovedpine (47 %), opkastning (40 %), træthed (36 %), tør hud (35 %), diarré (34 %), blødning (34 %), kvalme (29 %), akneiform dermatitis (29 %), mavesmerter (28 %), neutropeni (26 %), hoste (24 %) og øgede transaminaser (22 %). De hyppigst indberettede alvorlige (grad 3/4) bivirkninger var: neutropeni (15 %), pyreksi (11 %), øgede transaminaser (6 %) og vægtøgning (5 %). Langtidsdata vedrørende vækst og skeletmodning hos pædiatriske patienter er i øjeblikket begrænsede (se pkt. 5.3).

Sikkerhedsprofilen hos pædiatriske patienter var stort set overensstemmende med den tidligere etablerede sikkerhedsprofil hos voksne patienter. Følgende yderligere bivirkninger er indtil nu kun blevet indberettet hos voksne patienter, der er blevet behandlet med dabrafenib kapsler og trametinib tabletter: kutant planocellulært karcinom, seborroisk keratose, perifer neuropati (herunder sensorisk og motorisk neuropati), lymfødem, mundtørhed, aktinisk keratose, nyresvigt, forværring af stråletoksicitet (almindelig), melanom, akrochordon, sarkoidose, korioretinopati, pneumonitis, akut nyresvigt, nefritis, hjertesvigt, dysfunktion af venstre ventrikel, interstitiel lungesygdom, rabdomyolyse (ikke almindelig), gastrointestinal perforation, hæmofagocytisk lymfohistiocytose (sjælden), tumorlyse syndrom, myocarditis, Stevens-Johnsons syndrom, lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer, tatoveringsassocierede hudreaktioner (hyppighed ikke kendt). Derudover blev der rapporteret tilfælde af biokulær panuveitis eller biokulær iridocyclitis, der tyder på Vogt-Koyanagi-Haradas syndrom, hos voksne patienter.

Bivirkningstabel

Sikkerheden af dabrafenib i kombination med trametinib er blevet vurderet i et samlet sikkerhedssæt med 171 pædiatriske patienter fra to studier med patienter med BRAF V600-mutationspositive fremskredne solide tumorer. Fire (2,3 %) patienter var 1 til < 2 år, 39 (22,8 %) patienter var 2 til < 6 år, 54 (31,6 %) patienter var 6 til < 12 år, og 74 (43,3 %) patienter var 12 til < 18 år ved indskrivningen. Den gennemsnitlige behandlingsvarighed var 2,3 år.

Bivirkningerne (tabel 4) er anført nedenfor i henhold til MedDRAs systemorganklasser og efter hyppighed i henhold til følgende konvention: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$), meget sjælden ($< 1/10\,000$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Tabel 4 Bivirkninger ved dabrafenib i kombination med trametinib

Infektioner og parasitære sygdomme	
Meget almindelig	Paronykie, nasofaryngitis* ¹
Almindelig	Urinvejsinfektion, cellulitis
Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polyper)	
Meget almindelig	Hudpapillom
Blod og lymfesystem	
Meget almindelig	Neutropeni* ² , anæmi, leukopeni*
Almindelig	Trombocytopeni*
Immunsystemet	
Almindelig	Overfølsomhed
Metabolisme og ernæring	
Almindelig	Dehydrering, nedsat appetit
Nervesystemet	
Meget almindelig	Hovedpine, svimmelhed* ³

Øjne	
Almindelig	Sløret syn, synsnedsættelse, uveitis* ⁴
Ikke almindelig	Nethindeløsning, periorbitalt ødem
Hjerte	
Almindelig	Nedsat uddrivningsfraktion, bradykardi*
Ikke almindelig	Atrioventrikulært blok ⁵
Vaskulære sygdomme	
Meget almindelig	Blødning* ⁶
Almindelig	Hypertension, hypotension
Luftveje, thorax og mediastinum	
Meget almindelig	Hoste*
Almindelig	Dyspnø
Mave-tarm-kanalen	
Meget almindelig	Mavesmerter*, obstipation, diarré, kvalme, opkastning
Almindelig	Pancreatitis, stomatitis
Ikke almindelig	Colitis*
Hud og subkutane væv	
Meget almindelig	Akneiform dermatitis* ⁷ , tør hud* ⁸ , pruritus, udslæt* ⁹ , erytem
Almindelig	Generaliseret eksfoliativ dermatitis* ¹⁰ , alopeci, palmoplantar erytrodysestesi-syndrom, folliculitis, hudlæsion, panniculitis, hyperkeratose, lysfølsomhed* ¹¹
Ikke almindelig	Akut febril neutrofil dermatose ¹² , hudfissurer, nattesved, hyperhidrose
Knogler, led, muskler og bindevæv	
Meget almindelig	Artralgi, smerter i ekstremiteter
Almindelig	Myalgi*, muskelspasmer* ¹³
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	
Meget almindelig	Pyreksi*, træthed* ¹⁴ , vægtøgning
Almindelig	Slimhindeinflammation, ansigtsødem*, kulderystelser, perifert ødem, influenzalignende sygdom
Undersøgelser	
Meget almindelig	Øgede transaminaser* ¹⁵
Almindelig	Hyponatriæmi, hypofosfatæmi, hyperglykæmi, øget alkalisk fosfatase i blodet, øget gamma-glutamyltransferase, øget kreatinfosfokinase i blodet
*Samlet betegnelse for to eller flere foretrukne MedDRA-termer, der blev vurderet at være klinisk ensartede. ¹ nasofaryngitis omfatter faryngitis ² neutropeni omfatter nedsat neutrofiltal og febril neutropeni ³ svimmelhed omfatter vertigo ⁴ uveitis omfatter iridocyklitis ⁵ atrioventrikulært blok omfatter atrioventrikulært blok af 1. grad ⁶ blødning omfatter epistaxis, hæmaturi, kontusion, hæmatom, forhøjet international normaliseret ratio, blødning fra endetarmen, blødning på katetersted, cerebral blødning, ekkymose, ekstraduralt hæmatom, gastrointestinal blødning, hæmatokesi, petekkier, post-procedural blødning, rektal blødning, nedsat antal røde blodlegemer, blødning i øvre mave-tarm-kanal, uterin blødning, kraftig menstruationsblødning og purpura ⁷ akneiform dermatitis omfatter akne og pustuløs akne ⁸ tør hud omfatter xerose og xeroderma ⁹ udslæt omfatter makulopapuløst udslæt, pustuløst udslæt, erytematøst udslæt, papuløst udslæt, makuløst udslæt ¹⁰ generaliseret eksfoliativ dermatitis omfatter hudeksfoliation og eksfoliativ dermatitis ¹¹ lysfølsomhed omfatter lysfølsomhedsreaktion og solskoldning ¹² akut febril neutrofil dermatose er en bivirkning, der også ses ved monoterapi med dabrafenib (Tafinlar) ¹³ muskelspasmer omfatter muskuloskeletal stivhed ¹⁴ træthed omfatter utilpashed og asteni ¹⁵ øgede transaminaser omfatter forhøjet aspartataminotransferase (ASAT), forhøjet alaninaminotransferase (ALAT) og hypertransaminasaemi	

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Vægtøgning

Vægtøgning er kun blevet indberettet i den pædiatriske population. Det blev indberettet som en bivirkning hos 16 % af de pædiatriske patienter, herunder tilfælde af grad 3 hos 5 % af patienterne, med en seponeringsrate på 0,6 % af patienterne. Mediantiden til indtræden af den første forekomst af den indberettede vægtøgning hos pædiatriske patienter, der fik dabrafenib i kombination med trametinib, var 3,5 måned. Vægtøgning i forhold til *baseline* på ≥ 2 BMI (body mass index)-for-alder-percentilkategorier blev set hos 36 % af patienterne.

Blødning

Blødningshændelser blev set hos 34 % af de pædiatriske patienter, med forekomst af hændelser af grad 3 hos 1,2 % af patienterne. Den hyppigste blødningshændelse (epistaxis) blev indberettet hos 18 % af de pædiatriske patienter. Mediantiden til indtræden af den første forekomst af blødningshændelser hos pædiatriske patienter var 2,6 måneder. Der er forekommet blødningshændelser, herunder alvorlige blødningshændelser og blødning med dødeligt udfald, hos voksne patienter, der har taget dabrafenib i kombination med trametinib.

Risikoen for blødning kan være øget ved samtidig brug af trombocytffunktionshæmmende eller antikoagulerende behandling. Hvis der opstår blødning, skal patienterne behandles som klinisk indiceret (se pkt. 4.4).

Reduktion af venstre ventrikels uddrivningsfraktion (LVEF)/venstre ventrikel dysfunktion

Der er rapporteret om reduktion af LVEF hos 5,3 % af de pædiatriske patienter, med forekomst af hændelser af grad 3 hos < 1 % af patienterne. Mediantiden til indtræden af den første forekomst af LVEF-reduktion var cirka en måned.

Patienter med LVEF under den nedre grænse af normalområdet blev ikke inkluderet i kliniske studier med dabrafenib. Dabrafenib i kombination med trametinib bør anvendes med forsigtighed hos patienter med tilstande, der kan nedsætte funktionen af venstre ventrikel (se pkt. 4.2 og 4.4). Se produktresuméet for trametinib pulver til oral opløsning (pkt. 4.4).

Pyreksi

Der er rapporteret pyreksi i kliniske studier med dabrafenib i kombination med trametinib (se pkt. 4.4). Pyreksi blev rapporteret hos 70 % af de pædiatriske patienter, med forekomst af hændelser af grad 3 hos 11 % af patienterne. Cirka halvdelen af febertilfældene hos voksne patienter opstod inden for den første behandlingsmåned, og ca. en tredjedel af patienterne havde 3 eller flere tilfælde. Hos 1 % af patienterne, der fik dabrafenib som monoterapi i den integrerede voksne sikkerhedspopulation, blev der identificeret alvorlige tilfælde af ikke-infektøs feber (defineret som feber ledsaget af svære kulderystelser, dehydrering, hypotension og/eller akut nyreinsufficiens af prærenal oprindelse hos patienter med normal nyrefunktion ved *baseline*). Disse alvorlige tilfælde af ikke-infektøs feber indtraf typisk inden for den første måneds behandling. Patienter, der oplevede alvorlige tilfælde af ikke-infektøs feber, responderede godt på afbrydelse af behandlingen og/eller dosisreduktion og understøttende behandling (se pkt. 4.2 og 4.4).

Leverpåvirkning

Der er rapporteret leverpåvirkninger hos voksne og pædiatriske patienter i kliniske studier med dabrafenib i kombination med trametinib. I den pædiatriske sikkerhedspopulation var forhøjet ALAT og ASAT meget almindeligt, og er rapporteret hos henholdsvis 13 % og 16 % af patienterne (se pkt. 4.4). For yderligere oplysninger henvises til produktresuméet for trametinib pulver til oral opløsning.

Blodtryksændringer

Hypertension blev rapporteret hos 2,3 % af de pædiatriske patienter, med forekomst af hændelser af grad 3 hos 1,2 % af patienterne. Mediantiden til indtræden af den første forekomst af hypertension hos pædiatriske patienter var 5,4 måneder.

Hypotension blev rapporteret hos 4,1 % af de pædiatriske patienter, med forekomst af hændelser af grad ≥ 3 hos 2,3 % af patienterne. Mediantiden til indtræden af den første forekomst af hypotension hos pædiatriske patienter var 2,2 måned.

Blodtrykket bør måles ved *baseline* og overvåges under behandlingen, og hypertension bør kontrolleres med standardbehandling efter behov (se pkt. 4.4).

Artralgi

Artralgi blev indberettet som en meget almindelig bivirkning i de integrerede voksne og pædiatriske sikkerhedspopulationer med dabrafenib i kombination med trametinib. I den pædiatriske sikkerhedspopulation blev artralgi rapporteret hos 13 % af patienterne, hvor < 1 % af patienterne havde grad 3. Artralgi blev rapporteret hos 25 % af de voksne patienter, og var hovedsageligt af grad 1 og 2; grad 3 forekom med hyppigheden "ikke almindelig" (< 1 %).

Hypofosfatæmi

Hypofosfatæmi er blevet indberettet som en almindelig bivirkning i de integrerede voksne og pædiatriske sikkerhedspopulationer med dabrafenib i kombination med trametinib hos henholdsvis 4 % og 5,8 % af patienterne. Det skal bemærkes, at hændelser af grad 3 forekom hos 1 % af voksne patienter. Hos pædiatriske patienter forekom hypofosfatæmi kun i grad 1 og 2.

Pancreatitis

Pancreatitis blev rapporteret hos 1,2 % af de pædiatriske patienter, hvor grad 3 forekom hos < 1 % af patienterne. I kliniske studier med voksne patienter forekom der ét tilfælde af pancreatitis på den første dag med administration af dabrafenib hos en patient med metastatisk melanom. Pancreatitis vendte tilbage efter rechallenge med en lavere dosis. Uforklarlige abdominalsmerter skal omgående undersøges og omfatte måling af serumniveauet af amylase og lipase. Patienterne skal monitoreres tæt, når behandlingen genoptages efter en episode med pancreatitis (se pkt. 4.4).

Kutane maligniteter

I den integrerede voksne sikkerhedspopulation med dabrafenib i kombination med trametinib udviklede 2 % af patienterne cuSCC med en mediantid til indtræden på 18 til 31 uger. Mediantiden til diagnosticering af første forekomst af cuSCC var 223 dage (interval 56 til 510 dage). Alle voksne patienter, der udviklede cuSCC eller nyt primært melanom, fortsatte behandlingen uden dosisjustering (se pkt. 4.4).

Ikke-kutan malignitet

Aktivering af MAP-kinase-signalering i BRAF-vildtype celler, der eksponeres for BRAF-hæmmere, kan medføre øget risiko for ikke-kutane maligne sygdomme, herunder maligne sygdomme med RAS-mutationer (se pkt. 4.4). Ikke-kutane maligniteter blev rapporteret hos < 1 % af patienterne i den integrerede voksne sikkerhedspopulation med dabrafenib i kombination med trametinib. Der er set tilfælde af RAS-drevne maligne sygdomme ved brug af dabrafenib i kombination med trametinib. Patienterne bør kontrolleres efter klinisk behov.

Nyresvigt

Nyresvigt som følge af pyreksi-associeret prærenal azotæmi eller granulomatøs nefritis var ikke almindeligt forekommende hos voksne patienter, men dabrafenib er ikke undersøgt hos patienter med nyreinsufficiens (defineret som kreatinin $> 1,5 \times \text{ULN}$). Der skal udvises forsigtighed under sådanne omstændigheder (se pkt. 4.4).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der er ikke rapporteret akutte overdoseringssymptomer hos pædiatriske patienter, som fik dabrafenib i kombination med trametinib i kliniske studier. Der findes ingen specifik behandling mod overdosering. Hvis der sker en overdosering, skal patienten have den nødvendige understøttende behandling med relevant monitorering.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antineoplastiske stoffer, proteinkinasehæmmere, B-Raf serin-threonin-kinase (BRAF)-hæmmere, ATC kode: L01EC02

Virkningsmekanisme

Dabrafenib er en hæmmer af RAF-kinaser. Onkogene mutationer i BRAF fører til konstitutiv aktivering af RAS/RAF/MEK/ERK-vej. Den mest almindeligt observerede BRAF-mutation er V600E, som er blevet identificeret hos 19 % af pædiatriske patienter med LGG og cirka 5 % af pædiatriske patienter med HGG.

Kombination med trametinib

Trametinib er en reversibel, højselektiv, allosterisk hæmmer af aktivering og kinaseaktivitet af mitogenaktiveret ekstracellulært signal-reguleret kinase 1 (MEK1) og MEK2. MEK-proteiner er komponenter i den ekstracellulære signal-regulerede kinase (ERK)-signalvej. I humane kræftformer aktiveres denne signalvej ofte af muterede former for BRAF, som aktiverer MEK. Trametinib hæmmer aktivering af MEK, som bliver aktiveret af BRAF, samt hæmmer MEK-kinaseaktivitet.

Trametinib og dabrafenib hæmmer således to kinaser i denne signalvej, MEK og RAF, og derfor medfører kombinationen samtidig hæmning af signalvejen. Kombinationen af dabrafenib og trametinib har vist anti-tumoraktivitet i BRAF V600-mutationspositive cancer-cellelinjer *in vitro* og forsinket resistensudvikling i BRAF V600-mutationspositive xenografts *in vivo*.

Farmakodynamisk virkning

Prækliniske data genereret i biokemiske analyser viste, at dabrafenib hæmmer BRAF-kinaser med aktiverende codon 600-mutationer (tabel 5).

Tabel 5 Dabrafenibs kinasehæmmende aktivitet mod RAF-kinaser

Kinase	Hæmmende koncentration 50 (nM)
BRAF V600E	0,65
BRAF WT	3,2
CRAF WT	5,0

Klinisk virkning og sikkerhed

Pædiatrisk population

Den kliniske virkning og sikkerhed af kombinationsbehandling med dabrafenib plus trametinib hos pædiatriske patienter i alderen 1 til < 18 år med BRAF V600-mutationspositive gliomer blev vurderet i et ublindt klinisk fase II-multicenterstudie (EudraCT 2015-004015-20). Patienter med lavgradsgliom (grad 1 og 2 iht. WHO 2016), som havde behov for første systemiske behandling, blev randomiseret i forholdet 2:1 til dabrafenib plus trametinib eller carboplatin plus vincristin, og patienter med recidiverende eller refraktært højgradsgliom (grad 3 og 4 iht. WHO 2016) blev indskrevet i en enkeltarmskohorte med dabrafenib plus trametinib.

BRAF-mutationsstatus blev identificeret prospektivt ved hjælp af en lokal test eller en realtids-polymerasekædereaktionstest (PCR-test) på et centralt laboratorium, hvis der ikke var en lokal test tilgængelig. Derudover udførte centrallaboratoriet retrospektiv testning af tilgængelige tumorprøver for at bekræfte BRAF V600E-mutationen.

Doseringen af dabrafenib og trametinib i det kliniske studie var alders- og vægtafhængig, idet dabrafenib blev givet oralt i en dosis på 2,625 mg/kg to gange dagligt i aldersgruppen < 12 år og i en dosis på 2,25 mg/kg to gange dagligt i aldersgruppen over 12 år; trametinib blev givet oralt i en dosis på 0,032 mg/kg én gang dagligt i aldersgruppen < 6 år og i en dosis på 0,025 mg/kg én gang dagligt i aldersgruppen 6 år og derover. Der blev sat et øvre loft for dabrafenib-doser på 150 mg to gange dagligt og for trametinib-doser på 2 mg én gang dagligt. Doseringen af carboplatin og vincristin var baseret på alder og legemsoverfladeareal i form af ugentlige infusioner på henholdsvis 175 mg/m² og 1,5 mg/m². Carboplatin og vincristin blev administreret i et 10-ugers induktionsforløb efterfulgt af otte 6-ugers cyklusser med vedligeholdelsesbehandling.

Det primære effektendepunkt i begge kohorter var samlet responsrate (ORR, summen af bekræftede komplette responser (CR) og partielle responser (PR)) ved en uafhængig gennemgang baseret på kriterierne fra RANO (2017) i LGG-kohorten og på kriterierne fra RANO (2010) i HGG-kohorten. Den primære analyse blev udført, da alle patienter i begge kohorter havde gennemført minimum 32 ugers behandling. Den endelige analyse blev udført 2 år efter at indskrivningen i begge kohorter var afsluttet.

Pædiatrisk BRAF-mutationspositivt lavgradsgliom (WHO-grad 1 og 2)

I kohorten med lavgradsgliom blev 110 patienter randomiseret til dabrafenib plus trametinib (n=73) eller carboplatin plus vincristin (n=37). Medianalderen var 9,5 år, med 34 patienter (30,9 %) i alderen 12 måneder til < 6 år, 36 patienter (32,7 %) i alderen 6 til < 12 år og 40 patienter (36,4 %) i alderen 12 til < 18 år; 60 % var piger. Størstedelen af patienterne (80 %) havde gliom af grad 1 ved den initiale diagnose. De mest almindelige patologier var pilocytisk astrocytom (30,9 %), gangliogliom (27,3 %) og LGG uden anden specificering (NOS) (18,2 %). Der var metastasesteder hos 9 patienter (8,2 %). Tidligere kirurgi blev rapporteret hos 91 patienter (82,7 %). Blandt disse patienter var proceduren ved seneste kirurgi resektion hos 28 patienter (25,5 %). Brug af systemiske kortikosteroider blev rapporteret hos 44 patienter (41,5 %).

På tidspunktet for den primære analyse udviste ORR i dabrafenib plus trametinib-armen statistisk signifikant forbedring i forhold til carboplatin plus vincristin. Ved den efterfølgende hierarkiske testning blev der også påvist en statistisk signifikant forbedring i progressionsfri overlevelse (PFS) i forhold til kemoterapi (tabel 6).

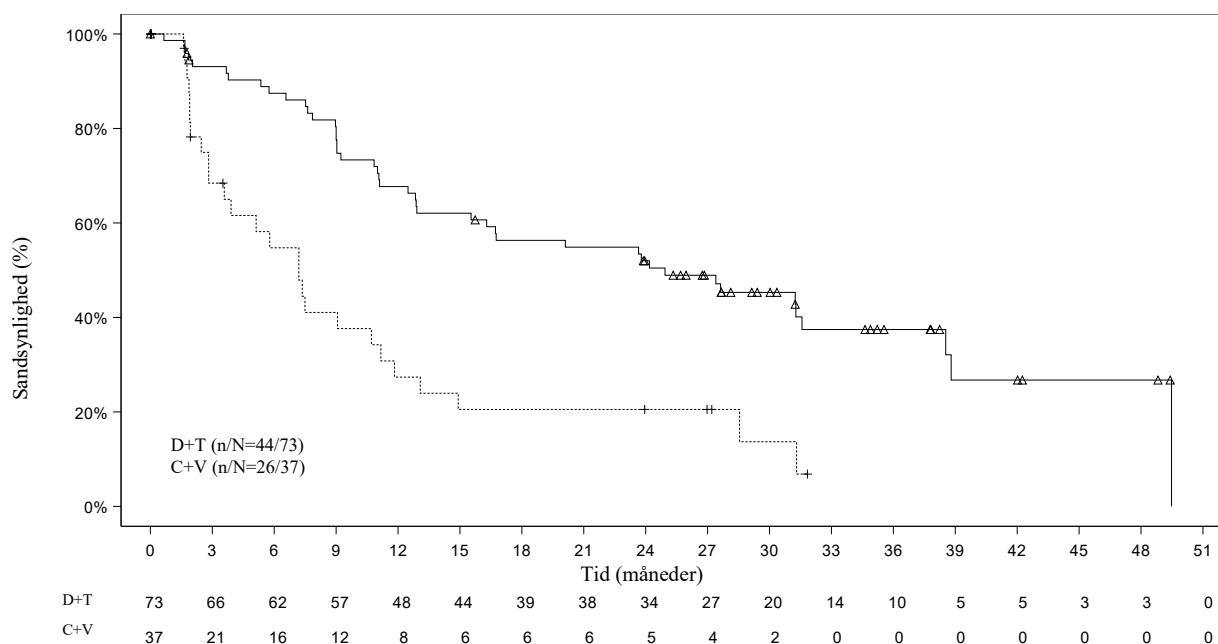
På tidspunktet for den primære analyse, som blev udført, da alle patienter havde fuldført minimum 32 ugers behandling eller havde fået behandlingen seponeret tidligere, var dataene for samlet overlevelse (OS) stadig umodne (ét dødsfald rapporteret i carboplatin plus vincristin (C+V)-armen).

Tabel 6 Respons og progressionsfri overlevelse baseret på en uafhængig vurdering i det pivotale studie G2201 (LGG-kohorte, primær analyse)

	Dabrafenib + trametinib (D+T) N=73	Carboplatin + vincristin (C+V) N=37
Bedste samlede respons		
Komplet respons (CR), n (%)	2 (2,7)	1 (2,7)
Delvist respons (PR), n (%)	32 (43,8)	3 (8,1)
Stabil sygdom (SD), n (%)	30 (41,1)	15 (40,5)
Progressiv sygdom (PD), n (%)	8 (11,0)	12 (32,4)
Ikke kendt, n (%)	1 (1,4)	6 (16,2) ¹
Samlet responsrate		
ORR (CR+PR), (95 % CI)	46,6 % (34,8 - 58,6 %)	10,8 % (3,0 - 25,4 %)
Oddsratio ² , p-værdi	7,19 (2,3 - 22,4), p < 0,001	
Risikoforskel	35,8 % (20,6 – 51,0)	
Progressionsfri overlevelse (PFS)		
Median (måneder), (95 % CI)	20,1 (12,8 - NE)	7,4 (3,6 - 11,8)
Hazard ratio (95 % CI), p-værdi	0,31 (0,17 - 0,55), p < 0,001	
NE=ikke estimerbar		
¹ 4 patienter, der var randomiseret til C+V, udgik af studiet, før de fik behandling.		
² Oddsratio (D+T vs. C+V) og 95 % CI er fra en logistisk regression med behandling som eneste kovariat, dvs. det er oddsene for observation af respons i D+T-armen sammenlignet med oddsene for observation af respons i C+V-armen. Oddsratio ≥ 1 er til fordel for D+T.		

På tidspunktet for den endelige analyse (den mediane opfølgingsvarighed: 39,0 måneder) var ORR 54,8 % i D+T-armen og 16,2 % i C+V-armen, baseret på en uafhængig vurdering med en odds ratio på 6,26. Analysen bekræftede også forbedret PFS i forhold til kemoterapi baseret på en uafhængig vurdering med en estimeret risikoreduktion på 64 % i progression/død (hazard ratio 0,36). Den mediane PFS var 24,9 måneder i D+T-armen og 7,2 måneder i C+V-armen. Der blev ikke rapporteret yderligere dødsfald i nogen af armene på tidspunktet for den endelige analyse.

Figur 1 Kaplan-Meier-kurver for progressionsfri overlevelse baseret på en uafhængig vurdering i det pivotale studie G2201 (LGG-kohorte, endelig analyse)



Pædiatrisk BRAF-mutationspositivt højgradsgliom (WHO-grad 3 og 4)

41 patienter med recidiveret eller refraktært HGG blev inkluderet i enkeltarmskohorten med højgradsgliom og behandlet med dabrafenib plus trametinib. Medianalderen var 13,0 år, med 5 patienter (12,2 %) i alderen 12 måneder til <6 år, 10 patienter (24,4 %) i alderen 6 til <12 år og 26 patienter (63,4 %) i alderen 12 til <18 år; 56 % var piger. Den histologiske grad ved den initiale diagnose var grad 4 hos 20 patienter (48,8 %), grad 3 hos 13 patienter (31,7 %), grad 2 hos 4 patienter (9,8 %), grad 1 hos 3 patienter (7,3 %) og manglende hos 1 patient (2,4 %). De mest almindelige patologier var glioblastoma multiforme (31,7 %), anaplastisk pleomorft xanthoastrocytom (14,6 %), HGG NOS (9,8 %) og pleomorft xanthoastrocytom (9,8 %). Tidligere kirurgi blev rapporteret hos 40 patienter (97,6 %). Blandt disse patienter var proceduren ved seneste kirurgi resektion hos 24 patienter (58,5 %). Tidligere antineoplastisk kemoterapi blev rapporteret hos 33 patienter (80,5 %). Tidligere strålebehandling blev rapporteret hos 37 patienter (90,2 %). Brug af systemiske kortikosteroider under forsøgsbehandlingen blev rapporteret hos 24 patienter (58,5 %).

På tidspunktet for den endelige analyse (den mediane opfølgingsvarighed: 45,2 måneder) var ORR 56,1 % (23/41), (95 % CI: 39,7, 71,5): CR hos 14 patienter (34,1 %) og PR hos 9 patienter (22,0 %) baseret på en uafhængig vurdering. Den mediane responsvarighed (DoR) var 27,4 måneder (95 % CI: 9,2, NE).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Dabrafenibs farmakokinetiske egenskaber er primært blevet bestemt hos voksne patienter ved brug af en faststofsformulering (kapsel). Dabrafenibs farmakokinetik efter enkelt eller gentagen vægtjusteret dosering er desuden blevet vurderet hos 243 pædiatriske patienter. Den farmakokinetiske populationsanalyse omfattede 61 patienter i alderen 1 til <6 år, 77 patienter i alderen 6 til <12 år og 105 patienter i alderen 12 til <18 år. Clearance var sammenlignelig med clearance hos voksne patienter. Vægt blev identificeret som et signifikant kovariat for dabrafenibs clearance. Alder var ikke et signifikant yderligere kovariat. Dabrafenibs farmakokinetiske eksponering ved den anbefalede vægt-justerede dosis hos pædiatriske patienter var inden for det interval, der er observeret hos voksne.

Absorption

Suspensionen med dabrafenib dispergible tabletter blev hurtigt absorberet, og mediantiden til opnåelse af maksimal plasmakonzentration var 1,5 time efter administration. Den gennemsnitlige absolutte orale biotilgængelighed af dabrafenib kapsler var 94,5 %. Suspensionen forventes at have en biotilgængelighed, der er 20 % lavere. Baseret på data fra voksne patienter med kapselformuleringen blev der observeret et fald i eksponeringen ved gentagen dosering, sandsynligvis på grund af induktion af dabrafenibs egen metabolisme. Gennemsnitlig akkumulation AUC dag 18/dag 1 ratio var 0,73.

Eksponeringen ($C_{\max}$ og AUC) for dabrafenib steg på dosisproportional vis mellem 12 mg og 300 mg efter administration af enkelt doser, men stigningen var mindre end dosisproportional ved dosering to gange dagligt.

I det pædiatriske pivotalstudie var det geometriske gennemsnit (%CV) ved steady state for $C_{\max}$ og AUC_{tau} 1330 ng/ml (93,5 %) og 4910 ng*t/ml (54,0 %) i LGG-kohorten og 1520 ng/ml (65,9 %) og 4300 ng*t/ml (44,7 %) i HGG-kohorten.

Indvirkning af mad

Administrationen af én enkelt 150 mg dosis af dispergibel tablet suspensionen sammen med et måltid med lavt fedtindhold og lavt kalorieindhold reducerede biotilgængeligheden ($C_{\max}$ og AUC faldt med henholdsvis 35 % og 29 %) og forsinkede absorptionen af dabrafenib sammenlignet med den fastende tilstand i et studie med raske frivillige voksne.

Fordeling

Dabrafenib binder sig til humane plasmaproteiner og er 99,7 % bundet. Fordelingsvolumenet ved steady state efter intravenøs mikrodosisadministration hos voksne var 46 L.

Biotransformation

Metaboliseringen af dabrafenib medieres primært via CYP2C8 og CYP3A4, så der dannes hydroxydabrafenib, som yderligere oxideres via CYP3A4, så der dannes carboxydabrafenib. Carboxydabrafenib kan decarboxyleres via en ikke-enzymatisk proces, så der dannes desmetyldabrafenib. Carboxydabrafenib udskilles i galden og urinen. Desmetyldabrafenib kan også dannes i tarmen og blive genabsorberet. Desmetyldabrafenib metaboliseres via CYP3A4 til oxiderende metabolitter. Hydroxydabrafenibs terminale halveringstid er parallel med moderstoffets med en halveringstid på 10 timer, mens carboxy- og desmethyl-metabolitterne havde længere halveringstider (21-22 timer). Hos pædiatriske patienter var de gennemsnitlige metabolit/moderstof-AUC-ratioer (%CV) efter gentagen dosisadministration af kapslerne eller dispergibel tablet suspensionen henholdsvis 0,64 (28 %), 15,6 (49 %) og 0,69 (62 %) for hydroxy-, carboxy-, og desmetyldabrafenib. Vurderet ud fra eksponering, relativ potens og farmakokinetiske egenskaber bidrager både hydroxy- og desmetyldabrafenib sandsynligvis til dabrafenibs kliniske virkning, mens carboxydabrafenibs virkning sandsynligvis ikke er signifikant.

Elimination

Den terminale halveringstid af dabrafenib efter en enkelt intravenøs mikrodosis hos voksne patienter var 2,6 timer. Dabrafenibs terminale halveringstid efter en enkelt oral dosis af den dispergible tabletformulering var 11,5 time (CV på 67,7 %) i et studie med voksne, raske frivillige. Den tilsyneladende clearance af dabrafenib hos pædiatriske patienter (gennemsnitlig legemsvægt: 38,7 kg) var 11,8 L/t (CV på 49 %).

Efter en oral dosis elimineres dabrafenib primært via metabolisme, medieret via CYP3A4 og CYP2C8. Dabrafenibrelaterede metabolitter blev primært udskilt i fæces, hvor 71 % af en oral dosis blev genfundet i fæces. 23 % af en oral dosis blev genfundet i urinen udelukkende i form af metabolitter.

Interaktioner mellem lægemidler

Andre lægemidlers effekt på dabrafenib

Dabrafenib er substrat for humant P-glykoprotein (P-gp) og humant BCRP *in vitro*. Disse transportører har dog minimal indflydelse på den orale biotilgængelighed og eliminationen af dabrafenib, og risikoen for klinisk relevante lægemiddelinteraktioner med P-gp- og BCRP-hæmmere er lille. Det blev påvist, at hverken dabrafenib eller dets 3 hovedmetabolitter var P-gp-hæmmere *in vitro*.

Dabrafenibs effekt på andre lægemidler

Selvom dabrafenib og dets metabolitter, hydroxydabrafenib, carboxydabrafenib og desmetyldabrafenib, hæmmer de humane organisk anion-transportører (OAT) 1 og OAT3 *in vitro*, og dabrafenib og dets desmethylmetabolit hæmmer organisk kation-transportør 2 (OCT2) *in vitro*, er risikoen for lægemiddelinteraktion med disse transportører minimal, baseret på den kliniske eksponering af dabrafenib og dets metabolitter.

Særlige patientpopulationer

Nedsat leverfunktion

En farmakokinetisk populationsanalyse hos voksne patienter indikerer, at et let forhøjet bilirubin- og/eller ASAT-niveau (baseret på klassifikationen fra National Cancer Institute [NCI]) ikke påvirker clearancen af oralt dabrafenib signifikant. Endvidere havde let nedsat leverfunktion defineret ved bilirubin og ASAT ikke en signifikant effekt på plasmakoncentrationerne af dabrafenibs metabolitter. Der er ingen tilgængelige data om patienter med moderat til svært nedsat leverfunktion. Da dabrafenib og dets metabolitter primært elimineres via hepatisk metabolisme og biliær udskillelse, bør dabrafenib administreres med forsigtighed hos patienter med moderat til svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2).

Nedsat nyrefunktion

En farmakokinetisk populationsanalyse hos voksne patienter tyder på, at let nedsat nyrefunktion ikke påvirker clearance af oralt dabrafenib. Selvom mængden af data ved moderat nedsat nyrefunktion er begrænset, kan de foreliggende data tyde på, at der ikke er nogen klinisk relevant effekt. Der er ingen tilgængelige data om patienter med svært nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2).

Race

En populationsfarmakokinetisk analyse hos voksne patienter viste ikke signifikante forskelle i dabrafenibs farmakokinetik mellem asiatiske og kaukasiske patienter. Der er ikke tilstrækkelige data til at vurdere, i hvilken udstrækning dabrafenibs farmakokinetik bliver påvirket af andre racer.

Køn

Baseret på farmakokinetiske populationsanalyser hos voksne og pædiatriske patienter var den estimerede clearance af dabrafenib en smule lavere hos kvindelige patienter, men forskellen blev ikke vurderet at være klinisk relevant.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Der er ikke udført studier, hvor karcinogeniciteten af dabrafenib er blevet undersøgt. Dabrafenib var ikke mutagen eller klastogen i test udført *in vitro* på bakterier og dyrkede pattedyrsceller og i en mikronukleusanalyse udført *in vivo* hos gnåvere.

I kombinerede studier af fertiliteten hos hunner og den embryonale og embryoføtale udvikling hos rotter blev antallet af *corpora lutea* i ovarierne reduceret hos drægtige hunrotter ved 300 mg/kg/dag (ca. 3 gange den humane kliniske eksponering baseret på AUC), men der var ingen effekter på brunstcyklus, parrings- eller fertilitetsindekserne. Der blev set udviklingstoksicitet, herunder embryoletalitet og ventrikelseptumdefekter og variation i formen af thymus, ved 300 mg/kg/dag samt forsinket udvikling af skelettet og nedsat fostervægt ved ≥ 20 mg/kg/dag ($\geq 0,5$ gange den humane kliniske eksponering baseret på AUC).

Der er ikke udført studier af, hvordan dabrafenib påvirker fertiliteten hos hanner. I studier med gentagne doser blev der dog set degeneration i/depletion af testiklerne hos rotter og hunde (ved $\geq 0,2$ gange den humane kliniske eksponering baseret på AUC). Testikelforandringerne hos rotter og hunde var stadig til stede efter en restitutionsperiode på 4 uger (se pkt. 4.6).

Hos hunde blev der set kardiovaskulære effekter, herunder koronararteriedegeneration/-nekrose og/eller blødning fra koronararterierne, hypertrofi af/blødning fra de atrioventrikulære hjerteklapper og fibrovaskulær proliferation i atrium (ved ≥ 2 gange den humane kliniske eksponering baseret på AUC). Der blev observeret fokal arteriel/perivaskulær inflammation i forskellige væv hos mus, og der blev observeret en øget incidens af degeneration af arterierne i leveren og spontan kardiomyocytdegeneration med inflammation (spontan kardiomyopati) hos rotter (ved $\geq 0,5$ og $0,6$ gange den humane kliniske eksponering for henholdsvis rotter og mus). Hos mus blev der observeret hepatiske effekter, herunder hepatocellulær nekrose og inflammation (ved $\geq 0,6$ gange den humane kliniske eksponering). Der blev observeret bronkoalveolær inflammation hos flere hunde ved ≥ 20 mg/kg/dag (9 gange den humane kliniske eksponering baseret på AUC), som var forbundet med overfladisk og/eller besværet vejrtrækning.

Reversible hæmatologiske effekter er blevet observeret hos hunde og rotter, der fik dabrafenib. I studier af op til 13 ugers varighed blev der observeret fald i reticulocytallene og/eller nedsat masse af røde blodceller hos hunde og rotter (ved henholdsvis ≥ 10 og $1,4$ gange den humane kliniske eksponering).

I toksicitetsstudier hos unge rotter blev der observeret effekter på væksten (kortere knoglelængde), renal toksicitet (aflejringer i tubuli, øget incidens af kortikale cyster og tubulær basofili og reversible stigninger i urinstof- og/eller kreatininkoncentrationen) og testikeltoksicitet (degeneration og udvidelse af tubuli) ($\geq 0,2$ gange den humane kliniske eksponering, baseret på AUC).

Dabrafenib var fototoksisk i en 3T3 *Neutral Red Uptake* (NRU)-analyse udført *in vitro* på fibroblaster fra mus og ved doser ≥ 100 mg/kg (> 44 gange den humane kliniske eksponering, baseret på $C_{\max}$) i et oralt fototoksicitetsstudie udført *in vivo* med hårløse mus.

Kombination med trametinib

I et studie med hunde, hvor dabrafenib og trametinib blev givet i kombination i 4 uger, blev der observeret tegn på gastrointestinal toksicitet og nedsat lymfoid cellularitet i thymus ved eksponeringer, som var lavere end hos hunde, der kun fik trametinib. I andre henseender blev der observeret tilsvarende toksicitet som i sammenlignelige monoterapi studier.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

Mannitol (E421)

Mikrokrystallinsk cellulose (E460)

Crospovidon (E1202)

Hypromellose (E464)

Acesulfamkalium (E950)

Magnesiumstearat (E470b)

Kunstig bær-aroma (maltodextrin, propylenglycol [E1520], kunstige smagsstoffer, triethylcitrat [E1505], benzylalkohol [E1519])

Silica, kolloid vandfri (E551)

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

Dispergibel tablet

2 år.

Dispergibel tablet suspension

Anvendes inden for 30 minutter efter klargøring.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Uigennemsigtig, hvid flaske af højdensitetspolyethylen (HDPE) med børnesikret skruelåg af polypropylen og et tørremiddel bestående af silicagel.

Hver flaske indeholder 210 dispergible tabletter og to små beholdere med 2 g tørremiddel. Patienterne skal informeres om, at beholderne med tørremiddel skal blive i flasken og ikke må indtages.

Pakninger indeholdende:

- 1 flaske (210 dispergible tabletter) og 2 doseringsbægre.
- 2 flasker (420 dispergible tabletter) og 2 doseringsbægre.

Hvert doseringsbæger har en volumen på 30 ml og målestreger for hver 5 ml.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Klargøring af suspensionen med de dispergible tabletter

- Den ordinerede dosis af Finlee dispergible tabletter skal anbringes i doseringsbægeret, der indeholder cirka 5 ml eller 10 ml drikkevand uden brus.
- Mængden af drikkevand uden brus afhænger af det ordinerede antal dispergible tabletter. Til en dosis på 1 til 4 dispergible tabletter skal der anvendes cirka 5 ml vand; til en dosis på 5 til 15 dispergible tabletter skal der anvendes cirka 10 ml vand.
- Det kan tage 3 minutter (eller mere) at opløse tabletterne helt.
- Indholdet skal omrøres forsigtigt med håndtaget af en teske af rustfrit stål og derefter administreres med det samme.
- Suspensionen skal administreres senest 30 minutter efter klargøring (efter komplet tabletopløsning). Hvis der er gået mere end 30 minutter, må suspensionen ikke anvendes.
- Efter administration af den klargjorte suspension vil der være tabletrester på indersiden af doseringsbægeret. Resterne kan være svære at se. Tilsæt cirka 5 ml drikkevand uden brus i det tomme doseringsbæger, og omrør med håndtaget af skeen af rustfrit stål for at opløse resterende partikler. Hele indholdet i doseringsbægeret skal administreres.

Administration via en ernæringssonde eller med en oral sprøjte

- Når suspensionen er klargjort, trækkes hele suspensionen fra doseringsbægeret op i en sprøjte, der er forligelig med en ernæringssonde eller oral administration.
- Ved administration via en ernæringssonde skal ernæringssonden gennemskyldes med drikkevand uden brus før administrationen, og suspensionen skal gives i ernæringssonden i henhold til producentens instruktioner. Ernæringssonden skal gennemskyldes med drikkevand uden bruds efter administrationen.
- Ved administration via en oral sprøjte skal enden af den orale sprøjte anbringes i munden, så spidsen er i berøring med indersiden af den ene kind. Stemplet trykkes langsomt helt i bund for at tilføre hele dosen.

Der findes en komplet og illustreret brugsvejledning i slutningen af indlægssedlen ”Brugsanvisning”.

Bortskaffelse

Doseringsbægeret kan anvendes i op til 4 måneder efter første brug. Efter 4 måneder kan doseringsbægeret bortskaffes med husholdningsaffaldet.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/23/1767/001-002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FØRNYELSE AF TILLADELSEN

15. november 2023

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på de fremstillere, der er ansvarlige for batchfrigivelse

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

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova ulica 57
1000, Ljubljana
Slovenien

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

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

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside. <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Finlee 10 mg dispergible tabletter
dabrafenib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver dispergibel tablet indeholder dabrafenibmesilat svarende til 10 mg dabrafenib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder benzylalkohol. Se yderligere oplysninger i indlægssedlen.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Dispergibel tablet

1 flaske med 210 dispergible tabletter + 2 bægre
420 (2 flasker med 210) dispergible tabletter + 2 bægre

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse
Tabletterne skal opløses i vand inden indtagelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Indeholder tørremiddel, må ikke tages ud eller spises.

8. UDLØBSDATO

EXP
Anvendes inden for 30 minutter efter klargøring.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/23/1767/001	1 flaske med 210 dispergible tabletter + 2 bægre
EU/1/23/1767/002	420 (2 flasker med 210) dispergible tabletter + 2 bægre

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Finlee 10 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**ETIKET PÅ FLASKE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Finlee 10 mg dispergible tabletter
dabrafenib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver dispergibel tablet indeholder dabrafenibmesilat svarende til 10 mg dabrafenib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder benzylalkohol. Se yderligere oplysninger i indlægssedlen.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Dispergible tabletter

210 dispergible tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse
Tabletterne skal opløses i vand inden indtagelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP
Anvendes inden for 30 minutter efter klargøring.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Novartis Europharm Limited

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/23/1767/001

1 flaske med 210 dispergible tabletter + 2 bægre

EU/1/23/1767/002

420 (2 flasker med 210) dispergible tabletter + 2 bægre

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Finlee 10 mg dispergible tabletter dabrafenib

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden dit barn begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dit barn personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som dit barn har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis dit barn får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.
- Oplysningerne i denne indlægsseddel er til dig og dit barn – men der vil blot stå ”dit barn” i indlægssedlen.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at give Finlee
3. Sådan skal du give Finlee
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Finlee er et lægemiddel, der indeholder det aktive stof dabrafenib.

Det anvendes i kombination med et andet lægemiddel (trametinib oral opløsning), til børn i alderen 1 år og derover til behandling af en form for hjernetumor, der kaldes for et gliom.

Finlee kan bruges til patienter med:

- lavgradsgliom
- højgradsgliom, når patienten har fået mindst én stråle- og/eller kemoterapibehandling.

Finlee bruges til at behandle patienter, hvis hjernesvulst har en specifik mutation (ændring) i et såkaldt BRAF gen. Denne mutation får kroppen til at lave defekte proteiner, som kan få tumoren til at udvikle sig. Lægen vil teste for denne mutation, før behandlingen påbegyndes.

I kombination med trametinib er Finlee rettet mod disse defekte proteiner og hæmmer eller stopper udviklingen af tumoren. **Læs også indlægssedlen for trametinib oral opløsning.**

2. Det skal du vide, før du begynder at give Finlee

Giv ikke Finlee

- **hvis dit barn er allergisk** over for dabrafenib eller et af de øvrige indholdsstoffer i Finlee (angivet i punkt 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før du giver Finlee. Lægen skal vide, hvis dit barn:

- har **øjeproblemer**, herunder blokering af den vene, der leder væske fra øjet (retinal veneokklusion) eller hævelse i øjet, som kan være forårsaget af væskeophobning (korieoretinopati).

- har **hjerterproblemer**, såsom hjertesvigt eller problemer med den måde, hjertet slår på.
- har eller har haft **nyreproblemer**.
- har eller har haft **leverproblemer**.
- har eller har haft **lunge- eller vejrtrækningsproblemer**, herunder åndedrætsbesvær, som ofte er ledsaget af tør hoste, åndenød og træthed.
- har eller har haft **problemer med mave eller tarm**, som fx diverticulitis (betændte udposninger i tyktarmen) eller metastaser i mave-tarm-kanalen.

Før dit barn begynder at tage Finlee, under og efter behandlingen, vil lægen undersøge barnet for at undgå komplikationer.

Hudundersøgelser

Finlee kan forårsage hudkræft. Normalt forbliver disse hudforandringer lokale og kan fjernes kirurgisk, og behandling med Finlee kan fortsættes uden afbrydelse. Lægen vil muligvis undersøge dit barns hud, inden behandling og regelmæssigt under behandling.

Undersøg dit barns hud månedligt under behandlingen og i 6 måneder efter, at barnet er stoppet med at tage dette lægemiddel. **Fortæl det så hurtigt som muligt til lægen**, hvis du bemærker nogle forandringer i dit barns hud, såsom en ny vorte, hudsår eller rødlig bule, som bløder og ikke vil hele, eller en ændring i størrelse eller farve på et modermærke.

Tumorlyse syndrom

Hvis dit barn oplever følgende symptomer, skal du straks **fortælle det til lægen**, da dette kan være tegn på en livstruende tilstand: kvalme, åndenød, uregelmæssig hjerterytme, muskelkramper, krampeanfald, uklar urin, nedsat urinproduktion og træthed. Disse symptomer kan være forårsaget af en gruppe metaboliske komplikationer, der kan opstå under behandling af kræft, som er forårsaget af nedbrydningsprodukter fra døende kræftceller (tumorlyse syndrom eller TLS) og kan føre til ændringer i nyrefunktionen (se også punkt 4).

Børn under 1 år

Finlees virkninger hos børn under 1 år kendes ikke. Derfor frarådes Finlee til denne aldersgruppe.

Patienter over 18 år

Der er begrænsede oplysninger om behandling af patienter over 18 år med gliomer, og lægen bør derfor vurdere, om behandlingen skal fortsætte ind i voksenalderen.

Brug af andre lægemidler sammen med Finlee

Fortæl det altid til lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før dit barn starter behandlingen, hvis dit barn tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler. Dette gælder også lægemidler, som ikke er købt på recept.

Nogle lægemidler kan påvirke virkningen af Finlee eller gøre det mere sandsynligt, at dit barn får bivirkninger. Finlee kan også påvirke virkningen af andre lægemidler. Disse lægemidler omfatter:

- svangerskabsforebyggende lægemidler (*kontraceptiva*), der indeholder hormoner, fx piller, injektioner eller plastre
- lægemidler som bruges til at fortynde blodet, fx warfarin og acenocoumarol
- lægemidler til behandling af hjerterproblemer, fx digoxin
- lægemidler til behandling af svampeinfektioner, fx itraconazol, voriconazol og posaconazol
- lægemidler til behandling af Cushings sygdom, fx ketoconazol
- visse lægemidler kendt som calciumantagonister, som bruges til at behandle højt blodtryk, fx diltiazem, felodipin, nicardipin, nifedipin eller verapamil
- lægemidler til behandling af kræft, fx cabazitaxel
- visse lægemidler til at sænke fedtindholdet (lipider) i blodet, fx gemfibrozil
- visse lægemidler til behandling af visse former for psykiske lidelser, fx haloperidol
- visse lægemidler kendt som antibiotika, fx clarithromycin, doxycyclin og telithromycin
- visse lægemidler til behandling af tuberkulose (TB), fx rifampicin

- visse kolesterolsænkende lægemidler, fx atorvastatin og simvastatin
- visse lægemidler kendt som immunundertrykkende lægemidler (*immunsuppressiva*), fx ciclosporin, tacrolimus og sirolimus
- visse lægemidler kendt som antiinflammatoriske lægemidler, fx dexamethason og methylprednisolon
- visse lægemidler til behandling af hiv, fx ritonavir, amprenavir, indinavir, darunavir, delavirdin, efavirenz, fosamprenavir, lopinavir, nelfinavir, tipranavir, saquinavir og atazanavir
- visse lægemidler, der anvendes mod søvnproblemer, fx diazepam, midazolam, zolpidem
- visse smertestillende lægemidler, fx fentanyl og methadon
- lægemidler til behandling af krampeanfald (epilepsi), fx phenytoin, phenobarbital, primidon, valproat eller carbamazepin
- lægemidler kendt som antidepressiva, fx nefazodon og naturlægemidlet perikon (*Hypericum perforatum*)

Fortæl det til lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis dit barn tager nogen af ovenstående præparater (eller hvis du ikke er sikker). Lægen vil måske beslutte at ændre dit barns dosis.

Graviditet, amning og frugtbarhed

Graviditet

- Hvis dit barn er gravid, eller hvis du har mistanke om, at dit barn kan være gravid, skal du spørge lægen eller sygeplejersken til råds, før barnet tager dette lægemiddel. Finlee kan muligvis skade et ufødt barn.
- Fortæl det straks til lægen, hvis dit barn bliver gravid, mens barnet tager dette lægemiddel.

Amning

Det vides ikke, om Finlee går over i modermælken. Hvis dit barn ammer eller planlægger at amme, skal du fortælle det til lægen. Du, dit barn og lægen vil sammen afgøre, om barnet skal tage Finlee eller amme.

Frugtbarhed

Finlee kan give lavere sædtal, og det vil muligvis ikke vende tilbage til det normale niveau, efter at behandling med Finlee er stoppet.

Indtagelse af Finlee sammen med trametinib oral opløsning: Trametinib kan nedsætte frugtbarheden hos både mænd og kvinder.

Inden behandling med Finlee påbegyndes, så tal med lægen om mulighederne for at forbedre dit barns chancer for at få børn i fremtiden.

Prævention

- Hvis dit barn kan blive gravid, skal barnet bruge en sikker præventionsmetode, mens barnet tager Finlee i kombination med trametinib oral opløsning og i mindst 16 uger efter den sidste dosis af Finlee i kombination med trametinib.
- Svangerskabsforebyggende lægemidler, der indeholder hormoner (fx piller, injektioner eller plastre), vil muligvis ikke være sikre, mens barnet tager Finlee i kombination med trametinib oral opløsning. Det er nødvendigt, at barnet bruger en anden sikker svangerskabsforebyggende metode for at undgå at blive gravid, mens barnet tager denne kombination af lægemidler. Spørg lægen eller sygeplejersken til råds.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Finlee kan give bivirkninger, der kan påvirke dit barns evne til at føre motorkøretøj, cykle, betjene maskiner eller deltage i andre aktiviteter, som kræver agtpågivenhed. Barnet skal undgå disse aktiviteter, hvis barnet har problemer med synet, føler sig træt eller svag, eller hvis barnets energiniveau er lavt.

Beskrivelser af disse bivirkninger kan findes i punkt 4. Læs alle oplysningerne i denne indlægsseddel for vejledning.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du er i tvivl om noget. Dit barns sygdom, symptomer og behandlingssituation kan også påvirke dit barns evne til at deltage i disse aktiviteter.

Finlee indeholder kalium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (39 mg) kalium pr. maksimal daglig dosis, dvs. det er i det væsentlige kaliumfrit.

Finlee indeholder benzylalkohol

Dette lægemiddel indeholder < 0,00078 mg benzylalkohol pr. dispergibel tablet.

Benzylalkohol kan medføre allergiske reaktioner.

Spørg lægen eller apotekspersonalet til råds, hvis dit barn er gravid eller ammer. Dette skyldes, at store mængder benzylalkohol kan ophobes i barnets krop og kan medføre bivirkninger (kaldet ”metabolisk acidose”).

Spørg lægen eller apotekspersonalet til råds, hvis dit barn har en lever- eller nyresygdom. Dette skyldes, at store mængder benzylalkohol kan ophobes i barnets krop og kan medføre bivirkninger (kaldet ”metabolisk acidose”).

3. Sådan skal du give Finlee

Giv altid lægemidlet til dit barn nøjagtigt efter lægens, apotekspersonalets eller sygeplejerskens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken.

Så meget skal du give

Lægen vil fastlægge den korrekte dosis af Finlee baseret på dit barns kropsvægt.

Lægen kan beslutte, at der skal gives en lavere dosis til dit barn, hvis barnet får bivirkninger.

Sådan skal du give det

Læs brugsanvisningen sidst i denne indlægsseddel, hvor du finder oplysninger om, hvordan opløsningen af dispergible tabletter skal klargøres og gives.

- Giv **Finlee to gange om dagen**. Hvis du giver Finlee på samme tidspunkt hver dag, er det nemmere at huske, hvornår du skal give lægemidlet. Giv hver dosis af Finlee med cirka 12 timers mellemrum. Trametinib oral opløsning skal kun gives en gang om dagen. Giv trametinib oral opløsning sammen med **enten** morgendosen **eller** aftendosen af Finlee.
- Giv Finlee på tom mave, mindst én time før eller to timer efter et måltid. Det betyder, at:
 - har dit barn fået Finlee, skal barnet vente **mindst 1 time**, før barnet spiser.
 - har dit barn spist, skal barnet vente **mindst 2 timer**, før barnet får Finlee.
 - om nødvendigt, kan der ammes eller gives modermælkserstatning efter behov.

Hvis du har givet for meget Finlee

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du har givet for meget Finlee. Vis Finlee-pakningen og denne indlægsseddel, hvis det er muligt.

Hvis du har glemt at give Finlee

Hvis den glemte dosis skulle være givet for mindre end 6 timer siden, skal du give den, så snart du kommer i tanke om det.

Hvis den glemte dosis skulle være givet for 6 timer eller mere end 6 timer siden, skal du springe den dosis over. Giv den næste dosis på det sædvanlige tidspunkt og fortsæt herefter med at give Finlee på de sædvanlige tidspunkter, som du plejer.

Du må ikke give en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Hvis dit barn kaster op efter at have taget Finlee

Hvis dit barn kaster op, efter at have taget Finlee, skal du ikke give en ny dosis, før det er tid til den næste dosis.

Hvis du holder op med at give Finlee

Giv Finlee så længe, som lægen foreskriver. Hold ikke op med at give Finlee, medmindre lægen råder dig til at stoppe.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Stop med at give dette lægemiddel og søg omgående lægehjælp, hvis dit barn har nogle af følgende symptomer:

- opkastning af blod, blod i urinen, opkastning med blod, eller som ligner ”kaffegrums”, rød afføring eller sort afføring, som kan ligne tjære. Dette kan være tegn på blødning.
- feber (temperatur på 38 °C eller derover).
- brystsmerte eller åndenød, nogle gange med feber og hoste. Dette kan være tegn på lungebetændelse eller interstitiel lungesygdom.
- sløret syn, synstab eller andre synsændringer. Dette kan være tegn på nethindeløsning.
- røde øjne, øjensmerte, øget lysfølsomhed. Dette kan være tegn på øjenbetændelse (uveitis).
- uforklarlige muskelsmerte, muskelspasmer eller muskelsvaghed, mørk urin. Dette kan være tegn på rhabdomyolyse.
- stærke abdomalsmerte. Dette kan være tegn på betændelse i bugspytkirtlen.
- feber, hævede lymfeknuder, blå mærker eller hududslæt på samme tid. Dette kan være tegn på en tilstand, hvor immunsystemet danner for mange infektionsbekæmpende celler, som kan forårsage forskellige symptomer (hæmofagocytisk lymfocytose).
- kvalme, åndenød, uregelmæssig hjerterytme, muskelkramper, krampeanfald, uklar urin, nedsat urinproduktion og træthed. Dette kan være tegn på en tilstand, der skyldes en hurtig nedbrydning af kræftceller, som hos nogle mennesker kan være dødelig (tumorlyse syndrom eller TLS).
- rødlige pletter på kroppen, der er cirkulære eller skydeskiveformede, med eller uden centrale blærer, afskallet hud, sår i munden, halsen, næsen, kønsorganerne og øjnene. Dette kan være tegn på alvorligt hududslæt, som kan være livstruende, og som kan være forudgået af feber og influenza-lignende symptomer (Stevens-Johnsons syndrom), udbredt udslæt, feber og forstørrede lymfeknuder (DRESS).

Andre bivirkninger**Meget almindelige bivirkninger (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)**

- Hovedpine
- Svimmelhed
- Hoste
- Diarré, kvalme, opkastning, forstoppelse, mavepine
- Hudproblemer, såsom udslæt, akne-lignende udslæt, tør eller kløende hud, hudrødme

- Vortelignende gevækster (hudpapillomer)
- Infektion i neglelejet
- Smerter i arme, ben eller led
- Manglende energi eller følelse af svaghed eller træthed
- Vægtøgning
- Infektioner i de øvre luftveje med symptomer såsom ondt i halsen og tilstoppet næse (nasofaryngitis)
- Forhøjede leverenzzymer set i blodprøver
- Nedsat antal hvide blodlegemer (neutropeni, leukopeni)
- Nedsat antal røde blodlegemer (anæmi)

Almindelige bivirkninger *(kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)*

- Hyppig vandladning med smerter eller svie (urinvejsinfektion)
- Hudlidelser, herunder infektion i huden (cellulitis), betændelse i hårsækkene i huden, betændt og skællende hud (generaliseret eksfoliativ dermatitis), fortykkelse af det yderste hudlag (hyperkeratose)
- Nedsat appetit
- Lavt blodtryk (hypotension)
- Højt blodtryk (hypertension)
- Åndenød
- Ømhed i munden eller mundsår, slimhindebetændelse
- Betændelse i fedtlaget under huden (panniculitis)
- Usædvanligt hårtab eller udtynding af håret
- Røde, smertefulde hænder og fødder (hånd- og fodsyndrom)
- Muskelkramper
- Kuldegysninger
- Allergisk reaktion (overfølsomhed)
- Dehydrering
- Synsproblemer, herunder sløret syn
- Nedsat puls (bradykardi)
- Træthed, ubehag i brystet, svimmelhed, hjertebanken (reduceret uddrivningsfraktion)
- Vævshævelse (ødem)
- Muskelsmerter (myalgi)
- Træthed, kulderystelser, ondt i halsen, smerter i led og muskler (influenza-lignende symptomer)
- Unormale prøveresultater i relation til kreatinfosfokinase, som er et enzym, der primært findes i hjertet, hjernen og skeletmuskulaturen
- Forhøjet blodsukker
- Lavt niveau af natrium eller fosfat i blodet
- Nedsat niveau af blodplader (celler, der hjælper blodet med at størkne)
- Øget hudfølsomhed over for sol

Ikke almindelige bivirkninger *(kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)*

- Uregelmæssig hjerterytme (atrioventrikulært blok)
- Tarmbetændelse (colitis)
- Revner i huden
- Nattesved
- Øget svedtendens
- Hævede, smertefulde, røde til mørke rødlilla hudpletter eller sår, som hovedsageligt ses på arme, ben, ansigt og hals, med feber (tegn på akut febril neutrofil dermatose)

Udover de ovenfor nævnte bivirkninger er følgende bivirkninger blevet indberettet, men til dato kun hos voksne patienter. De kan dog muligvis forekomme hos børn også:

- nerveproblem (perifer neuropati), der kan medføre smerter, tab af følesans eller prikken i hænder og fødder og/eller muskelsvaghed

- mundtørhed
- nyresvigt
- godartede hudtumorer (akrokordon)
- betændelsestilstand, der primært påvirker huden, lungerne, øjnene og lymfeknuderne (sarkoidose)
- nyrebetændelse
- hul (perforation) i maven eller tarmen
- betændelse i hjertemusklens, som kan medføre stakåndethed, feber, hjertebanken og brystmerter
- hudreaktioner lokaliseret i tatoveringer
- forværring af bivirkninger ved strålebehandling

Indberetning af bivirkninger

Hvis dit barn oplever bivirkninger, bør du tale med lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængelig for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på etiketten og æsken efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opløsningen skal anvendes senest 30 minutter efter, at tabletterne er blevet opløst.

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Finlee indeholder:

- Aktivt stof: dabrafenib. Hver dispergibel tablet indeholder dabrafenibmesilat svarende til 10 mg dabrafenib.
- Øvrige indholdsstoffer: mannitol (E 421), mikrokrySTALLINSK cellulose (E 460), crospovidon (E 1202), hypromellose (E 464), acesulfamkalium (E 950) (se punkt 2), magnesiumstearat (E 470b), kunstig bær-aroma (maltodextrin, propylenglycol [E 1520], kunstige smagsstoffer, triethylcitrat [E 1505], benzylalkohol [E 1519] [se punkt 2]) og kolloid vandfri silica (E 551).

Udseende og pakningsstørrelser

Finlee 10 mg dispergible tabletter er hvide til let gule, runde tabletter på 6 mm, der er mærket med "D" på den ene side og med "NVR" på den anden.

Flaskerne er af hvid plast med skruelåg af plast.

Flaskerne indeholder også et tørremiddel bestående af silicagel i små cylinderformede beholdere. Tørremidlerne skal forblive i flasken og må ikke spises.

Finlee 10 mg dispergible tabletter fås i pakninger, der indeholder 1 eller 2 flasker (210 eller 420 dispergible tabletter) og 2 doseringsbægre.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC

Verovškova ulica 57
1000, Ljubljana
Slovenien

Novartis Farmacéutica S.A.

Gran Via de les Corts Catalanes 764
08013 Barcelona
Spanien

Novartis Pharma GmbH

Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nürnberg
Tyskland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Nederland

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

Eesti

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

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

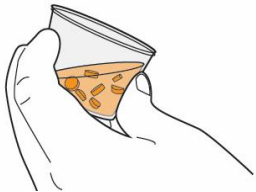
Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

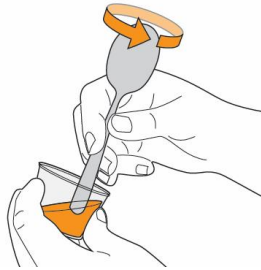
Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>

BRUGSANVISNING

AFSNIT A ADMINISTRATION MED DOSERINGSBÆGER	
Du skal opløse tabletterne i vand, før du giver Finlee. Følg nedenstående anvisning for at opløse tabletterne i vand. Hvis Finlee opløsning kommer i kontakt med huden, skal området vaskes grundigt med sæbe og vand. Hvis Finlee opløsning kommer i kontakt med øjnene, skal øjnene skylles grundigt med koldt vand. Hvis du spilder noget af Finlee-opløsningen, skal du følge oplysningerne i afsnittet ”RENGØRING AF MEDICINSPILD.	
1	
Vask og tør hænderne, før du giver Finlee.	
2	
Hæld drikkevand uden brus i doseringsbægeret: ○ Cirka 5 ml til en dosis på 1 til 4 tabletter ○ Cirka 10 ml til en dosis på 5 til 15 tabletter	
3	
Fjern det børnesikrede låg ved at trykke det ned og dreje det mod uret.	
4	
Tæl det ordinerede antal tabletter op i hånden og læg dem i doseringsbægeret. Flasken indeholder to plastikbeholdere med tørremiddel (silicagel) for at holde tabletterne tørre. Hvis én af beholderne med tørremiddel falder ud, skal de lægges tilbage i flasken. Smid ikke beholderne med tørremiddel ud. Skrul låget på flasken. Opbevar den lukkede flaske i yderpakningen og utilgængeligt for børn.	

5 Tip doseringsbægeret en smule og rør forsigtigt rundt med håndtaget af en teske af rustfrit stål, indtil tabletterne er helt opløst (det kan tage 3 minutter eller mere). Opløsningen bliver uklar hvid, når den er klar. Opløsningen skal gives inden for 30 minutter efter opløsning af tabletterne.	
6 Sørg for, at dit barn drikker hele opløsningen fra doseringsbægeret.	
7 Hæld cirka 5 ml drikkevand uden brus i det tomme doseringsbæger og rør rundt med håndtaget af en teske af rustfrit stål (der vil være tabletrester i doseringsbægeret, som kan være svære at se).	
8 Sørg for, at dit barn igen drikker hele opløsningen fra doseringsbægeret.	
9 Ved en dosis på 5 til 15 tabletter: gentag trin 7 til 8.	
10 For rengøringsinstruktioner se "AFSNIT C".	

AFSNIT B ADMINISTRATION MED ORAL SPRØJTE ELLER VIA ERNÆRINGSSONDE

Ernæringssondens minimumstørrelse:

Din dosis	Minimum størrelse
1 til 3 tabletter	10 French gauge
4 til 15 tabletter	12 French gauge

1	
Følg trin 1 til 5 i "AFSNIT A" for at opløse tabletterne og gå derefter til trin 2 i dette afsnit.	
2	
Træk hele opløsningen i doseringsbægeret op i en sprøjte, der passer med ernæringssonden eller til oral indgivelse.	
3a	
Administration med oral sprøjte: Anbring enden af den orale sprøjte i munden, så spidsen er i berøring med indersiden af den ene kind. Tryk langsomt stemplet helt i bund for at give hele dosen. ADVARSEL: Hvis du giver Finlee direkte ned i halsen eller trykker for hurtigt på stemplet, kan det medføre kvælning.	
3b	
Administration via ernæringssonde: Giv opløsningen i ernæringssonden i henhold til sondeproducentens instruktioner.	
4	
Hæld cirka 5 ml drikkevand uden brus i det tomme doseringsbæger og rør rundt med håndtaget af en teske af rustfrit stål for at opløse tabletrester (der vil være tabletrester i doseringsbægeret, som kan være svære at se).	
5	
Træk hele opløsningen i doseringsbægeret op i en sprøjte, der passer med ernæringssonden eller til oral indgivelse.	
6	
Giv opløsningen i ernæringssonden eller på indersiden af kinden.	
7	
Gentag trin 4 til 6 tre gange i alt for at give en fuld dosis.	

8	
For rengøringsinstruktioner se “AFSNIT C”.	

AFSNIT C RENGØRING
Doseringsbæger • Skyl doseringsbægeret med vand umiddelbart efter brug. Brug ikke varmt vand, da doseringsbægeret derved kan blive ødelagt. • Ryst overskydende vand af doseringsbægeret, og aftør det med et stykke ren køkkenrulle. • Opbevar altid doseringsbægeret væk fra dine andre køkkenting for at undgå krydskontaminering. • Hvis begge doseringsbægre bliver beskidte og ikke kan rengøres med vand alene, så kontakt apotekspersonalet for at få et nyt doseringsbæger. Teske • Vask teskeen i varmt sæbevand eller vask den i opvaskemaskinen. Oral sprøjte Hvis du bruger en sprøjte, skal du rengøre den på følgende måde: 1. Fyld et glas med varmt sæbevand. 2. Anbring den orale sprøjte i glasset med varmt sæbevand. 3. Træk vand op i den orale sprøjte, og tøm den igen. Gør dette 4 til 5 gange. 4. Tag stemplet ud af cylinderen. 5. Skyl glasset, stemplet og cylinderen under varmt vand fra hanen. 6. Læg stemplet og cylinderen på en tør overflade, hvor de kan lufttørre før næste brug. Du kan bruge doseringsbægeret i op til 4 måneder efter første brug. Efter 4 måneder skal du smide bægeret ud sammen med dit husholdningsaffald.

RENGØRING AF MEDICINSPILD
Følg disse trin, hvis du spilder Finlee oral opløsning: 1. Tag plastikhandsker på. 2. Sug opløsningen helt op med et absorberende materiale, såsom køkkenrulle vædet med en blanding af vand og et desinficerende husholdningsmiddel. 3. Gentag rengøringen med nyvædet absorberende materiale mindst 3 gange, indtil området er rent. 4. Aftør området med køkkenrulle. 5. Bortskaf alle de engangsmaterialer, du har brugt til rengøringen, i en plastikpose, der kan lukkes til. 6. Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe plastikposen. 7. Vask hænderne grundigt med sæbe og vand.

BILAG IV

VIDENSKABELIGE KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSE FOR ÆNDRING AF BETINGELSERNE FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN/-TILLADELSER

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for dabrafenib er PRAC nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

På baggrund af tilgængelige data om tilfælde af *radiation recall* syndrom og øget følsomhed for stråling fra kliniske studier, litteraturen, spontane indberetninger, herunder i nogle tilfælde med en tæt tidsmæssig sammenhæng, lokalisering af hændelsen indenfor det bestrålede område og på baggrund af en plausibel virkningsmekanisme, vurderer PRAC at der som minimum er en rimelig sandsynlighed for, at der er en årsagssammenhæng mellem dabrafenib og forværring af stråletoksicitet. PRAC konkluderer, at produktinformationen for produkter, der indeholder dabrafenib, bør ændres i overensstemmelse hermed.

CHMP har gennemgået PRAC's anbefaling og er enig i de overordnede konklusioner og begrundelser for anbefalingen.

Begrundelse for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for dabrafenib er CHMP af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for lægemidlet/lægemidlerne indeholdende dabrafenib forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CHMP anbefaler, at betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne ændres.