

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Finlee 10 mg Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen enthält Dabrafenibmesilat, entsprechend 10 mg Dabrafenib.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen enthält < 0,00078 mg Benzylalkohol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen.

Weiß bis leicht gelbliche, runde, bikonvexe Tablette, 6 mm, mit der Prägung „D“ auf der einen und „NVR“ auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Niedriggradig malignes Gliom

Finlee in Kombination mit Trametinib wird angewendet zur Behandlung von pädiatrischen Patienten ab einem Alter von 1 Jahr mit einem niedriggradig malignen Gliom (*low-grade glioma*, LGG) mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Therapie benötigen.

Hochgradig malignes Gliom

Finlee in Kombination mit Trametinib wird angewendet zur Behandlung von pädiatrischen Patienten ab einem Alter von 1 Jahr mit einem hochgradig malignen Gliom (*high-grade glioma*, HGG) mit einer BRAF-V600E-Mutation, die zuvor mindestens eine Strahlen- und/oder Chemotherapie erhalten haben.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Finlee sollte von einem qualifizierten, in der Anwendung von antineoplastischen Arzneimitteln erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden.

Vor der Einnahme von Finlee muss bei Patienten die BRAF-V600E-Mutation mittels eines *In-vitro*-Diagnostikums (IVD) mit CE-Kennzeichnung mit der entsprechenden Zweckbestimmung bestätigt worden sein. Sollte ein IVD mit CE-Kennzeichnung nicht verfügbar sein, muss der BRAF-V600E-Nachweis durch einen alternativen validierten Test erbracht werden.

Finlee wird in Kombination mit Trametinib Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen angewendet. Angaben zur Dosierung von Trametinib Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen sind der entsprechenden Fachinformation zu entnehmen.

Finlee darf nicht durch andere Dabrafenib-Formulierungen ersetzt werden, da die Bioäquivalenz nicht nachgewiesen wurde (siehe Abschnitt 5.2).

Dosierung

Die empfohlene, zweimal täglich einzunehmende Dosis von Finlee richtet sich nach dem Körpergewicht (Tabelle 1).

Tabelle 1 Dosierungsschema nach Körpergewicht

Körpergewicht*	Empfohlene Dosis (mg Dabrafenib) zweimal täglich	Empfohlene Dosis (Anzahl von 10-mg-Tabletten) zweimal täglich
8 bis 9 kg	20 mg	2
10 bis 13 kg	30 mg	3
14 bis 17 kg	40 mg	4
18 bis 21 kg	50 mg	5
22 bis 25 kg	60 mg	6
26 bis 29 kg	70 mg	7
30 bis 33 kg	80 mg	8
34 bis 37 kg	90 mg	9
38 bis 41 kg	100 mg	10
42 bis 45 kg	110 mg	11
46 bis 50 kg	130 mg	13
≥ 51 kg	150 mg	15

*Falls erforderlich, ist das Körpergewicht auf das nächste kg zu runden.
Für Patienten mit einem Körpergewicht von unter 8 kg wurde keine empfohlene Dosis ermittelt.
Dosierungshinweise für die Behandlung mit Trametinib bei Anwendung in Kombination mit Finlee sind den Abschnitten „Dosierung“ und „Art der Anwendung“ in der Fachinformation von Trametinib Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen zu entnehmen.

Dauer der Behandlung

Die Behandlung mit Finlee sollte bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten einer nicht tolerierbaren Toxizität fortgeführt werden. Es liegen nur begrenzte Daten bei Patienten mit Gliom vor, die älter als 18 Jahre sind, daher sollte die Fortsetzung der Behandlung im Erwachsenenalter auf der Grundlage des Nutzens und der Risiken für den einzelnen Patienten nach Einschätzung des Arztes erfolgen.

Versäumte oder verspätete Dosen

Wurde eine Dosis von Finlee versäumt, sollte diese Dosis nur dann eingenommen werden, wenn die Zeit bis zur nächsten geplanten Einnahme mehr als 6 Stunden beträgt. Falls es nach der Einnahme von Finlee zu Erbrechen kommt, ist keine zusätzliche Dosis einzunehmen; stattdessen sollte die nächste Dosis zum nächsten geplanten Einnahmezeitpunkt eingenommen werden.

Dosisanpassung

Beim Auftreten von Nebenwirkungen können eine Dosisreduktion, eine Unterbrechung der Behandlung oder ein Behandlungsabbruch erforderlich sein (siehe Tabellen 2 und 3).

Bei Auftreten von behandlungsbedingten Toxizitäten sollte die Dosis sowohl von Dabrafenib als auch Trametinib gleichzeitig reduziert bzw. beide Behandlungen unterbrochen oder abgebrochen werden. Ausnahmen, bei denen Dosisanpassungen nur für eines der beiden Arzneimittel erforderlich sind, werden weiter unten für Uveitis, nicht-kutane maligne Erkrankungen mit RAS-Mutation (in erster Linie in Zusammenhang mit Dabrafenib stehend), Verringerung der linksventrikulären Auswurfraction (LVEF), Netzhautvenenverschluss (RVO), Ablösung des Netzhautpigmentepithels (RPED) und interstitielle Lungenkrankheit (ILK)/Pneumonitis (in erster Linie in Zusammenhang mit Trametinib stehend) beschrieben.

Bei den Nebenwirkungen „kutane maligne Erkrankungen“ werden keine Dosisanpassungen oder Unterbrechungen empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Tabelle 2 Dosisanpassungsschema, basierend auf dem Grad der Nebenwirkungen (ausgenommen Pyrexie)

Grad (CTCAE)*	Empfohlene Dosisanpassung für Dabrafenib
Grad 1 oder Grad 2 (tolerierbar)	Fortsetzung der Behandlung und Überwachung des Patienten, wie klinisch angezeigt.
Grad 2 (nicht tolerierbar) oder Grad 3	Unterbrechung der Therapie, bis sich die Toxizität auf Grad 0 bis 1 verbessert hat, und Wiederaufnahme der Therapie mit um eine Stufe reduzierter Dosis. Hinweise zu Dosisstufen siehe Tabelle 3.
Grad 4	Dauerhafter Behandlungsabbruch oder Unterbrechung der Therapie, bis sich die Toxizität auf Grad 0 bis 1 verbessert hat, und Wiederaufnahme der Therapie mit um eine Stufe reduzierter Dosis. Hinweise zu Dosisstufen siehe Tabelle 3.
* Einteilung des Schweregrads klinischer Nebenwirkungen nach den „Common Terminology Criteria for Adverse Events“ (CTCAE)	

Tabelle 3 Empfohlene Dosisreduktionsstufen bei Nebenwirkungen

Körpergewicht	Empfohlene Dosis (mg Dabrafenib) zweimal täglich	Reduzierte Dosis (Anzahl von 10-mg-Tabletten) zweimal täglich		
		Erste Reduktionsstufe	Zweite Reduktionsstufe	Dritte Reduktionsstufe
8 bis 9 kg	20 mg	1	N/A	N/A
10 bis 13 kg	30 mg	2	1	N/A
14 bis 17 kg	40 mg	3	2	1
18 bis 21 kg	50 mg	3	2	1
22 bis 25 kg	60 mg	4	3	2
26 bis 29 kg	70 mg	5	4	2
30 bis 33 kg	80 mg	5	4	3
34 bis 37 kg	90 mg	6	5	3
38 bis 41 kg	100 mg	7	5	3
42 bis 45 kg	110 mg	7	6	4
46 bis 50 kg	130 mg	9	7	4
≥51 kg	150 mg	10	8	5
N/A = nicht anwendbar Dauerhafter Behandlungsabbruch von Finlee, wenn eine Dosis von 10 mg zweimal täglich oder maximal 3 Dosisreduktionen nicht vertragen werden.				

Wenn bei einem Patienten die Nebenwirkungen wirksam behandelt worden sind, kann im Einzelfall eine Dosis-Reeskalation nach dem gleichen Schema wie die Deeskalation bei der Dosisreduktion erwogen werden. Die Dabrafenib-Dosis sollte die empfohlene Dosierung gemäß Tabelle 1 nicht überschreiten.

Dosisanpassungen bei ausgewählten Nebenwirkungen

Pyrexie

Wenn die Körpertemperatur des Patienten $\geq 38^\circ\text{C}$ beträgt, sollte die Therapie mit Dabrafenib und Trametinib unterbrochen werden. Im Falle eines Wiederauftretens kann die Therapie auch beim ersten Symptom einer Pyrexie unterbrochen werden. Eine Behandlung mit Antipyretika wie Ibuprofen oder Paracetamol sollte eingeleitet werden. Die Gabe oraler Kortikosteroide sollte für solche Fälle in Betracht gezogen werden, in denen Antipyretika nicht ausreichend sind. Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Infektion hin untersucht und falls erforderlich entsprechend lokaler Praxis behandelt werden (siehe Abschnitt 4.4). Die Behandlung sollte wieder aufgenommen werden, wenn der Patient für mindestens 24 Stunden symptomfrei ist, entweder (1) in der gleichen Dosisstufe oder (2) um eine Dosisstufe reduziert, wenn die Pyrexie rezidivierend ist und/oder von anderen schwerwiegenden Symptomen wie Dehydratation, Hypotonie oder Nierenversagen begleitet war.

Ausnahmen bezüglich Dosisanpassungen bei ausgewählten Nebenwirkungen (bei denen nur die Dosis eines der beiden Arzneimittel reduziert werden muss)

Uveitis

Bei Uveitis sind keine Dosisanpassungen erforderlich, solange die Augenentzündung mit wirksamen Lokalthérapien kontrolliert werden kann. Wenn die Uveitis nicht auf die Lokalthérapie anspricht, sollte die Dabrafenib-Behandlung bis zum Abklingen der Augenentzündung unterbrochen und danach in um eine Stufe reduzierter Dosis erneut aufgenommen werden. Bei Gabe in Kombination mit Dabrafenib ist keine Dosisanpassung von Trametinib erforderlich (siehe Abschnitt 4.4).

Nicht-kutane maligne Erkrankungen mit RAS-Mutation

Bei Patienten mit nicht-kutanen malignen Erkrankungen, die eine RAS-Mutation aufweisen, muss vor einer Weiterbehandlung mit Dabrafenib eine Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen. Bei Gabe in Kombination mit Dabrafenib ist keine Dosisanpassung von Trametinib erforderlich (siehe Abschnitt 4.4).

Verringerung der linksventrikulären Auswurf fraktion (LVEF)/linksventrikuläre Dysfunktion

Wenn eine absolute Abnahme der LVEF $> 10\%$ im Vergleich zum Ausgangswert auftritt, und die Auswurf fraktion unterhalb des unteren Grenzwerts für den Normbereich (LLN) der jeweiligen Einrichtung liegt, soll die Fachinformation von Trametinib Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen (Abschnitt 4.2) bezüglich Dosisanpassungen von Trametinib zu Rate gezogen werden. Bei Gabe in Kombination mit Trametinib ist keine Dosisanpassung von Dabrafenib erforderlich (siehe Abschnitt 4.4).

Netzhautvenenverschluss (RVO [retinal vein occlusion]) und Ablösung des Netzhautpigmentepithels (RPED [retinal pigment epithelial detachment])

Falls Patienten zu irgendeinem Zeitpunkt unter der Kombinationstherapie mit Dabrafenib und Trametinib über neue Sehstörungen wie vermindertes zentrales Sehvermögen, verschwommenes Sehen oder Verlust des Sehvermögens berichten, soll die Fachinformation von Trametinib Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen (Abschnitt 4.2) bezüglich Dosisanpassungen von Trametinib zu Rate gezogen werden. Bei Gabe in Kombination mit Trametinib ist keine Dosisanpassung von Dabrafenib bei bestätigten RVO- oder RPED-Fällen erforderlich.

Interstitielle Lungenkrankheit (ILK)/Pneumonitis

Falls Patienten mit Verdacht auf ILK oder Pneumonitis, einschließlich Patienten mit neuen oder fortschreitenden pulmonalen Symptomen und Befunden einschließlich Husten, Atemnot, Hypoxie, Pleuraerguss oder Infiltraten, die weiterer klinischer Untersuchungen bedürfen, mit Dabrafenib in Kombination mit Trametinib behandelt werden, soll die Fachinformation von Trametinib Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen (Abschnitt 4.2) bezüglich Dosisanpassungen von Trametinib zu Rate gezogen werden. Bei Gabe in Kombination mit Trametinib ist keine Dosisanpassung von Dabrafenib bei ILK oder Pneumonitis erforderlich.

Besondere Patientengruppen

Leberfunktionsstörungen

Bei Patienten mit leichten Leberfunktionsstörungen ist keine Dosisanpassung erforderlich. Es liegen keine klinischen Daten bei Patienten mit mäßigen bis schweren Leberfunktionsstörungen vor und die potenzielle Notwendigkeit einer Dosisanpassung kann nicht bestimmt werden (siehe Abschnitt 5.2). Die Verstoffwechselung in der Leber und die biliäre Sekretion stellen die Haupteliminationswege von Dabrafenib und seinen Metaboliten dar, daher kann es bei Patienten mit mäßigen bis schweren Leberfunktionsstörungen zu einer erhöhten Exposition kommen. Dabrafenib sollte bei Patienten mit mäßigen bis schweren Leberfunktionsstörungen mit Vorsicht angewendet werden.

Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit leichten bis mäßigen Nierenfunktionsstörungen ist keine Dosisanpassung erforderlich. Es liegen keine klinischen Daten bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen vor und die potenzielle Notwendigkeit einer Dosisanpassung kann nicht bestimmt werden (siehe Abschnitt 5.2). Dabrafenib sollte bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen mit Vorsicht angewendet werden.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit einer Kombinationstherapie mit Dabrafenib und Trametinib bei Kindern im Alter von unter 1 Jahr ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor. Studien an juvenilen Tieren haben Wirkungen von Dabrafenib gezeigt, die bei erwachsenen Tieren nicht beobachtet wurden (siehe Abschnitt 5.3). Die Datenlage zur längerfristigen Sicherheit bei Kindern und Jugendlichen ist derzeit begrenzt.

Art der Anwendung

Finlee ist zum Einnehmen bestimmt.

Finlee sollte ohne Nahrung eingenommen werden, d. h. mindestens eine Stunde vor oder zwei Stunden nach einer Mahlzeit (siehe Abschnitt 5.2). Stillen und/oder die Gabe von Säuglingsnahrung nach Bedarf ist möglich, wenn ein Patient die Einnahme unter Nüchternbedingungen nicht verträgt.

Es wird empfohlen, die Finlee-Dosen jeden Tag zum gleichen Zeitpunkt einzunehmen, mit einem Abstand von ungefähr 12 Stunden zwischen den Dosen. Die einmal tägliche Trametinib-Dosis sollte jeden Tag zur gleichen Zeit und zwar entweder mit der morgendlichen oder mit der abendlichen Finlee-Dosis eingenommen werden.

Wenn der Patient nicht schlucken kann und eine nasogastrale Sonde gelegt ist, kann die Finlee-Tablettensuspension über die Sonde verabreicht werden.

Hinweise zur Zubereitung und Anwendung siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Finlee ist für die Anwendung in Kombination mit Trametinib Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen bestimmt, da die Wirksamkeitsdaten für die Dabrafenib-Monotherapie und die Trametinib-Monotherapie beim BRAF-V600-Mutations-positiven Gliom begrenzt sind. Die Fachinformation von Trametinib Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen muss vor Einleitung der Behandlung zu Rate gezogen werden. Zusätzliche Informationen zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen in Zusammenhang mit der Trametinib-Behandlung siehe Fachinformation von Trametinib Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen.

Bestimmung des BRAF-V600E-Status

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Dabrafenib ist bei Patienten mit Gliom vom BRAF-Wildtyp nicht erwiesen. Dabrafenib sollte daher bei Patienten mit einem Gliom vom BRAF-Wildtyp nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 5.1).

Neue maligne Erkrankungen

Bei Gabe von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib können neue kutane und nicht-kutane maligne Erkrankungen auftreten.

Kutane maligne Erkrankungen

Bei erwachsenen Patienten, die mit Dabrafenib in Kombination mit Trametinib behandelt wurden, wurden kutane maligne Erkrankungen wie kutanes Plattenepithelkarzinom (cuSCC) einschließlich Keratoakanthom und neue primäre Melanome beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Es wird empfohlen, dermatologische Untersuchungen vor Beginn der Therapie mit Dabrafenib, monatlich während der Behandlung und bis zu sechs Monate nach der Behandlung durchzuführen. Eine Nachbeobachtung sollte für 6 Monate nach Absetzen von Dabrafenib oder bis zur Initiierung einer weiteren antineoplastischen Therapie weitergeführt werden.

Bei suspekten Hautveränderungen sollte dermatologische Exzision erfolgen und es ist keine Anpassung der Behandlung erforderlich. Die Patienten sollen angewiesen werden, ihren Arzt unverzüglich über das Auftreten jeglicher Hautveränderungen zu informieren.

Nicht-kutane maligne Erkrankungen

In-vitro-Untersuchungen haben eine paradoxe Aktivierung der Mitogen-aktivierten Proteinkinase (MAP-Kinase-)Signalübertragung in Zellen vom BRAF-Wildtyp mit RAS-Mutationen, die BRAF-Inhibitoren ausgesetzt waren, gezeigt. Dies kann zu einem erhöhten Risiko nicht-kutaner maligner Erkrankungen durch die Dabrafenib-Exposition bei Vorhandensein von RAS-Mutationen führen (siehe Abschnitt 4.8). Über mit RAS assoziierte maligne Erkrankungen wurde in klinischen Studien bei Erwachsenen berichtet, sowohl bei einem anderen BRAF-Inhibitor (chronische myelomonozytische Leukämie und nicht-kutanes Plattenepithelkarzinom des Kopf- und Halsbereichs) als auch bei Dabrafenib sowohl in der Monotherapie (Pankreaskarzinom, Adenokarzinom der Gallenwege) als auch in Kombination mit Trametinib (kolorektales Karzinom, Pankreaskarzinom).

Vor der Gabe von Dabrafenib an Patienten mit bestehenden Karzinomen oder Karzinomen in der Vorgeschichte, die mit RAS-Mutationen assoziiert sind, sollte der Nutzen gegen die Risiken abgewogen werden. Die Patienten sollten auf okkulte vorbestehende maligne Erkrankungen untersucht werden.

Nach Beendigung der Behandlung mit Dabrafenib sollte die Überwachung auf nicht-kutane sekundäre/rezidivierende maligne Erkrankungen für bis zu weitere 6 Monate weitergeführt werden, oder bis zum Beginn einer anderen antineoplastischen Therapie. Mit abnormalen Befunden sollte entsprechend der klinischen Praxis umgegangen werden.

Blutungen

Bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten, die Dabrafenib in Kombination mit Trametinib erhalten haben, wurde über hämorrhagische Ereignisse berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Bei erwachsenen Patienten ist es unter der Einnahme von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib zu schweren hämorrhagischen Ereignissen und tödlich verlaufenden Blutungen gekommen. Das Potenzial für solche Ereignisse wurde bei Patienten mit niedrigen Thrombozytenwerten ($< 75\,000/\text{mm}^3$) nicht ermittelt, da diese Patienten in den klinischen Studien ausgeschlossen wurden. Das Blutungsrisiko kann bei gleichzeitiger Gabe einer antithrombotischen Therapie oder von Antikoagulanzen erhöht sein. Wenn Blutungen auftreten, sollten die Patienten wie klinisch indiziert behandelt werden.

Sehstörungen

Bei pädiatrischen Patienten, die Dabrafenib in Kombination mit Trametinib erhalten haben, wurde über ophthalmologische Reaktionen einschließlich Uveitis und Iridozyklitis berichtet (siehe Abschnitt 4.8), die in einigen Fällen mit einer zeitlichen Verzögerung von mehreren Monaten auftraten. In klinischen Studien an erwachsenen Patienten, die mit Dabrafenib behandelt wurden, wurde über ophthalmologische Reaktionen einschließlich Uveitis, Iridozyklitis und Iritis berichtet. Die Patienten sollen während der Behandlung routinemäßig auf visuelle Anzeichen und Symptome (wie verändertes Sehvermögen, Photophobie und Augenschmerzen) hin überwacht werden.

Es sind keine Dosisanpassungen erforderlich, solange die Augenentzündung mit wirksamen Lokalthérapien unter Kontrolle gehalten werden kann. Wenn die Uveitis nicht auf die Lokalthérapie anspricht, soll die Dabrafenib-Behandlung bis zum Abklingen der Augenentzündung ausgesetzt und danach in um eine Stufe reduzierter Dosis erneut aufgenommen werden. Bei Einnahme in Kombination mit Dabrafenib ist im Falle einer Uveitis-Diagnose keine Dosisanpassung von Trametinib erforderlich.

Bei Patienten, die mit Dabrafenib in Kombination mit Trametinib behandelt wurden, sind Fälle von biokulärer Panuveitis oder biokulärer Iridozyklitis berichtet worden, die auf das Vogt-Koyanagi-Harada-Syndrom hindeuten. Dabrafenib sollte bis zum Abklingen der Augenentzündung ausgesetzt werden und die Konsultation eines Ophthalmologen in Betracht gezogen werden. Eine systemische Kortikosteroidbehandlung kann erforderlich sein.

RPED und RVO können unter Dabrafenib in Kombination mit Trametinib auftreten. Siehe Fachinformation von Trametinib Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen (Abschnitt 4.4). Bei Einnahme in Kombination mit Trametinib ist im Falle einer RVO- oder RPED-Diagnose keine Dosisanpassung von Dabrafenib erforderlich.

Pyrexie

In klinischen Studien bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit Dabrafenib wurde über Fieber berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Schwerwiegende nicht-infektiöse fiebrige Ereignisse wurden identifiziert (definiert als Fieber, begleitet von schwerem Rigor, Dehydration, niedrigem Blutdruck und/oder akuter Niereninsuffizienz prärenalen Ursprungs bei Patienten mit normalen Ausgangswerten für die Nierenfunktion). Bei pädiatrischen Patienten, die Dabrafenib in Kombination mit Trametinib erhalten haben, betrug die mediane Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Fieber 1,5 Monate. Bei erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom, die Dabrafenib in Kombination mit Trametinib erhalten haben und bei denen sich Fieber entwickelte, trat nahezu die Hälfte der erstmaligen Fälle von Fieber während des ersten Behandlungsmonats auf, und ungefähr ein Drittel der Patienten hatte 3 oder mehr Ereignisse. Patienten mit schwerwiegenden nicht-infektiösen fiebrigen Ereignissen sprachen gut auf eine Therapieunterbrechung und/oder Dosisreduktion und unterstützende Maßnahmen an.

Die Therapie mit Dabrafenib und Trametinib sollte unterbrochen werden, wenn die Körpertemperatur des Patienten $\geq 38^\circ\text{C}$ beträgt (siehe Abschnitt 5.1). Im Falle eines Wiederauftretens kann die Therapie auch beim ersten Symptom einer Pyrexie unterbrochen werden. Eine Behandlung mit Antipyretika wie Ibuprofen oder Paracetamol sollte eingeleitet werden. Die Gabe oraler Kortikosteroide sollte für solche Fälle in Betracht gezogen werden, in denen Antipyretika nicht ausreichend sind. Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Infektion hin untersucht werden. Wenn das Fieber abgeklungen ist, kann die Therapie erneut begonnen werden. Wenn das Fieber mit anderen ernsthaften Anzeichen oder Symptomen verbunden ist, sollte die Therapie mit reduzierter Dosis wieder aufgenommen werden, sobald das Fieber abklingt und wie klinisch geboten (siehe Abschnitt 4.2).

Verringerung der linksventrikulären Auswurfraction (LVEF)/linksventrikuläre Dysfunktion

Über eine Verringerung der LVEF durch Dabrafenib in Kombination mit Trametinib wurde sowohl bei erwachsenen als auch bei pädiatrischen Patienten berichtet (siehe Abschnitt 4.8). In klinischen Studien mit pädiatrischen Patienten betrug die mediane Zeit bis zum erstmaligen Auftreten einer Verringerung der LVEF etwa einen Monat. In klinischen Studien bei erwachsenen Patienten betrug die mediane Zeit bis zum erstmaligen Auftreten einer linksventrikulären Dysfunktion, einer Herzinsuffizienz sowie einer Verringerung der LVEF zwischen 2 und 5 Monaten.

Bei Patienten, die Dabrafenib in Kombination mit Trametinib erhalten, wurde gelegentlich über akute, schwere linksventrikuläre Dysfunktion infolge einer Myokarditis berichtet. Bei Absetzen der Behandlung wurde eine vollständige Wiederherstellung beobachtet. Ärzte sollten wachsam sein bezüglich der Möglichkeit einer Myokarditis bei Patienten, die kardiale Anzeichen oder Symptome neu entwickeln oder bei denen sich diese verschlechtern. Weitere Informationen siehe Fachinformation von Trametinib Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen (Abschnitt 4.4). Bei Einnahme in Kombination mit Trametinib ist keine Dosisanpassung von Dabrafenib erforderlich.

Nierenversagen

Ein Nierenversagen wurde bei ≤ 1 % der erwachsenen Patienten, die mit Dabrafenib in Kombination mit Trametinib behandelt wurden, identifiziert. Die beobachteten Fälle bei erwachsenen Patienten waren im Allgemeinen mit Pyrexie und Dehydration assoziiert und sprachen gut auf eine Unterbrechung der Behandlung und allgemeine unterstützende Maßnahmen an. Über eine granulomatöse Nephritis wurde bei erwachsenen Patienten ebenfalls berichtet. Die Serum-Kreatinin-Werte der Patienten sollten während der Therapie routinemäßig überwacht werden. Falls der Kreatinin-Wert ansteigt, sollte die Behandlung wie klinisch geboten unterbrochen werden. Dabrafenib wurde nicht bei Patienten mit Niereninsuffizienz (definiert als Kreatinin-Wert größer dem 1,5-Fachen des Normalwerts) untersucht, daher ist bei dieser Patientengruppe Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 5.2).

Hepatische Ereignisse

Über hepatische Nebenwirkungen wurde in klinischen Studien mit Dabrafenib in Kombination mit Trametinib bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Es wird empfohlen, die Leberfunktion der Patienten nach Beginn der Behandlung alle vier Wochen für 6 Monate zu kontrollieren. Leberfunktionskontrollen sollen danach wie klinisch indiziert weitergeführt werden.

Blutdruckveränderungen

In klinischen Studien mit Dabrafenib in Kombination mit Trametinib wurde bei den Patienten sowohl über Hypertonie als auch über Hypotonie berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Der Blutdruck sollte zu Beginn der Behandlung gemessen und während der Behandlung überwacht werden, gegebenenfalls unter entsprechender Kontrolle des Blutdrucks mittels Standardtherapie.

Interstitielle Lungenkrankheit (ILK)/Pneumonitis

Über Pneumonitis oder ILK wurde in klinischen Studien mit Dabrafenib in Kombination mit Trametinib bei erwachsenen Patienten berichtet. Weitere Informationen siehe Fachinformation von Trametinib Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen.

Hautausschlag

Hautausschlag ist bei 49 % der pädiatrischen Patienten in klinischen Studien mit Dabrafenib in Kombination mit Trametinib beobachtet worden (siehe Abschnitt 4.8). Die Mehrheit dieser Fälle war vom Grad 1 oder 2 und erforderte keine Therapieunterbrechung oder Dosisreduktion.

Schwere kutane Nebenwirkungen

Bei der Anwendung einer Dabrafenib/Trametinib-Kombinationstherapie bei erwachsenen Patienten wurde vereinzelt von schweren kutanen Nebenwirkungen (*severe cutaneous adverse reactions*, SCARs), einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom und Arzneimittlexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS), berichtet, welche lebensbedrohlich oder tödlich sein können. Vor Beginn der Behandlung sollten die Patienten über die Anzeichen und Symptome informiert werden und engmaschig auf Hautreaktionen überwacht werden. Wenn Anzeichen und Symptome für SCARs auftreten, sollte die Therapie beendet werden.

Rhabdomyolyse

Über Rhabdomyolyse wurde bei erwachsenen Patienten unter Dabrafenib in Kombination mit Trametinib berichtet. Anzeichen und Symptome einer Rhabdomyolyse erfordern eine geeignete klinische Abklärung und eine Behandlung wie indiziert. Weitere Informationen siehe Fachinformation von Trametinib Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen.

Pankreatitis

Über Pankreatitis wurde bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten, die in klinischen Studien mit Dabrafenib in Kombination mit Trametinib behandelt wurden, berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Ungeklärte Bauchschmerzen sollten umgehend untersucht werden, einschließlich einer Bestimmung der Serum-Amylase und Lipase. Bei einer Wiederaufnahme der Behandlung nach einer Pankreatitis-Episode sollten die Patienten engmaschig überwacht werden.

Tiefe Venenthrombose (*deep vein thrombosis*, DVT)/Lungenembolie (*pulmonary embolism*, PE)

Eine Lungenembolie oder eine tiefe Venenthrombose können auftreten. Wenn Patienten Symptome einer Lungenembolie oder einer tiefen Venenthrombose, wie Kurzatmigkeit, Brustschmerzen oder Schwellungen der Arme oder Beine, entwickeln, müssen sie unverzüglich medizinische Hilfe einholen. Die Behandlung muss bei lebensbedrohlichen Lungenembolien dauerhaft abgesetzt werden.

Gastrointestinale Störungen

Bei pädiatrischen Patienten, die Dabrafenib in Kombination mit Trametinib erhielten, wurde über Kolitis und Enterokolitis berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Es wurde bei erwachsenen Patienten, die Dabrafenib in Kombination mit Trametinib einnahmen, über Kolitis und gastrointestinale Perforation, auch mit tödlichem Ausgang, berichtet. Weitere Informationen siehe Fachinformation von Trametinib Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen.

Sarkoidose

Es wurde bei erwachsenen Patienten, die mit Dabrafenib in Kombination mit Trametinib behandelt wurden, über Fälle von Sarkoidose berichtet. Betroffen waren vor allem Haut, Lungen, Augen und Lymphknoten. In den meisten Fällen wurde die Behandlung mit Dabrafenib und Trametinib fortgesetzt. Wird die Diagnose Sarkoidose gestellt, sollte eine entsprechende Behandlung in Erwägung gezogen werden.

Frauen im gebärfähigen Alter/Fertilität bei Männern

Bei Frauen im gebärfähigen Alter sollte vor Beginn der Behandlung eine angemessene Beratung über zuverlässige Methoden der Empfängnisverhütung erfolgen. Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Therapie und für 2 Wochen nach dem Absetzen von Dabrafenib sowie für 16 Wochen nach Beendigung der Behandlung mit Trametinib eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Männliche Patienten, die Dabrafenib in Kombination mit Trametinib einnehmen, sollten über das potenzielle Risiko einer beeinträchtigten Spermatogenese, die irreversibel sein kann, informiert werden (siehe Abschnitt 4.6).

Hämophagozytische Lymphohistiozytose

Nach der Markteinführung wurde bei erwachsenen Patienten, die mit Dabrafenib in Kombination mit Trametinib behandelt wurden, hämophagozytische Lymphohistiozytose (HLH) beobachtet. Vorsicht ist geboten, wenn Dabrafenib in Kombination mit Trametinib gegeben wird. Wenn HLH bestätigt wird, sollte die Gabe von Dabrafenib und Trametinib abgebrochen und die Behandlung von HLH eingeleitet werden.

Tumorlyse-Syndrom (TLS)

Das Auftreten eines TLS, welches potenziell tödlich verlaufen kann, wurde mit der Verwendung von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib in Verbindung gebracht (siehe Abschnitt 4.8). Zu den Risikofaktoren für TLS gehören eine hohe Tumorlast, eine bereits bestehende chronische Niereninsuffizienz, Oligurie, Dehydratation, Hypotonie und saurer Urin. Patienten mit Risikofaktoren für TLS sollten engmaschig überwacht werden und eine prophylaktische Flüssigkeitszufuhr sollte erwogen werden. Das TLS sollte je nach klinischer Indikation umgehend behandelt werden.

Wirkungen anderer Arzneimittel auf Dabrafenib

Dabrafenib ist ein Substrat von CYP2C8 und CYP3A4. Wenn möglich sollten starke Induktoren dieser Enzyme vermieden werden, da diese Mittel die Wirksamkeit von Dabrafenib verringern können (siehe Abschnitt 4.5).

Wirkungen von Dabrafenib auf andere Arzneimittel

Dabrafenib ist ein Induktor von Arzneimittel-abbauenden Enzymen und kann zu einem Wirkungsverlust von vielen häufig angewandten Arzneimitteln (siehe Beispiele im Abschnitt 4.5) führen. Eine Medikationsanalyse (*Drug Utilisation Review*, DUR) vor Beginn der Behandlung mit Dabrafenib ist daher unerlässlich. Die gleichzeitige Anwendung von Dabrafenib mit Arzneimitteln, die sensitive Substrate von bestimmten metabolisierenden Enzymen oder Transportproteinen sind (siehe Abschnitt 4.5), sollte im Allgemeinen vermieden werden, wenn eine Überwachung auf Wirksamkeit und eine Dosisanpassung nicht möglich sind.

Die gleichzeitige Gabe von Dabrafenib mit Warfarin führt zu einer verringerten Warfarin-Exposition. Daher ist Vorsicht geboten und zusätzliche INR (*International Normalised Ratio*)-Kontrollen werden empfohlen, wenn Dabrafenib gleichzeitig mit Warfarin gegeben wird bzw. nach Absetzen von Dabrafenib (siehe Abschnitt 4.5).

Die gleichzeitige Gabe von Dabrafenib mit Digoxin kann zu einer verringerten Digoxin-Exposition führen. Daher ist Vorsicht geboten und zusätzliche Kontrollen werden empfohlen, wenn Digoxin (ein Transportprotein-Substrat) gleichzeitig mit Dabrafenib gegeben wird bzw. nach Absetzen von Dabrafenib (siehe Abschnitt 4.5).

Sonstige Bestandteile

Kalium

Dieses Arzneimittel enthält Kalium, jedoch weniger als 1 mmol (39 mg) Kalium pro Tageshöchstdosis, d. h., es ist nahezu „kaliumfrei“.

Benzylalkohol

Dieses Arzneimittel enthält < 0,00078 mg Benzylalkohol pro Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen.

Benzylalkohol kann allergische Reaktionen hervorrufen.

Patienten unter 3 Jahren sollten auf respiratorische Symptome beobachtet werden.

Patientinnen, die schwanger sind oder schwanger werden könnten, sollten auf das potenzielle Risiko für den Fötus durch den sonstigen Bestandteil Benzylalkohol hingewiesen werden, der sich mit der Zeit anreichern und eine metabolische Azidose verursachen kann.

Dabrafenib Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen sollten bei Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen vorsichtig angewendet werden, da sich Benzylalkohol mit der Zeit anreichern und eine metabolische Azidose verursachen kann.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Wirkungen anderer Arzneimittel auf Dabrafenib

Dabrafenib ist ein Substrat der metabolisierenden Enzyme CYP2C8 und CYP3A4, während die aktiven Metaboliten Hydroxy-Dabrafenib und Desmethyl-Dabrafenib CYP3A4-Substrate sind. Arzneimittel, die starke Inhibitoren oder Induktoren von CYP2C8 und CYP3A4 sind, können wahrscheinlich die Dabrafenib-Konzentration entsprechend erhöhen bzw. erniedrigen. Wenn möglich sollten alternative Arzneimittel während der Behandlung mit Dabrafenib in Erwägung gezogen werden. Vorsicht bei der Gabe von Dabrafenib ist geboten, wenn starke Inhibitoren (z. B. Ketoconazol, Gemfibrozil, Nefazodon, Clarithromycin, Ritonavir, Saquinavir, Telithromycin, Itraconazol, Voriconazol, Posaconazol, Atazanavir) zusammen mit Dabrafenib gegeben werden. Die gemeinsame Gabe von Dabrafenib zusammen mit starken Induktoren von CYP2C8 und CYP3A4 (z. B. Rifampicin, Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital oder Johanniskraut (*Hypericum perforatum*)) sollte vermieden werden.

Die Gabe von 400 mg Ketoconazol (einem CYP3A4-Inhibitor) einmal täglich mit 75 mg Dabrafenib zweimal täglich führte zu einem 71%igen Anstieg der Dabrafenib-AUC und einem 33%igen Anstieg der $C_{\max}$ von Dabrafenib im Vergleich zu einer alleinigen Gabe von Dabrafenib. Die gemeinsame Gabe führte zu Anstiegen der AUC von Hydroxy- und Desmethyl-Dabrafenib (Anstiege von 82 % beziehungsweise 68 %). Für Carboxy-Dabrafenib wurde eine Verringerung der AUC um 16 % festgestellt.

Die Gabe von 600 mg Gemfibrozil (einem CYP2C8-Inhibitor) zweimal täglich mit 75 mg Dabrafenib zweimal täglich führte zu einem 47%igen Anstieg der Dabrafenib-AUC, aber nicht zu einer Veränderung der $C_{\max}$ von Dabrafenib im Vergleich zu einer alleinigen Gabe von Dabrafenib. Gemfibrozil hatte keine klinisch relevante Wirkung auf die systemische Exposition der Dabrafenib-Metaboliten (≤ 13 %).

Die Anwendung von 600 mg Rifampicin (einem Induktor von CYP3A4/CYP2C8) einmal täglich mit 150 mg Dabrafenib zweimal täglich führte bei wiederholter Gabe zu einer Abnahme der $C_{\max}$ (27 %) und der AUC (34 %) von Dabrafenib. Für Hydroxy-Dabrafenib wurde keine relevante Änderung der AUC festgestellt. Für Carboxy-Dabrafenib gab es einen Anstieg der AUC von 73 % und für Desmethyl-Dabrafenib eine Verringerung der AUC von 30 %.

Die gemeinsame Anwendung wiederholter Dosen von 150 mg Dabrafenib zweimal täglich und 40 mg des pH-erhöhenden Wirkstoffs Rabeprazol einmal täglich führte zu einem 3%igen Anstieg der AUC und einer 12%igen Verringerung der $C_{\max}$ von Dabrafenib. Diese Veränderungen der AUC und $C_{\max}$ von Dabrafenib werden als nicht klinisch bedeutsam erachtet. Es wird nicht erwartet, dass Arzneimittel, die den pH-Wert des oberen Gastrointestinaltrakts (GIT) verändern (z. B. Protonenpumpeninhibitoren, H₂-Rezeptor-Antagonisten, Antazida), die Bioverfügbarkeit von Dabrafenib verringern.

Wirkungen von Dabrafenib auf andere Arzneimittel

Dabrafenib ist ein Enzyminduktor und erhöht die Synthese Arzneimittel-metabolisierender Enzyme, wie CYP3A4, die CYP2Cs und CYP2B6, sowie Transportproteine. Dies führt zu erniedrigten Plasmakonzentrationen vieler über diese Enzyme verstoffwechselter Arzneimittel und kann den Transport einiger Arzneimittel beeinflussen. Die Reduktion der Plasmakonzentrationen kann zum Verlust oder zu einer verringerten klinischen Wirkung dieser Arzneimittel führen. Es gibt auch ein Risiko einer verstärkten Bildung aktiver Metaboliten dieser Arzneimittel. Enzyme, die induziert werden können, umfassen CYP3A in Leber und Darm, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 und UGTs (Glucuronid-konjugierende Enzyme). Das Transportprotein P-gp kann ebenfalls induziert werden, wie auch andere Transportproteine wie z. B. MRP-2. Eine Induktion von OATP1B1/1B3 und BCRP ist anhand von Beobachtungen in einer klinischen Studie mit Rosuvastatin unwahrscheinlich.

In vitro erzeugte Dabrafenib dosisabhängige Anstiege von CYP2B6 und CYP3A4. In einer klinischen Wechselwirkungsstudie waren $C_{\max}$ und AUC von oral gegebenem Midazolam (einem CYP3A4-Substrat), zusammen mit Dabrafenib nach wiederholter Gabe um 47 % beziehungsweise um 65 % verringert.

Die Gabe von Dabrafenib mit Warfarin führte zu einer Verringerung der AUC von S- und R-Warfarin von 37 % beziehungsweise 33 % im Vergleich zur alleinigen Gabe von Warfarin. Die $C_{\max}$ von S- und R-Warfarin stieg um 18 % beziehungsweise 19 % an.

Wechselwirkungen sind mit vielen Arzneimitteln zu erwarten, die über Verstoffwechselung oder mittels aktiven Transports eliminiert werden. Falls deren therapeutische Wirkung von großer Bedeutung für den Patienten ist und Dosisanpassungen nicht einfach auf Basis der Überwachung der Wirksamkeit oder von Plasmakonzentrationen durchgeführt werden können, sind diese Arzneimittel zu vermeiden oder nur mit Vorsicht anzuwenden. Es wird vermutet, dass das Risiko für eine Leberschädigung nach Gabe von Paracetamol bei Patienten höher ist, die gleichzeitig mit Enzyminduktoren behandelt werden.

Die Zahl der von möglichen Wechselwirkungen betroffenen Arzneimittel wird als hoch eingeschätzt, obwohl die Größenordnung der Wechselwirkungen variieren kann. Gruppen von möglicherweise betroffenen Arzneimitteln beinhalten, sind aber nicht beschränkt auf:

- Analgetika (z. B. Fentanyl, Methadon)
- Antibiotika (z. B. Clarithromycin, Doxycyclin)
- Antineoplastische Arzneimittel (z. B. Cabazitaxel)
- Antikoagulanzen (z. B. Acenocoumarol, Warfarin, siehe Abschnitt 4.4)
- Antiepileptika (z. B. Carbamazepin, Phenytoin, Primidon, Valproinsäure)
- Antipsychotika (z. B. Haloperidol)
- Kalziumkanalblocker (z. B. Diltiazem, Felodipin, Nicardipin, Nifedipin, Verapamil)
- Herzglykoside (z. B. Digoxin, siehe Abschnitt 4.4)
- Kortikosteroide (z. B. Dexamethason, Methylprednisolon)

- Antivirale Mittel gegen HIV (z. B. Amprenavir, Atazanavir, Darunavir, Delavirdin, Efavirenz, Fosamprenavir, Indinavir, Lopinavir, Nelfinavir, Saquinavir, Tipranavir)
- Hormonelle Kontrazeptiva (siehe Abschnitt 4.6)
- Hypnotika (z. B. Diazepam, Midazolam, Zolpidem)
- Immunsuppressiva (z. B. Ciclosporin, Tacrolimus, Sirolimus)
- Statine, die über CYP3A4 verstoffwechselt werden (z. B. Atorvastatin, Simvastatin)

Der Eintritt der induzierenden Wirkung tritt wahrscheinlich nach 3 Tagen wiederholter Gabe von Dabrafenib auf. Nach Absetzen von Dabrafenib erfolgt die Kompensation der Induktion schrittweise, die Konzentrationen der sensitiven CYP3A4-, CYP2B6-, CYP2C8-, CYP2C9- und CYP2C19-Enzyme, der UDP-Glucuronosyltransferase (UGT) und der Transportsubstrate (z. B. P-gp oder MRP-2) können ansteigen, auch sollten die Patienten auf Toxizitäten hin überwacht und, falls erforderlich, die Dosis dieser Arzneimittel angepasst werden.

In vitro ist Dabrafenib ein CYP3A4-Inhibitor basierend auf mechanistischen Überlegungen. Daher kann eine vorübergehende CYP3A4-Inhibition während der ersten Tage der Behandlung beobachtet werden.

Wirkung von Dabrafenib auf Stoff-Transportsysteme

Dabrafenib ist *in vitro* ein Inhibitor der humanen Transport-Polypeptide für organische Anionen (OATP) 1B1 (OATP1B1), OATP1B3 und BCRP. Nach gemeinsamer Anwendung einer Einzeldosis Rosuvastatin (einem OATP1B1-, OATP1B3- und BCRP-Substrat) mit wiederholten Dosen Dabrafenib bei erwachsenen Patienten war $C_{\max}$ von Rosuvastatin auf das 2,6-Fache erhöht, während die AUC nur minimal verändert war (Anstieg um 7 %). Es ist unwahrscheinlich, dass der Anstieg der $C_{\max}$ von Rosuvastatin klinisch relevant ist.

Für Hinweise zu Arzneimittelwechselwirkungen mit Trametinib, siehe Abschnitte 4.4 und 4.5 der Fachinformation von Trametinib Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Verhütung bei Frauen

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während und für 2 Wochen nach Beendigung der Behandlung mit Dabrafenib und für 16 Wochen nach Beendigung der Behandlung mit Trametinib eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Dabrafenib kann die Wirksamkeit von oralen oder systemischen hormonellen Kontrazeptiva verringern, daher sollte eine andere zuverlässige Verhütungsmethode, wie eine Barrieremethode, angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5).

Schwangerschaft

Es liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Dabrafenib bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität und toxische Wirkungen auf die embryofötale Entwicklung einschließlich teratogener Wirkungen gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Dabrafenib darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, der mögliche Nutzen für die Mutter überwiegt das mögliche Risiko für den Fötus. Sollte die Patientin unter der Behandlung mit Dabrafenib schwanger werden, muss die Patientin über das potenzielle Risiko für den Fötus informiert werden. Zusätzliche Informationen zu Trametinib sind auch der Fachinformation von Trametinib Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen (Abschnitt 4.6) zu entnehmen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Dabrafenib in die Muttermilch übergeht. Ein Risiko für den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob die Behandlung mit Dabrafenib zu unterbrechen ist. Dabei soll sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden.

Fertilität

Bisher liegen keine Erfahrungen am Menschen mit Dabrafenib in Kombination mit Trametinib vor. Dabrafenib kann die männliche und weibliche Fertilität beeinträchtigen, da Wirkungen auf die männlichen und weiblichen Fortpflanzungsorgane im Tierversuch beobachtet wurden (siehe Abschnitt 5.3). Männliche Patienten, die Dabrafenib in Kombination mit Trametinib einnehmen, sollten über das mögliche Risiko einer beeinträchtigten Spermatogenese, die irreversibel sein kann, informiert werden. Zusätzliche Informationen sind der Fachinformation von Trametinib Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen zu entnehmen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Dabrafenib hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Der klinische Zustand des Patienten und das Nebenwirkungsprofil von Dabrafenib sollten bei der Beurteilung der Fähigkeit des Patienten, Tätigkeiten zu verrichten, die Urteilsvermögen, motorische oder kognitive Fertigkeiten erfordern, in Betracht gezogen werden. Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass das mögliche Auftreten von Abgeschlagenheit, Schwindel und Augenproblemen diese Aktivitäten beeinträchtigen kann.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Nebenwirkungsprofils

In klinischen Studien mit pädiatrischen Patienten, die mit Dabrafenib in Kombination mit Trametinib behandelt wurden, waren die häufigsten Nebenwirkungen (mit einer Häufigkeit von $\geq 20\%$ berichtet): Pyrexie (70 %), Hautausschlag (49 %), Kopfschmerzen (47 %), Erbrechen (40 %), Fatigue (36 %), Hauttrockenheit (35 %), Diarrhoe (34 %), Blutung (34 %), Übelkeit (29 %), akneiforme Dermatitis (29 %), Abdominalschmerz (28 %), Neutropenie (26 %), Husten (24 %) und erhöhte Transaminasen (22 %). Bei den am häufigsten berichteten schwerwiegenden (Grad 3/4) Nebenwirkungen handelte es sich um: Neutropenie (15 %), Pyrexie (11 %), erhöhte Transaminasen (6 %) und Gewichtszunahme (5 %). Langzeitdaten zu Wachstum und Skelettreifung bei pädiatrischen Patienten sind derzeit begrenzt (siehe Abschnitt 5.3).

Das Sicherheitsprofil bei pädiatrischen Patienten stimmte weitgehend mit dem Sicherheitsprofil überein, das zuvor bei erwachsenen Patienten beobachtet wurde. Die folgenden zusätzlichen Nebenwirkungen wurden bisher nur bei erwachsenen Patienten berichtet, die mit Dabrafenib-Kapseln und Trametinib-Tabletten behandelt wurden: kutanes Plattenepithelkarzinom, seborrhoische Keratose, periphere Neuropathie (einschließlich sensorische und motorische Neuropathie), Lymphödem, Mundtrockenheit, aktinische Keratose, Nierenversagen, Potenzierung von Strahlenschäden (häufig), Melanom, Akrochordon, Sarkoidose, Chorioretinopathie, Pneumonitis, akutes Nierenversagen, Nephritis, Herzinsuffizienz, linksventrikuläre Dysfunktion, interstitielle Lungenkrankheit, Rhabdomyolyse (gelegentlich), gastrointestinale Perforation, hämophagozytische Lymphohistiozytose (selten), Tumorlyse-Syndrom, Myokarditis, Stevens-Johnson-Syndrom, Arzneimittalexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen, Tattoo-assoziierte Hautreaktionen (Häufigkeit nicht bekannt). Darüber hinaus wurden bei erwachsenen Patienten Fälle von biokulärer Panuveitis oder biokulärer Iridozyklitis, die auf das Vogt-Koyanagi-Harada-Syndrom hindeuten, berichtet.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Sicherheit von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib wurde in einem gepoolten Sicherheitsset von 171 pädiatrischen Patienten in zwei Studien bei Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positiven fortgeschrittenen soliden Tumoren untersucht. Bei Studienaufnahme waren vier (2,3 %) Patienten 1 bis < 2 Jahre alt, 39 (22,8 %) Patienten waren 2 bis < 6 Jahre alt, 54 (31,6 %) Patienten waren 6 bis < 12 Jahre alt und 74 (43,3 %) Patienten waren 12 bis < 18 Jahre alt. Die mittlere Behandlungsdauer betrug 2,3 Jahre.

Die Nebenwirkungen (Tabelle 4) sind nachfolgend nach MedDRA-Systemorganklasse aufgelistet und gemäß der folgenden Konvention nach der Häufigkeit geordnet: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), sehr selten ($< 1/10\,000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 4 Nebenwirkungen unter Dabrafenib in Kombination mit Trametinib

Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Sehr häufig	Paronychie, Nasopharyngitis* ¹
Häufig	Harnwegsinfektion, Zellulitis
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	
Sehr häufig	Hautpapillom
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Sehr häufig	Neutropenie* ² , Anämie, Leukopenie*
Häufig	Thrombozytopenie*
Erkrankungen des Immunsystems	
Häufig	Überempfindlichkeit
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Häufig	Dehydratation, verminderter Appetit
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig	Kopfschmerzen, Schwindel* ³
Augenerkrankungen	
Häufig	Verschwommenes Sehen, Sehstörung, Uveitis* ⁴
Gelegentlich	Netzhautablösung, periorbitales Ödem
Herzerkrankungen	
Häufig	Verringerte Auswurfraction, Bradykardie*
Gelegentlich	Atrioventrikulärer Block ⁵
Gefäßerkrankungen	
Sehr häufig	Blutung* ⁶
Häufig	Hypertonie, Hypotonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Sehr häufig	Husten*
Häufig	Atemnot
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig	Bauchschmerzen*, Verstopfung, Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen
Häufig	Pankreatitis, Stomatitis
Gelegentlich	Kolitis*
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	
Sehr häufig	Akneiforme Dermatitis* ⁷ , trockene Haut* ⁸ , Juckreiz, Hautausschlag* ⁹ , Erythem
Häufig	Generalisierte exfoliative Dermatitis* ¹⁰ , Haarausfall, palmar-plantares Erythrodysästhesie-Syndrom, Follikulitis, Hautläsion, Pannikulitis, Hyperkeratose, Lichtempfindlichkeit* ¹¹
Gelegentlich	Akute febrile neutrophile Dermatose ¹² , Hautfissuren, nächtliches Schwitzen, Hyperhidrose

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	
Sehr häufig	Arthralgie, Schmerzen in einer Extremität
Häufig	Myalgie*, Muskelkrämpfe* ¹³
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Sehr häufig	Pyrexie*, Fatigue* ¹⁴ , Gewichtszunahme
Häufig	Schleimhautentzündung, Gesichtsoedem*, Schüttelfrost, peripheres Ödem, grippeartige Erkrankung
Untersuchungen	
Sehr häufig	Transaminasen erhöht* ¹⁵
Häufig	Hyponatriämie, Hypophosphatämie, Hyperglykämie, alkalische Phosphatase im Blut erhöht, Gammaglutamyltransferase erhöht, Kreatin-Phosphokinase im Blut erhöht
*Bezeichnet einen Gruppenbegriff aus zwei oder mehr bevorzugten Begriffen nach MedDRA, die als klinisch ähnlich angesehen wurden. ¹ Nasopharyngitis schließt Pharyngitis mit ein ² Neutropenie schließt Neutrophilenzahl vermindert und febrile Neutropenie mit ein ³ Schwindel schließt Vertigo mit ein ⁴ Uveitis schließt Iridozyklitis mit ein ⁵ Atrioventrikulärer Block schließt atrioventrikulären Block 1. Grades mit ein ⁶ Blutung schließt Epistaxis, Hämaturie, Kontusion, Hämatom, International Normalised Ratio erhöht, anale Blutung, Blutung an der Katheterstelle, zerebrale Blutung, Ekchymose, extradurales Hämatom, gastrointestinale Blutung, Hämatochezie, Petechien, Blutung nach einem Eingriff, rektale Blutung, Erythrozytenzahl vermindert, Blutung im oberen Gastrointestinaltrakt, Uterusblutung, starke Menstruationsblutung und Purpura mit ein ⁷ Akneiforme Dermatitis schließt Akne und pustulöse Akne mit ein ⁸ Trockene Haut schließt Xerose und Xerodermie mit ein ⁹ Hautausschlag schließt makulopapulösen Hautausschlag, pustulösen Hautausschlag, erythematösen Hautausschlag, papulösen Hautausschlag und makulösen Hautausschlag mit ein ¹⁰ Generalisierte exfoliative Dermatitis schließt Hautabschälung und exfoliative Dermatitis mit ein ¹¹ Lichtempfindlichkeit schließt Lichtempfindlichkeitsreaktion und Sonnenbrand mit ein ¹² Akute febrile neutrophile Dermatose ist eine Nebenwirkung, die auch bei der Monotherapie mit Dabrafenib (Tafinlar) beobachtet wurde ¹³ Muskelkrämpfe schließt Steifigkeit des Bewegungsapparats mit ein ¹⁴ Fatigue schließt Krankheitsgefühl und Asthenie mit ein ¹⁵ Transaminasen erhöht umfasst Aspartataminotransferase (AST) erhöht, Alaninaminotransferase (ALT) erhöht und Hypertransaminasämie	

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Gewichtszunahme

Eine Gewichtszunahme wurde nur in der pädiatrischen Population dokumentiert. Sie wurde als Nebenwirkung bei 16 % der pädiatrischen Patienten berichtet, darunter Fälle des Grads 3 bei 5 % der Patienten, mit einer Abbruchquote von 0,6 % der Patienten. Die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten der berichteten Gewichtszunahme bei pädiatrischen Patienten, die Dabrafenib in Kombination mit Trametinib erhielten, betrug 3,5 Monate. Eine Gewichtszunahme um ≥ 2 Perzentil-Kategorien des altersabhängigen BMI (*Body Mass Index*) gegenüber dem Ausgangswert wurde bei 36 % der Patienten beobachtet.

Blutung

Hämorrhagische Ereignisse wurden bei 34 % der pädiatrischen Patienten beobachtet, wobei bei 1,2 % der Patienten Ereignisse vom Grad 3 auftraten. Das häufigste hämorrhagische Ereignis (Epistaxis) wurde bei 18 % der pädiatrischen Patienten berichtet. Die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten eines hämorrhagischen Ereignisses bei pädiatrischen Patienten lag bei 2,6 Monaten. Hämorrhagische Ereignisse, einschließlich größerer hämorrhagischer Ereignisse und Blutungen mit tödlichem Ausgang, sind bei erwachsenen Patienten nach Einnahme von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib aufgetreten.

Das Blutungsrisiko kann bei gleichzeitiger Anwendung von Thrombozytenaggregationshemmern oder Antikoagulanzen erhöht sein. Wenn eine Blutung auftritt, sollten die Patienten wie klinisch angezeigt behandelt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Verringerung der linksventrikulären Auswurfraction (LVEF)/linksventrikuläre Dysfunktion

Über eine Verringerung der LVEF wurde bei 5,3 % der pädiatrischen Patienten berichtet; Ereignisse des Grads 3 traten bei < 1 % der Patienten auf. Die mediane Zeit bis zum erstmaligen Auftreten einer Verringerung der LVEF lag bei ungefähr einem Monat.

Patienten mit einer LVEF unterhalb des unteren Grenzwerts für den Normbereich der jeweiligen Einrichtung wurden nicht in die klinischen Studien mit Dabrafenib eingeschlossen. Dabrafenib in Kombination mit Trametinib sollte Patienten mit Umständen, die zu einer Beeinträchtigung der linksventrikulären Funktion führen können, mit Vorsicht gegeben werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4). Siehe die Fachinformation von Trametinib Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen (Abschnitt 4.4).

Pyrexie

In klinischen Studien mit Dabrafenib in Kombination mit Trametinib wurde über Fieber berichtet (siehe Abschnitt 4.4). Über Fieber wurde bei 70 % der pädiatrischen Patienten berichtet, wobei Ereignisse vom Grad 3 bei 11 % der Patienten auftraten. Bei erwachsenen Patienten war das erstmalige Auftreten von Fieber in ungefähr der Hälfte der Fälle innerhalb des ersten Behandlungsmonats zu beobachten, ungefähr ein Drittel der Patienten hatte 3 oder mehr Ereignisse. Bei 1 % der Patienten unter Dabrafenib-Monotherapie in der erwachsenen integrierten Sicherheitspopulation wurden schwerwiegende, nicht-infektiöse fiebrige Ereignisse identifiziert (definiert als Fieber, begleitet von schwerem Rigor, Dehydratation, niedrigem Blutdruck und/oder akuter Niereninsuffizienz prärenalen Ursprungs bei Patienten mit normalen Ausgangswerten für die Nierenfunktion). Diese schwerwiegenden nicht-infektiösen fiebrigen Ereignisse traten üblicherweise innerhalb des ersten Behandlungsmonats auf. Patienten mit schwerwiegenden nicht-infektiösen fiebrigen Ereignissen sprachen gut auf eine Therapieunterbrechung und/oder Dosisreduktion und unterstützende Maßnahmen an (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Hepatische Ereignisse

Über hepatische Nebenwirkungen wurde in klinischen Studien bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit Dabrafenib in Kombination mit Trametinib berichtet. In der pädiatrischen Sicherheitspopulation waren ALT- und AST-Erhöhung sehr häufig, d. h. es wurde bei 13 % bzw. 16 % der Patienten darüber berichtet (siehe Abschnitt 4.4). Weitere Informationen sind der Fachinformation von Trametinib Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen zu entnehmen.

Blutdruckveränderungen

Über Hypertonie wurde bei 2,3 % der pädiatrischen Patienten berichtet, wobei Ereignisse des Grads 3 bei 1,2 % der Patienten auftraten. Die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten einer Hypertonie bei pädiatrischen Patienten betrug 5,4 Monate.

Über eine Hypotonie wurde bei 4,1 % der pädiatrischen Patienten berichtet, wobei Ereignisse vom Grad ≥ 3 bei 2,3 % der Patienten auftraten. Die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten einer Hypotonie bei pädiatrischen Patienten lag bei 2,2 Monaten.

Die Blutdruckwerte sollten zu Beginn der Behandlung und während der Behandlung gemessen werden, gegebenenfalls unter entsprechender Kontrolle des Bluthochdrucks mittels Standardtherapie (siehe Abschnitt 4.4).

Arthralgien

Arthralgien wurden in der integrierten erwachsenen und pädiatrischen Sicherheitspopulation unter Behandlung mit Dabrafenib in Kombination mit Trametinib sehr häufig berichtet. In der pädiatrischen Sicherheitspopulation wurde über eine Arthralgie bei 13 % der Patienten berichtet, bei < 1 % der Patienten wies diese einen Schweregrad 3 auf. Arthralgien wurden bei 25 % der erwachsenen Patienten berichtet, wobei diese hauptsächlich vom Schweregrad 1 oder 2 waren; nur gelegentlich (< 1 %) wurde vom Grad 3 berichtet.

Hypophosphatämie

Über Hypophosphatämie wurde in der integrierten erwachsenen und pädiatrischen Sicherheitspopulation unter Behandlung mit Dabrafenib in Kombination mit Trametinib häufig berichtet: bei 4 % der erwachsenen beziehungsweise 5,8 % der pädiatrischen Patienten. Dabei ist zu beachten, dass Ereignisse vom Grad 3 bei 1 % der erwachsenen Patienten auftraten. Bei pädiatrischen Patienten traten lediglich Hypophosphatämien der Schweregrade 1 und 2 auf.

Pankreatitis

Über Pankreatitis wurde bei 1,2 % der pädiatrischen Patienten berichtet, bei < 1 % der Patienten mit einem Schweregrad 3. In klinischen Studien an erwachsenen Patienten kam es bei einem Patienten mit metastasiertem Melanom am ersten Tag der Verabreichung von Dabrafenib zu einem Pankreatitis-Ereignis, das nach erneuter Verabreichung einer reduzierten Dosis erneut auftrat. Ungeklärte Bauchschmerzen sollten umgehend untersucht werden, einschließlich einer Bestimmung der Serum-Amylase und Lipase. Bei einer Wiederaufnahme der Behandlung nach einer Episode von Pankreatitis sollten die Patienten engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Kutane maligne Erkrankungen

Bei Gabe von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib entwickelten 2 % der Patienten der erwachsenen integrierten Sicherheitspopulation ein cuSCC mit einer medianen Zeitdauer von 18 bis 31 Wochen bis zum Auftreten. Die mediane Zeit bis zur Diagnose des erstmals aufgetretenen cuSCC betrug 223 Tage (Spanne 56 bis 510 Tage). Alle erwachsenen Patienten, die ein cuSCC oder neues primäres Melanom entwickelten, konnten die Behandlung ohne Dosismodifikation fortsetzen (siehe Abschnitt 4.4).

Nicht-kutane maligne Erkrankungen

Die Aktivierung des MAP-Kinase-Signalübertragungsweges in Zellen vom BRAF-Wildtyp, die BRAF-Inhibitoren exponiert waren, kann zu einem erhöhten Risiko von nicht-kutanen malignen Erkrankungen, einschließlich solchen mit RAS-Mutationen führen (siehe Abschnitt 4.4). Über nicht-kutane maligne Erkrankungen wurde bei < 1 % der Patienten in der erwachsenen integrierten Sicherheitspopulation unter Dabrafenib in Kombination mit Trametinib berichtet. Fälle von RAS-getriebenen Malignitäten sind unter Dabrafenib in Kombination mit Trametinib berichtet worden. Die Patienten sollten wie klinisch geboten überwacht werden.

Nierenversagen

Nierenversagen infolge mit Pyrexie verbundener prärenal Azotämie oder granulomatöser Nephritis traten bei erwachsenen Patienten gelegentlich auf, jedoch wurde Dabrafenib nicht bei Patienten mit Niereninsuffizienz (definiert als Kreatinin > 1,5 x des oberen Grenzwertes des Normbereichs [ULN]) untersucht. Bei dieser Patientenpopulation ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bei pädiatrischen Patienten, die in klinischen Studien Dabrafenib in Kombination mit Trametinib erhielten, wurden keine akuten Symptome einer Überdosierung berichtet. Es gibt keine spezifische Behandlung bei Überdosierung. Bei Überdosierung sollte der Patient eine angemessene symptomatische Behandlung erhalten, falls erforderlich unter entsprechender Überwachung.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, Proteinkinase-Inhibitoren, BRAF-Serin-Threoninkinase-Inhibitoren, ATC-Code: L01EC02

Wirkmechanismus

Dabrafenib ist ein Inhibitor der RAF-Kinasen. Onkogene Mutationen im BRAF-Gen führen zur konstitutiven Aktivierung des RAS/RAF/MEK/ERK-Signalübertragungswegs. V600E ist die am häufigsten beobachtete BRAF-Mutation, die bei 19 % der pädiatrischen LGG bzw. ungefähr 5 % der pädiatrischen HGG identifiziert wurde.

Kombination mit Trametinib

Trametinib ist ein reversibler, hochselektiver allosterischer Inhibitor der Aktivierung der mitogen aktivierten, über extrazelluläre Signale regulierten Kinasen 1 (MEK1) und 2 (MEK2) sowie deren Kinaseaktivität. MEK-Proteine sind Bestandteile des mit extrazellulären Signalen verbundenen Kinase-Signalübertragungswegs (ERK). Bei Krebserkrankungen beim Menschen ist dieser Signalweg häufig durch mutierte Formen von BRAF aktiviert, wodurch MEK aktiviert wird. Trametinib inhibiert die Aktivierung von MEK durch BRAF und inhibiert die Kinaseaktivität von MEK.

Damit hemmen Trametinib und Dabrafenib zwei Kinasen dieses Signalübertragungsweges, MEK und RAF; die Kombination ermöglicht somit eine gleichzeitige Inhibierung dieses Signalübertragungsweges. An Krebs-Zelllinien mit der BRAF-V600-Mutation hat die Kombination von Trametinib mit Dabrafenib *in vitro* eine Anti-Tumor-Wirkung gezeigt und verlängert *in vivo* die Zeit bis zum Auftreten von Resistenzen bei Xenografts mit der BRAF-V600-Mutation.

Pharmakodynamische Wirkungen

Präklinische Daten aus biochemischen Versuchen haben gezeigt, dass Dabrafenib ein Inhibitor der BRAF-Kinase mit aktivierenden Mutationen im Codon 600 ist (Tabelle 5).

Tabelle 5 Kinaseinhibitorische Aktivität von Dabrafenib gegen verschiedene RAF-Kinasen

Kinase	Inhibitorische Konzentration 50 (nM)
BRAF-V600E	0,65
BRAF-WT	3,2
CRAF-WT	5,0

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Kinder und Jugendliche

Die klinische Wirksamkeit und Sicherheit der Kombinationstherapie mit Dabrafenib und Trametinib bei pädiatrischen Patienten im Alter von 1 bis < 18 Jahren mit BRAF-V600-Mutation-positivem Gliom wurden in einer multizentrischen, offenen, klinischen Phase-II-Studie untersucht (EudraCT 2015-004015-20). Patienten mit einem niedriggradig malignen Gliom (WHO 2016 Grade 1 und 2), die eine erste systemische Therapie benötigten, wurden per Randomisierung im Verhältnis 2:1 einer Therapie mit Dabrafenib plus Trametinib oder Carboplatin plus Vincristin zugeteilt, und Patienten mit einem rezidierten oder refraktären hochgradig malignen Gliom (WHO 2016 Grade 3 und 4) wurden in eine Einzelarmkohorte mit Dabrafenib plus Trametinib aufgenommen.

Der BRAF-Mutationsstatus wurde vor Studieneinschluss durch einen lokalen Test oder, wenn kein lokaler Test verfügbar war, durch einen Echtzeit-PCR-Test (Polymerase-Kettenreaktion) im Zentrallabor ermittelt. Darüber hinaus wurden vom Zentrallabor retrospektive Tests an verfügbaren Tumorproben durchgeführt, um die BRAF-V600E-Mutation zu bestätigen.

Die Dosierung von Dabrafenib und Trametinib in der klinischen Studie war alters- und gewichtsabhängig. Dabrafenib wurde oral in einer Dosierung von 2,625 mg/kg zweimal täglich in der Altersgruppe < 12 Jahre und in einer Dosierung von 2,25 mg/kg zweimal täglich in der Altersgruppe 12 Jahre und älter verabreicht. Trametinib wurde oral in einer Dosierung von 0,032 mg/kg einmal täglich in der Altersgruppe < 6 Jahre und in einer Dosierung von 0,025 mg/kg einmal täglich in der Altersgruppe 6 Jahre und älter verabreicht. Die Dabrafenib-Dosen waren auf 150 mg zweimal täglich und die Trametinib-Dosen auf 2 mg einmal täglich begrenzt. Carboplatin und Vincristin wurden auf Grundlage des Alters und der Körperoberfläche in einer Dosierung von 175 mg/m² bzw. 1,5 mg/m² als wöchentliche Infusion verabreicht. Carboplatin und Vincristin wurden in einem 10-wöchigen Induktionszyklus verabreicht, gefolgt von acht 6-wöchigen Erhaltungstherapiezyklen.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt in beiden Kohorten war die Gesamtansprechrate (*overall response rate*, ORR, Summe des bestätigten kompletten Ansprechens [*Complete response/CR*] und partiellen Ansprechens [*Partial response/PR*]), ermittelt durch unabhängige Auswertung auf Grundlage der RANO-Kriterien (2017) für die LGG-Kohorte und der RANO-Kriterien (2010) für die HGG-Kohorte. Die primäre Analyse wurde durchgeführt, nachdem alle Patienten in beiden Kohorten mindestens 32 Behandlungswochen abgeschlossen hatten. Die finale Analyse wurde 2 Jahre nach Beendigung des Studieneinschlusses in beiden Kohorten durchgeführt.

BRAF-Mutation-positives pädiatrisches niedriggradig malignes Gliom (WHO Grade 1 und 2)

In der Kohorte der Patienten mit niedriggradig malignem Gliom wurden 110 Patienten per Randomisierung einer Behandlung mit Dabrafenib plus Trametinib (n = 73) oder mit Carboplatin plus Vincristin (n = 37) zugeteilt. Das mediane Alter betrug 9,5 Jahre, wobei 34 Patienten (30,9 %) 12 Monate bis < 6 Jahre, 36 Patienten (32,7 %) 6 bis < 12 Jahre und 40 Patienten (36,4 %) 12 bis < 18 Jahre alt waren. 60 % waren weiblich. Die meisten Patienten (80 %) hatten bei Erstdiagnose ein Gliom des Grads 1. Die häufigsten Subtypen waren pilozytisches Astrozytom (30,9 %), Gangliogliom (27,3 %) und nicht anderweitig spezifiziertes LGG (*LGG not otherwise specified*, NOS) (18,2 %). Eine Metastasierung lag bei 9 Patienten vor (8,2 %). Bei 91 Patienten (82,7 %) wurde über einen vorangegangenen chirurgischen Eingriff berichtet, bei 28 dieser Patienten (25,5 %) handelte es sich beim letzten chirurgischen Eingriff um eine Resektion. Über eine Anwendung systemischer Kortikosteroide wurde bei 44 Patienten (41,5 %) berichtet.

Zum Zeitpunkt der primären Analyse war die ORR im Arm mit Dabrafenib plus Trametinib statistisch signifikant verbessert gegenüber der Gruppe mit Carboplatin plus Vincristin. Die anschließende hierarchische Testung zeigte außerdem eine statistisch signifikante Verbesserung des progressionsfreien Überlebens (*Progression-free survival*, PFS) gegenüber der Chemotherapie (Tabelle 6).

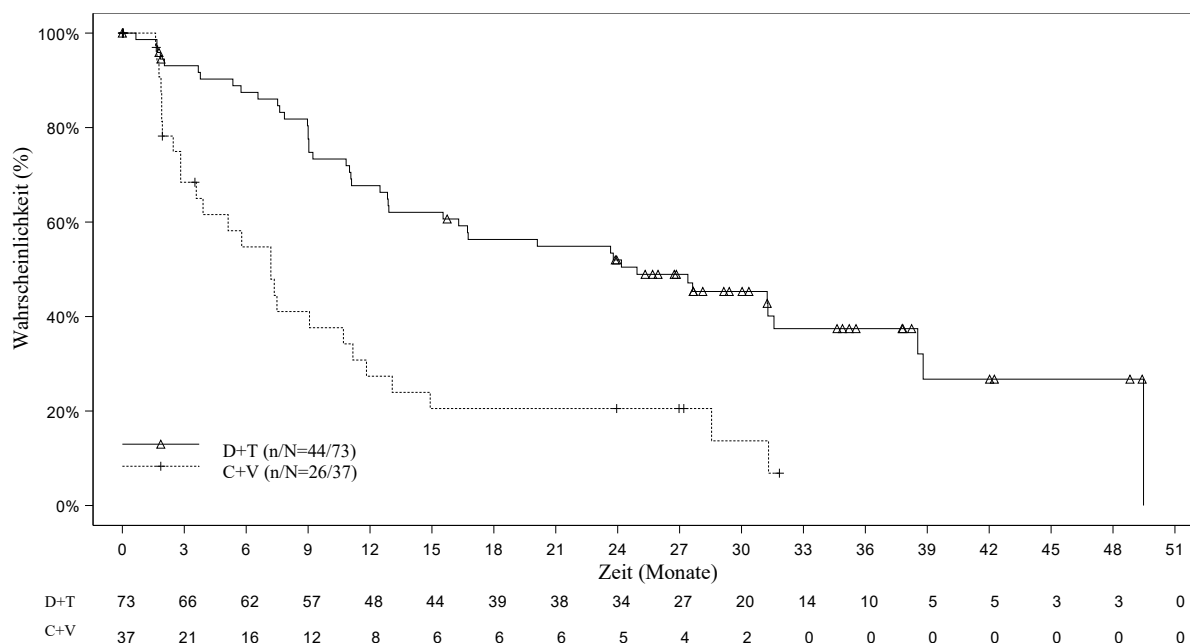
Zum Zeitpunkt der primären Analyse, die durchgeführt wurde, nachdem alle Patienten mindestens 32 Behandlungswochen abgeschlossen oder die Behandlung früher abgebrochen hatten, waren die Daten zum Gesamtüberleben (*Overall survival*, OS) noch unreif (im Carboplatin-plus-Vincristin-[C+V]-Arm wurde über einen Todesfall berichtet).

Tabelle 6 Ansprechen und progressionsfreies Überleben basierend auf unabhängigem Review in der pivotalen Studie G2201 (LGG-Kohorte, primäre Analyse)

	Dabrafenib + Trametinib (D+T) N = 73	Carboplatin + Vincristin (C+V) N = 37
Bestes Gesamtansprechen		
Komplettes Ansprechen (CR), n (%)	2 (2,7)	1 (2,7)
Partielles Ansprechen (PR), n (%)	32 (43,8)	3 (8,1)
Stabile Erkrankung (SD), n (%)	30 (41,1)	15 (40,5)
Progression (PD), n (%)	8 (11,0)	12 (32,4)
Unbekannt, n (%)	1 (1,4)	6 (16,2) ¹
Gesamtansprechrare		
ORR (CR+PR), (95%-KI)	46,6 % (34,8-58,6 %)	10,8 % (3,0-25,4 %)
Odds Ratio ² , p-Wert	7,19 (2,3-22,4), p < 0,001	
Risikounterschied	35,8 % (20,6-51,0)	
Progressionsfreies Überleben (PFS)		
Median (Monate), (95%-KI)	20,1 (12,8-NE)	7,4 (3,6-11,8)
Hazard Ratio (95%-KI), p-Wert	0,31 (0,17-0,55), p < 0,001	
NE=nicht einschätzbar		
¹ 4 Patienten, die C+V zugeteilt worden waren, brachen die Teilnahme vor der Behandlung ab.		
² Odds Ratio (D+T vs. C+V) und 95%-KI aus einer logistischen Regression mit Behandlung als einziger Kovariablen, d. h. es handelt sich um die Wahrscheinlichkeit, dass im D+T-Arm ein Ansprechen zu beobachten war, verglichen mit der Wahrscheinlichkeit, dass im C+V-Arm ein Ansprechen zu beobachten war. Odds Ratio > 1 zugunsten von D+T.		

Zum Zeitpunkt der finalen Analyse (mediane Dauer der Nachbeobachtung: 39,0 Monate) betrug die ORR, basierend auf unabhängigem Review, 54,8 % im D+T-Arm und 16,2% im C+V-Arm, mit einer Odds Ratio von 6,26. Die Analyse bestätigte auch eine Verbesserung des PFS gegenüber Chemotherapie, basierend auf unabhängigem Review mit einer geschätzten 64 %igen Risikoreduktion hinsichtlich Progression/Tod (Hazard Ratio 0,36). Das mediane PFS betrug 24,9 Monate im D+T-Arm und 7,2 Monate im C+V-Arm. Zum Zeitpunkt der finalen Analyse wurden in beiden Armen keine zusätzlichen Todesfälle berichtet.

Abbildung 1 Kaplan-Meier-Kurven für das progressionsfreie Überleben basierend auf unabhängigem Review in der pivotalen Studie G2201 (LGG-Kohorte, finale Analyse)



BRAF-Mutation-positives pädiatrisches hochgradig malignes Gliom (WHO Grade 3 und 4)

In der Einzelarmkohorte der Patienten mit hochgradig malignem Gliom wurden 41 Patienten mit einem rezidierten oder refraktären HGG eingeschlossen und mit Dabrafenib plus Trametinib behandelt. Das mediane Alter lag bei 13,0 Jahren, wobei 5 Patienten (12,2 %) 12 Monate bis < 6 Jahre, 10 Patienten (24,4 %) 6 bis < 12 Jahre und 26 Patienten (63,4 %) 12 bis < 18 Jahre alt waren. 56 % waren weiblich. Der histologische Grad bei Erstdiagnose entsprach Grad 4 bei 20 Patienten (48,8 %), Grad 3 bei 13 Patienten (31,7 %), Grad 2 bei 4 Patienten (9,8 %), Grad 1 bei 3 Patienten (7,3 %), und bei einem Patienten (2,4 %) lag der Grad nicht vor. Die häufigsten Subtypen waren Glioblastoma multiforme (31,7 %), anaplastisches pleomorphes Xanthoastrozytom (14,6 %), HGG NOS (9,8 %) und pleomorphes Xanthoastrozytom (9,8 %). Bei 40 Patienten (97,6 %) wurde über einen vorangegangenen chirurgischen Eingriff berichtet, wobei es sich bei 24 dieser Patienten (58,5 %) beim letzten chirurgischen Eingriff um eine Resektion handelte. 33 Patienten (80,5 %) hatten sich einer vorherigen antineoplastischen Chemotherapie unterzogen. Über eine vorherige Strahlentherapie wurde bei 37 Patienten (90,2 %) berichtet. 24 Patienten (58,5 %) erhielten während der Studienbehandlung eine systemische Kortikosteroid-Therapie.

Zum Zeitpunkt der finalen Analyse (mediane Dauer der Nachbeobachtung: 45,2 Monate) betrug die ORR basierend auf unabhängigem Review 56,1 % (23/41), (95%-KI: 39,7; 71,5): CR bei 14 Patienten (34,1 %) und PR bei 9 Patienten (22,0 %). Die mediane Dauer des Ansprechens (DoR) betrug 27,4 Monate (95%-KI: 9,2; NE).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Dabrafenib wurden hauptsächlich bei erwachsenen Patienten anhand der festen (Kapsel-)Formulierung ermittelt. Die Pharmakokinetik von Dabrafenib nach einmaliger oder wiederholter gewichtsabhängiger Verabreichung wurde auch bei 243 pädiatrischen Patienten untersucht. Die populationspharmakokinetische Analyse umfasste 61 Patienten im Alter von 1 bis < 6 Jahren, 77 Patienten im Alter von 6 bis < 12 Jahren und 105 Patienten im Alter von 12 bis < 18 Jahren. Die Clearance war mit der Clearance bei erwachsenen Patienten vergleichbar. Das Gewicht erwies sich als signifikante Kovariable für die Clearance von Dabrafenib. Das Alter war keine signifikante zusätzliche Kovariable. Die pharmakokinetische Dabrafenib-Exposition bei pädiatrischen Patienten in der empfohlenen gewichtsabhängigen Dosierung bewegte sich im Bereich der Exposition, die bei Erwachsenen beobachtet wurde.

Resorption

Die aus der Dabrafenib-Tablette hergestellte Suspension zum Einnehmen wurde mit einer medianen Zeit bis zur Spitzenkonzentration im Plasma von 1,5 Stunden nach Gabe rasch resorbiert. Die mittlere absolute orale Bioverfügbarkeit von Dabrafenib-Kapseln betrug 94,5 %. Bei der Suspension ist mit einer um 20 % geringeren Bioverfügbarkeit zu rechnen. Auf Grundlage der Daten bei erwachsenen Patienten, die die Kapsel-Formulierung erhielten, wurde eine Abnahme der Exposition nach wiederholter Gabe beobachtet, wahrscheinlich durch Induktion der eigenen Metabolisierung. Die mittlere Akkumulation anhand des AUC-Verhältnisses am Tag 18/Tag 1 betrug 0,73.

Die Dabrafenib-Exposition ($C_{\max}$ und AUC) steigt nach Einzelgabe von 12 mg bis 300 mg Dosis-proportional an, der Anstieg nach wiederholter zweimal täglicher Gabe ist allerdings geringer als Dosis-proportional.

In der pivotalen pädiatrischen Studie beliefen sich die geometrischen Mittelwerte (%VK) der $C_{\max}$ und AUC_{τ} im Steady State auf 1 330 ng/ml (93,5 %) bzw. 4 910 ng*h/ml (54,0 %) in der LGG-Kohorte und auf 1 520 ng/ml (65,9 %) bzw. 4 300 ng*h/ml (44,7 %) in der HGG-Kohorte.

Einfluss von Nahrung

Die Anwendung einer Einzeldosis von 150 mg der aus den Tabletten hergestellten Suspension mit einer fettarmen und kalorienarmen Mahlzeit reduzierte die Bioverfügbarkeit ($C_{\max}$ und AUC um 35 % bzw. 29 % reduziert) und verzögerte die Resorption von Dabrafenib im Vergleich zum Nüchternzustand in einer Studie an gesunden erwachsenen Probanden.

Verteilung

Dabrafenib bindet an menschliche Plasmaproteine und wird zu 99,7 % gebunden. Das Verteilungsvolumen im Steady State beträgt bei Erwachsenen nach Gabe einer intravenösen Mikrodosis 46 l.

Biotransformation

Die Verstoffwechselung von Dabrafenib verläuft primär über CYP2C8 und CYP3A4 unter Bildung von Hydroxy-Dabrafenib, das weiter zum Carboxy-Dabrafenib über CYP3A4 oxidiert wird. Carboxy-Dabrafenib kann zum Desmethyl-Dabrafenib über einen nicht-enzymatischen Prozess decarboxyliert werden. Carboxy-Dabrafenib wird sowohl über die Galle als auch über den Urin ausgeschieden. Desmethyl-Dabrafenib kann auch im Darm gebildet und rückresorbiert werden. Desmethyl-Dabrafenib wird durch CYP3A4 zu oxidativen Metaboliten verstoffwechselt. Die terminale Halbwertszeit von Hydroxy-Dabrafenib entspricht der der Muttersubstanz mit einer Halbwertszeit von 10 h, während die Carboxy- und Desmethyl-Metaboliten längere Halbwertszeiten (21 bis 22 Stunden) vorweisen. Bei pädiatrischen Patienten betrug das mittlere AUC-Verhältnis von Metabolit zur Muttersubstanz (%VK) nach wiederholter Verabreichung der Kapseln oder der aus den Tabletten hergestellten Suspension 0,64 (28 %), 15,6 (49 %) und 0,69 (62 %) für Hydroxy-, Carboxy- bzw. Desmethyl-Dabrafenib. Basierend auf der Exposition, der relativen Wirkstärke und den pharmakokinetischen Eigenschaften tragen sowohl Hydroxy- als auch Desmethyl-Dabrafenib wahrscheinlich zur klinischen Aktivität von Dabrafenib bei, dagegen entfaltet Carboxy-Dabrafenib wahrscheinlich keine signifikante Aktivität.

Elimination

Die terminale Halbwertszeit von Dabrafenib nach einer einzelnen intravenösen Mikrodosis beträgt bei erwachsenen Patienten 2,6 Stunden. Die terminale Halbwertszeit von Dabrafenib nach einer oralen Einzeldosis der Formulierung als Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen betrug in einer Studie mit erwachsenen gesunden Freiwilligen 11,5 Stunden (VK 67,7 %). Die scheinbare Clearance von Dabrafenib bei pädiatrischen Patienten (medianes Körpergewicht: 38,7 kg) lag bei 11,8 l/h (VK 49 %).

Nach einer oralen Dosis läuft der Haupteliminationsweg von Dabrafenib über die Metabolisierung via CYP3A4 und CYP2C8. Von Dabrafenib abstammendes Material wurde vorwiegend über den Stuhl ausgeschieden, wobei 71 % einer oralen Dosis im Stuhl wiedergefunden wurden; 23 % der Dosis wurde nur in Form von Metaboliten im Urin wiedergefunden.

Arzneimittelwechselwirkungen

Wirkungen anderer Arzneimittel auf Dabrafenib

Dabrafenib ist ein Substrat des humanen P-Glykoprotein (P-gp) und humanen BCRP *in vitro*. Diese Transportproteine haben jedoch nur minimalen Einfluss auf die orale Bioverfügbarkeit und Elimination von Dabrafenib und das Risiko für klinisch relevante Arzneimittelwechselwirkungen mit P-gp- oder BCRP-Inhibitoren ist gering. Weder für Dabrafenib noch für seine 3 Hauptmetabolite wurde eine Inhibition von P-gp *in vitro* nachgewiesen.

Wirkungen von Dabrafenib auf andere Arzneimittel

Obwohl Dabrafenib und seine Metabolite, Hydroxy-Dabrafenib, Carboxy-Dabrafenib and Desmethyl-Dabrafenib *in-vitro*-Inhibitoren der humanen Transporter für organische Anionen 1 (OAT1) und OAT3 sind, und Dabrafenib und sein Desmethyl-Metabolit *in-vitro*-Inhibitoren des organischen Kationentransporters 2 (OCT2) sind, ist das Risiko für Arzneimittelwechselwirkungen an diesen Transportern auf Basis der klinischen Exposition gegenüber Dabrafenib und seinen Metaboliten gering.

Besondere Patientengruppen

Leberfunktionsstörungen

Eine populationspharmakokinetische Analyse bei erwachsenen Patienten zeigte, dass leicht erhöhte Bilirubin- und/oder AST-Werte (basierend auf der Klassifikation des nationalen Krebsinstituts der USA [National Cancer Institute, NCI]) die orale Clearance von Dabrafenib nicht signifikant beeinflussten. Ferner hatte eine leichte Leberfunktionsstörung, definiert anhand von Bilirubin und AST, keinen signifikanten Einfluss auf die Plasma-Konzentrationen der Dabrafenib-Metaboliten. Es liegen keine Daten bei Patienten mit mäßigen bis schweren Leberfunktionsstörungen vor. Da die hepatische Verstoffwechselung und die Sekretion über die Galle die Hauptwege der Elimination von Dabrafenib und seinen Metaboliten darstellen, sollte die Gabe von Dabrafenib bei Patienten mit mäßigen bis schweren Leberfunktionsstörungen mit Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitt 4.2).

Nierenfunktionsstörungen

Eine populationspharmakokinetische Analyse bei erwachsenen Patienten deutet darauf hin, dass eine leichte Nierenfunktionsstörung keinen Einfluss auf die orale Clearance von Dabrafenib hat. Obwohl die Daten bei mäßiger Nierenfunktionsstörung begrenzt sind, so weisen sie doch auf keine klinisch relevante Auswirkung hin. Es liegen keine Daten bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen vor (siehe Abschnitt 4.2).

Ethnische Gruppen

Eine populationspharmakokinetische Auswertung bei erwachsenen Patienten zeigte keine signifikanten Unterschiede in der Pharmakokinetik von Dabrafenib zwischen Patienten asiatischer und kaukasischer Abstammung. Es liegen keine ausreichenden Daten vor, um einen potenziellen Einfluss anderer Ethnien auf die Pharmakokinetik von Dabrafenib einschätzen zu können.

Geschlecht

Auf Grundlage populationspharmakokinetischer Analysen bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten war die geschätzte Clearance von Dabrafenib bei weiblichen Patienten geringfügig niedriger, jedoch wurde der Unterschied nicht als klinisch relevant angesehen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Kanzerogenitätsstudien wurden mit Dabrafenib nicht durchgeführt. Dabrafenib war weder mutagen noch klastogen in Testsystemen *in vitro* in Bakterien und Säugerzellkulturen und *in vivo* an einem Mikrokern-Test an Nagern.

In kombinierten Studien zur weiblichen Fertilität, zur frühen embryonalen Entwicklung und zur embryo-fötalen Entwicklung an Ratten war die Zahl der Corpora lutea in den Ovarien trächtiger Ratten nach Gabe von 300 mg/kg/Tag (ungefähr das 3-Fache der humantherapeutischen Exposition auf Basis der AUC) reduziert, es waren aber keine Wirkungen auf den weiblichen Zyklus, die Kopulation oder auf die Fertilitätsindizes zu beobachten. Toxizitäten auf die Entwicklung wie Embryoletalität und Ventrikelseptum-Defekte sowie eine Abweichung der Form des Thymus wurden nach 300 mg/kg/Tag gesehen, und nach ≥ 20 mg/kg/Tag (ab dem 0,5-Fachen der klinischen Exposition beim Menschen auf Basis der AUC) zeigte sich eine verzögerte Skelettentwicklung und ein verringertes fötales Körpergewicht.

Es wurden keine Studien zur männlichen Fertilität mit Dabrafenib durchgeführt. Allerdings wurde in Studien mit wiederholter Gabe eine Degeneration/Depletion des Hodens bei Ratten und Hunden (ab dem 0,2-Fachen der klinischen Exposition beim Menschen auf Basis der AUC) gesehen. Veränderungen am Hoden waren bei Ratten und Hunden auch nach einer 4-wöchigen Erholungsperiode immer noch vorhanden (siehe Abschnitt 4.6).

Kardiovaskuläre Effekte, wie Degeneration/Nekrose der Koronararterien und/oder Hämorrhagien, Hypertrophie/Hämorrhagie der kardialen atrioventrikulären Klappen und atriale fibrovaskuläre Proliferation wurden bei Hunden (ab dem 2-Fachen der klinischen Exposition beim Menschen auf Basis der AUC) gesehen. Bei Mäusen wurden fokale arterielle/perivaskuläre Entzündungen in verschiedenen Geweben und bei Ratten eine erhöhte Inzidenz an hepatischer arterieller Degeneration und spontane Degeneration der Kardiomyozyten mit Entzündung (spontane Kardiomyopathie) beobachtet (ab dem 0,5-Fachen bei Ratten beziehungsweise dem 0,6-Fachen der humanen klinischen Exposition bei Mäusen). Hepatische Wirkungen, einschließlich hepatozellulärer Nekrose und Entzündung, wurden bei Mäusen beobachtet (ab dem 0,6-Fachen der klinischen Exposition beim Menschen). Eine bronchoalveoläre Entzündung der Lungen wurde bei einigen Hunden ab 20 mg/kg/Tag (ab dem ≥ 9 -Fachen der klinischen Exposition beim Menschen auf Basis der AUC) beobachtet, die mit einer flachen und/oder schwerfälligen Atmung assoziiert war.

Reversible hämatologische Effekte wurden bei Hunden und Ratten nach Gabe von Dabrafenib beobachtet. In Studien bis zu 13 Wochen wurden verringerte Retikulozyten- und Erythrozytenzahlen bei Hunden und Ratten beobachtet (ab dem ≥ 10 -Fachen bzw. dem 1,4-Fachen der klinischen Exposition beim Menschen).

In Studien an juvenilen Ratten wurden Effekte auf das Wachstum (verkürzte Röhrenknochen), Nierentoxizitäten (tubuläre Ablagerungen, erhöhte Inzidenz von kortikalen Zysten und tubulärer Basophilie sowie reversible Anstiege der Harnstoff- und/oder Kreatinin-Konzentrationen) und Toxizitäten am Hoden (Degeneration und tubuläre Dilatation) beobachtet (ab dem $\geq 0,2$ -Fachen der klinischen Exposition beim Menschen auf Basis der AUC).

Dabrafenib war phototoxisch *in vitro* in einem „Neutral-Red-Uptake“(NRU)-Test an 3T3-Mäusefibroblasten und *in vivo* bei Dosierungen ab 100 mg/kg (ab dem > 44 -Fachen der klinischen Exposition beim Menschen auf Basis der $C_{\max}$) in einer oralen Studie zur Phototoxizität bei Nacktmäusen.

Kombination mit Trametinib

In einer Studie an Hunden, in der Dabrafenib und Trametinib als Kombination über 4 Wochen gegeben wurden, wurden Anzeichen einer gastrointestinalen Toxizität und einer verringerten lymphatischen Thymus-Zellstruktur bei niedrigerer Exposition beobachtet als bei Hunden nach alleiniger Gabe von Trametinib. Ansonsten wurde ein ähnliches Toxizitätsprofil wie in vergleichbaren Monotherapie-Studien beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mannitol (E 421)
Mikrokristalline Cellulose (E 460)
Crospovidon (E 1202)
Hypromellose (E 464)
Acesulfam-Kalium (E 950)
Magnesiumstearat (E 470b)
Künstliches Beerenaroma (Maltodextrin, (2-Hydroxypropyl)dodecanoat [E 1520], künstliche Aromen, Triethylcitrat [E 1505], Benzylalkohol [E 1519])
Hochdisperses Siliciumdioxid (E 551)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

2 Jahre.

Aus den Tabletten hergestellte Suspension zum Einnehmen

Innerhalb von 30 Minuten nach der Zubereitung verwenden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Opake weiße Flasche aus Hochdruck-Polyethylen (HDPE) mit kindergesichertem Schraubverschluss aus Polypropylen und einem Silicagel-Trockenmittel.

Jede Flasche enthält 210 Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen und zwei 2-g-Trockenmittelbehälter. Die Patienten sollten angewiesen werden, die Trockenmittelbehälter in der Flasche zu belassen und diese nicht zu schlucken.

Die Packungen enthalten:

- 1 Flasche (210 Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen) und 2 Dosierbecher.
- 2 Flaschen (420 Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen) und 2 Dosierbecher.

Jeder Dosierbecher hat ein Volumen von 30 ml mit Graduierung in 5-ml-Schritten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Zubereitung der Suspension aus den Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

- Die verschriebene Dosis der Finlee Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen in den mit ungefähr 5 ml oder 10 ml stillem Trinkwasser gefüllten Dosierbecher (30 ml) geben.
- Die Menge an stillem Trinkwasser richtet sich nach der verschriebenen Anzahl der Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen. Für eine Dosis von 1 bis 4 Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen ungefähr 5 ml Wasser verwenden; für eine Dosis von 5 bis 15 Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen ungefähr 10 ml Wasser verwenden.
- Es kann 3 Minuten (oder länger) dauern, bis die Tabletten vollständig dispergiert sind.
- Den Inhalt mit dem Stiel eines Teelöffels aus Edelstahl vorsichtig umrühren und dann sofort verabreichen.
- Die Suspension nicht später als 30 Minuten nach der Zubereitung verabreichen (nachdem die Tabletten vollständig dispergiert sind). Wenn mehr als 30 Minuten vergangen sind, die Suspension nicht mehr verwenden.
- Nach Verabreichung der zubereiteten Suspension werden sich im Dosierbecher Tablettenreste befinden. Diese Reste können schwer zu erkennen sein. In den leeren Dosierbecher etwa 5 ml stilles Trinkwasser geben und mit dem Stiel des Teelöffels aus Edelstahl umrühren, um etwaige Restpartikel erneut zu dispergieren. Den gesamten Inhalt des Dosierbechers verabreichen.

Verabreichung mit einer Ernährungssonde oder einer Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen

- Sobald die Suspension zubereitet ist, die gesamte Suspension aus dem Dosierbecher in eine Spritze aufziehen, die sich für eine Ernährungssonde oder eine orale Verabreichung eignet.
- Bei Verabreichung über eine Ernährungssonde die Ernährungssonde vor der Anwendung mit stillem Trinkwasser spülen und die Suspension gemäß den Anweisungen des Herstellers in die Sonde einbringen. Anschließend die Ernährungssonde mit stillem Trinkwasser ausspülen.
- Bei oraler Verabreichung mit einer Applikationsspritze das Ende der Applikationsspritze so in den Mund einführen, dass die Spitze die Innenseite einer Wange berührt. Den Kolben langsam ganz hineindrücken, sodass die volle Dosis verabreicht wird.

Eine vollständige und bebilderte Gebrauchsanweisung befindet sich am Ende der Packungsbeilage.

Entsorgung

Der Dosierbecher kann nach dem ersten Gebrauch bis zu 4 Monate lang verwendet werden. Nach 4 Monaten kann der Dosierbecher im Haushaltsabfall entsorgt werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/23/1767/001-002

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

15. November 2023

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND

Name und Anschrift der Hersteller, die für die Chargenfreigabe verantwortlich sind

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

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova ulica 57
1000, Ljubljana
Slowenien

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

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Straße 10
90443 Nürnberg
Deutschland

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Finlee 10 mg Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen
Dabrafenib

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen enthält Dabrafenibmesilat, entsprechend 10 mg Dabrafenib.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Benzylalkohol. Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

1 Flasche mit 210 Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen + 2 Dosierbecher
420 (2 Flaschen mit 210) Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen +
2 Dosierbecher

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen
Tabletten vor dem Schlucken in Wasser dispergieren.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Enthält ein Trockenmittel, nicht entfernen oder schlucken.

8. VERFALLDATUM

verw. bis
Nach der Zubereitung innerhalb von 30 Minuten verwenden.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/23/1767/001	1 Flasche mit 210 Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen + 2 Dosierbecher
EU/1/23/1767/002	420 (2 Flaschen mit 210) Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen + 2 Dosierbecher

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Finlee 10 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

FLASCHENETIKETT

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Finlee 10 mg Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen
Dabrafenib

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen enthält Dabrafenibmesilat, entsprechend 10 mg Dabrafenib.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Benzylalkohol. Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

210 Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen
Tabletten vor dem Schlucken in Wasser dispergieren.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verw. bis
Nach der Zubereitung innerhalb von 30 Minuten verwenden.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Novartis Europharm Limited

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/23/1767/001

1 Flasche mit 210 Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum
Einnehmen + 2 Dosierbecher

EU/1/23/1767/002

420 (2 Flaschen mit 210) Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum
Einnehmen + 2 Dosierbecher

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT****17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE****18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Finlee 10 mg Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen Dabrafenib

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Ihr Kind mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnt, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an den Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihrem Kind persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Ihr Kind.
- Wenn Sie bei Ihrem Kind Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an den Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.
- Die Information in dieser Gebrauchsinformation ist für Sie oder für Ihr Kind bestimmt – in der Gebrauchsinformation steht jedoch nur „Ihr Kind“.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Finlee und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Gabe von Finlee beachten?
3. Wie ist Finlee zu verabreichen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Finlee aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Finlee und wofür wird es angewendet?

Finlee ist ein Arzneimittel, das den Wirkstoff Dabrafenib enthält.

Es wird in Kombination mit einem anderen Arzneimittel (Trametinib Lösung zum Einnehmen) bei Kindern im Alter von 1 Jahr und älter zur Behandlung eines als Gliom bezeichneten Typs von Hirntumoren angewendet.

Finlee kann angewendet werden bei Patienten mit:

- niedriggradig malignem Gliom
- hochgradig malignem Gliom, wenn der Patient bereits mindestens eine Strahlen- und/oder Chemotherapie erhalten hat.

Finlee wird verwendet, um Patienten zu behandeln, deren Gehirntumor eine besondere Mutation (Veränderung) im sogenannten BRAF-Gen hat. Diese Mutation verursacht, dass der Körper fehlerhafte Proteine herstellt, die in der Folge verursachen, dass der Tumor sich entwickelt. Der Arzt wird vor Beginn der Behandlung einen Test auf diese Mutation durchführen.

In Kombination mit Trametinib zielt Finlee auf diese fehlerhaften Proteine ab und verlangsamt oder stoppt die weitere Entwicklung des Tumors. **Lesen Sie auch die Gebrauchsinformation für Trametinib Lösung zum Einnehmen.**

2. Was sollten Sie vor der Gabe von Finlee beachten?

Finlee darf nicht verabreicht werden,

- **wenn Ihr Kind allergisch** gegen Dabrafenib oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels **ist**.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit dem Arzt, bevor Sie Finlee verabreichen. Der Arzt muss wissen, wenn Ihr Kind:

- **Augenbeschwerden** einschließlich einer Verstopfung der Vene, die aus dem Auge herausführt, (Netzhautvenenverschluss) oder eine Augenschwellung infolge einer Flüssigkeitsansammlung (Chorioretinopathie) hat.
- **Herzbeschwerden** wie Herzversagen (Herzinsuffizienz) oder Probleme mit dem Herzschlag hat.
- irgendwelche **Nierenprobleme** hat oder hatte.
- irgendwelche **Leberprobleme** hat oder hatte.
- irgendwelche **Lungen- oder Atemprobleme** hat oder hatte, einschließlich Atembeschwerden, die oft von trockenem Husten, Kurzatmigkeit und Ermüdung begleitet sind.
- irgendwelche **Magen-Darm-Probleme** wie Divertikulitis (entzündete Ausstülpungen im Dickdarm) oder Metastasen im Magen-Darm-Trakt hat oder hatte.

Bevor Ihr Kind mit der Einnahme von Finlee beginnt, während und nach der Behandlung, wird der Arzt Untersuchungen durchführen, um Komplikationen zu vermeiden.

Hautuntersuchung

Finlee kann Hautkrebs verursachen. Normalerweise bleiben solche Hautveränderungen örtlich begrenzt und können chirurgisch entfernt werden, und die Behandlung mit Finlee kann ohne Unterbrechung fortgesetzt werden. Der Arzt wird möglicherweise die Haut Ihres Kindes vor und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung untersuchen.

Überprüfen Sie während der Behandlung monatlich die Haut Ihres Kindes, und für 6 Monate, nachdem es die Einnahme dieses Arzneimittels beendet hat. **Informieren Sie** so schnell wie möglich **den Arzt**, wenn Sie irgendwelche Veränderungen an der Haut Ihres Kindes, wie eine neue Warze, wunde Haut oder eine rötliche Beule, die blutet oder nicht heilt, oder eine Veränderung der Größe oder Farbe eines Muttermals bemerken.

Tumorlyse-Syndrom

Wenn bei Ihrem Kind die folgenden Symptome auftreten, **informieren Sie sofort Ihren Arzt**, da dies ein lebensbedrohlicher Zustand sein kann: Übelkeit, Kurzatmigkeit, unregelmäßiger Herzschlag, Muskelkrämpfe, Krampfanfälle, Trübung des Urins, Abnahme der Urinausscheidung und Müdigkeit. Diese können durch eine Gruppe von Stoffwechselkomplikationen verursacht werden, die während der Krebsbehandlung auftreten können und durch die Abbauprodukte absterbender Krebszellen verursacht werden (Tumorlyse-Syndrom oder TLS) und zu Veränderungen der Nierenfunktion führen können (siehe auch Abschnitt 4).

Kinder im Alter von unter einem Jahr

Die Wirkungen von Finlee bei Kindern im Alter von unter einem Jahr sind nicht bekannt. Daher wird Finlee in dieser Altersgruppe nicht empfohlen.

Patienten im Alter von über 18 Jahren

Da zur Behandlung von Gliom-Patienten, die älter als 18 Jahre sind, nur begrenzte Informationen vorliegen, sollte die Fortsetzung der Behandlung im Erwachsenenalter vom Arzt beurteilt werden.

Einnahme von Finlee zusammen mit anderen Arzneimitteln

Vor Beginn der Behandlung informieren Sie den Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn Ihr Kind andere Arzneimittel einnimmt, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen hat oder beabsichtigt, andere Arzneimittel einzunehmen. Dies gilt auch, wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Einige Arzneimittel können möglicherweise die Wirkung von Finlee verändern, oder die Wahrscheinlichkeit, dass bei Ihrem Kind Nebenwirkungen auftreten, erhöhen. Finlee kann möglicherweise auch die Wirkung einiger Arzneimittel verändern. Dazu gehören:

- Hormone enthaltende Arzneimittel zur Empfängnisverhütung (Kontrazeptiva) wie die Pille, Injektionen oder Pflaster
- Arzneimittel zur Blutverdünnung wie Warfarin und Acenocoumarol
- Arzneimittel zur Behandlung der Herzerkrankungen wie Digoxin
- Arzneimittel zur Behandlung von Pilzinfektionen wie Itraconazol, Voriconazol und Posaconazol
- Arzneimittel zur Behandlung des Cushing-Syndroms wie Ketoconazol
- einige als Kalziumkanalblocker bezeichnete Arzneimittel, die zur Behandlung des Bluthochdrucks angewendet werden, wie Diltiazem, Felodipin, Nifedipin, Nifedipin oder Verapamil
- Arzneimittel, die zur Behandlung von Krebs angewendet werden, wie Cabazitaxel
- einige Arzneimittel, die zur Senkung von Fett (Lipiden) im Blut angewendet werden, wie Gemfibrozil
- einige Arzneimittel, die zur Behandlung psychiatrischer Erkrankungen angewendet werden, wie Haloperidol
- einige als Antibiotika bezeichnete Arzneimittel wie Clarithromycin, Doxycyclin und Telithromycin
- einige Arzneimittel, die zur Behandlung der Tuberkulose (TBC) angewendet werden, wie Rifampicin
- einige Arzneimittel, die zur Cholesterinsenkung angewendet werden, wie Atorvastatin und Simvastatin
- einige als Immunsuppressiva bezeichnete Arzneimittel wie Ciclosporin, Tacrolimus und Sirolimus
- einige sogenannte entzündliche Arzneimittel wie Dexamethason und Methylprednisolon
- einige Arzneimittel, die zur Behandlung der HIV-Infektion angewendet werden, wie Ritonavir, Amprenavir, Indinavir, Darunavir, Delavirdin, Efavirenz, Fosamprenavir, Lopinavir, Nelfinavir, Tipranavir, Saquinavir und Atazanavir
- einige Arzneimittel, die zur Förderung des Schlafes angewendet werden, wie Diazepam, Midazolam, Zolpidem
- einige Arzneimittel, die zur Schmerzlinderung angewendet werden, wie Fentanyl und Methadon
- Arzneimittel, die zur Behandlung von Krampfanfällen (Epilepsie) angewendet werden, wie Phenytoin, Phenobarbital, Primidon, Valproinsäure oder Carbamazepin
- als Antidepressiva bezeichnete Arzneimittel wie Nefazodon und das pflanzliche Arzneimittel Johanniskraut (*Hypericum perforatum*)

Informieren Sie den Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn Ihr Kind eines von diesen Arzneimitteln einnimmt (oder Sie sich nicht sicher sind). Der Arzt wird entscheiden, ob die Dosis anzupassen ist.

Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit

Schwangerschaft

- Wenn Ihr Kind schwanger ist oder wenn Sie vermuten, dass Ihr Kind schwanger sein könnte, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels den Arzt um Rat. Finlee kann möglicherweise das ungeborene Kind schädigen.
- Sollte Ihr Kind während der Behandlung mit diesem Arzneimittel schwanger werden, informieren Sie unverzüglich den Arzt.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Finlee in die Muttermilch übergeht. Wenn Ihr Kind stillt oder beabsichtigt zu stillen, müssen Sie den Arzt informieren. Sie, Ihr Kind und der Arzt müssen entscheiden, ob es Finlee einnimmt oder stillt.

Fruchtbarkeit

Finlee kann eine reduzierte Spermienzahl verursachen. Möglicherweise werden Normalwerte nach Beendigung der Behandlung mit Finlee nicht wieder erreicht.

Bei Einnahme von Finlee zusammen mit Trametinib Lösung zum Einnehmen: Trametinib kann die Fruchtbarkeit sowohl von Jungen und Männern als auch von Mädchen und Frauen beeinträchtigen.

Sprechen Sie vor dem Beginn der Behandlung mit Finlee mit dem Arzt über Möglichkeiten, die Chancen Ihres Kindes, in Zukunft Kinder zu bekommen, zu verbessern.

Empfängnisverhütung

- Wenn Ihr Kind schwanger werden könnte, muss es eine zuverlässige Verhütungsmethode (Kontrazeption) anwenden, während es Finlee in Kombination mit Trametinib Lösung zum Einnehmen einnimmt. Dies gilt für mindestens 16 Wochen nach der letzten Dosis von Finlee in Kombination mit Trametinib.
- Arzneimittel zur Empfängnisverhütung, die Hormone enthalten (wie die Pille, Injektionen oder Pflaster), wirken während der Einnahme von Finlee in Kombination mit Trametinib Lösung zum Einnehmen möglicherweise nicht richtig. Eine andere zuverlässige Methode zur Empfängnisverhütung muss angewendet werden, um das Risiko einer Schwangerschaft während der Einnahme dieser Kombination von Arzneimitteln zu vermeiden. Fragen Sie den Arzt oder das medizinische Fachpersonal um Rat.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Finlee kann Nebenwirkungen hervorrufen, die die Fähigkeit Ihres Kindes ein Kraftfahrzeug zu fahren, ein Fahrrad oder einen Roller zu führen, Maschinen zu bedienen oder andere Aktivitäten, die Wachsamkeit erfordern, auszuführen, beeinträchtigen können. Wenn Ihr Kind Probleme mit dem Sehvermögen hat, oder sich müde oder schwach fühlt, oder wenn es sich kraftlos fühlt, sollte es solche Aktivitäten vermeiden.

Beschreibungen dieser Wirkungen sind im Abschnitt 4 zu finden. Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage, damit Sie umfassend informiert sind.

Besprechen Sie sich mit dem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, wenn Sie sich diesbezüglich unsicher fühlen. Die Krankheit Ihres Kindes, die Symptome und die Behandlungssituation können seine Fähigkeit, solche Aktivitäten auszuführen, ebenfalls beeinflussen.

Finlee enthält Kalium

Dieses Arzneimittel enthält Kalium, jedoch weniger als 1 mmol (39 mg) Kalium pro Tageshöchstosis, d. h., es ist nahezu „kaliumfrei“.

Finlee enthält Benzylalkohol

Dieses Arzneimittel enthält < 0,00078 mg Benzylalkohol pro Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen.

Benzylalkohol kann allergische Reaktionen hervorrufen.

Wenn Ihr Kind schwanger ist oder stillt, fragen Sie den Arzt oder Apotheker um Rat, da sich im Körper Ihres Kindes große Mengen Benzylalkohol anreichern und Nebenwirkungen verursachen können (sogenannte „metabolische Azidose“).

Wenn Ihr Kind an einer Leber- oder Nierenerkrankung leidet, fragen Sie den Arzt oder Apotheker um Rat, da sich große Mengen Benzylalkohol im Körper Ihres Kindes anreichern und Nebenwirkungen verursachen können (sogenannte „metabolische Azidose“).

3. Wie ist Finlee zu verabreichen?

Geben Sie Ihrem Kind dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit dem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal. Fragen Sie beim Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Wie viel sollten Sie verabreichen

Der Arzt wird die richtige Dosis von Finlee auf Grundlage des Körpergewichts Ihres Kindes festlegen.

Der Arzt kann darüber entscheiden, ob Ihr Kind eine niedrigere Dosis einnehmen sollte, falls Nebenwirkungen auftreten.

Wie ist das Arzneimittel zu verabreichen

Bitte lesen Sie die Gebrauchsanweisung am Ende dieser Packungsbeilage. Darin wird beschrieben, wie die Lösung aus den Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen zubereitet und verabreicht wird.

- Verabreichen Sie **Finlee zweimal täglich**. Wenn Sie Finlee jeden Tag zur gleichen Zeit verabreichen, können Sie sich besser daran erinnern, wann das Arzneimittel zu verabreichen ist. Verabreichen Sie die einzelnen Finlee-Dosen im Abstand von etwa 12 Stunden. Trametinib Lösung zum Einnehmen wird nur einmal täglich eingenommen. Verabreichen Sie Trametinib Lösung zum Einnehmen **entweder** zusammen mit der morgendlichen **oder** zusammen mit der abendlichen Finlee-Dosis.
- Verabreichen Sie Finlee auf leeren Magen, mindestens eine Stunde vor oder zwei Stunden nach einer Mahlzeit. Dies bedeutet, dass:
 - Ihr Kind nach Einnahme von Finlee **mindestens 1 Stunde** warten muss, bevor es Nahrung zu sich nehmen kann.
 - Ihr Kind nach dem Essen **mindestens 2 Stunden** warten muss, bevor es Finlee einnehmen kann.
 - Sie nach Bedarf stillen und/oder Säuglingsnahrung geben können, falls nötig.

Wenn Sie eine größere Menge von Finlee verabreicht haben, als Sie sollten

Wenn Sie zu viel Finlee verabreicht haben, **setzen Sie sich mit dem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal in Verbindung, um Rat zu erhalten**. Wenn möglich, zeigen Sie ihnen die Finlee-Packung und diese Packungsbeilage.

Wenn Sie die Gabe von Finlee vergessen haben

Wenn die vergessene Einnahme weniger als 6 Stunden zurückliegt, verabreichen Sie die vergessene Dosis, sobald Sie sich daran erinnern.

Wenn die vergessene Einnahme 6 Stunden oder mehr als 6 Stunden zurückliegt, lassen Sie diese Dosis aus und verabreichen Sie die nächste Dosis zur üblichen Zeit. Dann fahren Sie mit der Gabe von Finlee zu den üblichen Zeiten wie gewohnt fort.

Verabreichen Sie nicht die doppelte Menge, wenn Sie die vorherige Gabe vergessen haben.

Wenn Ihr Kind nach der Einnahme von Finlee erbricht

Falls Ihr Kind nach der Einnahme von Finlee erbricht, verabreichen Sie bis zur nächsten geplanten Dosis keine zusätzliche Dosis.

Wenn Sie die Gabe von Finlee abbrechen

Verabreichen Sie Finlee so lange, wie der Arzt es empfiehlt. Setzen Sie es nicht ab, es sei denn, der Arzt hat Ihnen dazu geraten.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an den Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Beenden Sie die Gabe dieses Arzneimittels und gehen Sie mit Ihrem Kind unverzüglich zum Arzt, falls Ihr Kind irgendwelche der folgenden Symptome aufweist:

- Aushusten von Blut, Blut im Urin, Erbrechen mit Blut oder Erbrochenes, das wie „Kaffeesatz“ aussieht, rote oder schwarze Stühle, die wie Teer aussehen. Dies können Anzeichen für Blutungen sein.
- Fieber (Temperatur von 38 °C oder höher).
- Brustschmerzen oder Kurzatmigkeit, manchmal mit Fieber oder Husten. Dies können Anzeichen von Pneumonitis oder Entzündung der Lunge sein (interstitielle Lungenerkrankung).
- verschwommenes Sehen, Verlust des Sehvermögens oder sonstige Veränderungen des Sehens. Dies können Anzeichen einer Netzhautablösung sein.
- Rötung der Augen, Augenschmerzen, erhöhte Lichtempfindlichkeit. Dies können Anzeichen einer Uveitis sein.
- nicht abgeklärte Muskelschmerzen, Muskelkrämpfe oder Muskelschwäche, Dunkelfärbung des Urins. Dies können Anzeichen einer Rhabdomyolyse sein.
- starke Bauchschmerzen. Dies kann ein Anzeichen einer Pankreatitis sein.
- Fieber, geschwollene Lymphdrüsen, Blutergüsse oder Hautausschlag zur gleichen Zeit. Dies können Anzeichen für eine Erkrankung sein, bei der das Immunsystem zu viele infektionsbekämpfende Zellen produziert, die verschiedene Symptome hervorrufen können (hämophagozytische Lymphohistiozytose).
- Übelkeit, Kurzatmigkeit, unregelmäßiger Herzschlag, Muskelkrämpfe, Krampfanfälle, Trübung des Urins, Abnahme der Urinausscheidung und Müdigkeit. Diese können Anzeichen für einen Zustand sein, der auf einen schnellen Abbau von Krebszellen zurückzuführen ist und bei manchen Menschen tödlich sein kann (Tumorlyse-Syndrom oder TLS).
- rötliche Flecken am Rumpf, die kreisförmig oder schießscheibenartig sind, mit oder ohne zentraler Blasenbildung, Hautabschälung, Geschwüre an Mund, Rachen, Nase, Genitalien und Augen. Dies können Anzeichen schwerer Hautreaktionen sein, die lebensgefährlich sein können und denen Fieber und grippeähnliche Symptome vorangehen können (Stevens-Johnson-Syndrom); ausgedehnter Hautausschlag, Fieber und vergrößerte Lymphknoten (DRESS-Syndrom oder Arzneimittelüberempfindlichkeitssyndrom).

Weitere mögliche Nebenwirkungen

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Kopfschmerzen
- Schwindel
- Husten
- Durchfall, Übelkeit, Erbrechen, Verstopfung, Bauchschmerzen
- Hautbeschwerden wie Hautausschlag, Akne-artiger Hautausschlag, trockene oder juckende Haut, Hautrötung
- Warzenartige Wucherungen (Hautpapillom)
- Nagelbettentzündung
- Schmerzen in Armen, Beinen oder Gelenken
- Energiemangel oder Schwäche- oder Müdigkeitsgefühl
- Gewichtszunahme
- Infektionen der oberen Atemwege mit Symptomen wie Halsschmerzen und verstopfter Nase (Nasopharyngitis)
- Aus Blutuntersuchungen ersichtlicher Anstieg der Leberenzyme
- Verminderte Anzahl von weißen Blutkörperchen (Neutropenie, Leukopenie)
- Verminderte Anzahl von roten Blutkörperchen (Anämie)

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Häufiges Wasserlassen mit Schmerzen oder Gefühl des Brennens (Harnwegsinfektion)
- Wirkungen auf die Haut, darunter Infektion der Haut (Zellulitis), Entzündung der Haarfollikel in der Haut, entzündete schuppige Haut (generalisierte exfoliative Dermatitis), Verdickung der äußeren Hautschicht (Hyperkeratose)
- Verminderter Appetit
- Niedriger Blutdruck (Hypotonie)
- Hoher Blutdruck (Hypertonie)
- Kurzatmigkeit
- Wunde Stellen im Mund oder Mundgeschwüre, Entzündung der Schleimhaut
- Entzündung der Fettschicht unter der Haut (Pannikulitis)
- Ungewöhnlicher Haarausfall oder Ausdünnung des Haars
- Gerötete, schmerzende Hände und Füße (Hand-Fuß-Syndrom)
- Muskelkrämpfe
- Schüttelfrost
- Allergische Reaktion (Überempfindlichkeit)
- Austrocknung (Dehydrierung)
- Sehstörungen einschließlich Verschwommensehen
- Langsamerer Puls (Bradykardie)
- Müdigkeit, Unbehagen in der Brust, Benommenheit, Herzrasen (reduzierte Ejektionsfraktion)
- Schwellung des Gewebes (Ödem)
- Muskelschmerzen (Myalgie)
- Müdigkeit, Schüttelfrost, Halsschmerzen, Gelenk- oder Muskelschmerzen (grippeähnliche Erkrankung)
- Abnorme Kreatin-Phosphokinase-Werte; ein Enzym, das hauptsächlich in Herz, Gehirn und Skelettmuskeln vorkommt
- Erhöhter Blutzuckerspiegel
- Niedriger Natriumspiegel oder Phosphatspiegel im Blut
- Abnahme des Blutplättchen-Spiegels (Zellen, die dabei helfen, das Blut zu gerinnen)
- Erhöhte Sonnenempfindlichkeit der Haut

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Unregelmäßiger Herzschlag (atrioventrikulärer Block)
- Darmentzündung (Kolitis)
- Rissige Haut
- Nächtliches Schwitzen
- Übermäßiges Schwitzen
- Erhabene, schmerzhaft, rötliche bis purpurrote Hautflecken oder wunde Stellen, die hauptsächlich an Armen, Beinen, Gesicht und Hals auftreten und mit Fieber einhergehen (Anzeichen einer akuten febrilen neutrophilen Dermatose)

Zusätzlich zu den oben beschriebenen Nebenwirkungen wurden die folgenden Nebenwirkungen bislang nur bei erwachsenen Patienten beobachtet, könnten aber auch bei Kindern auftreten:

- Probleme mit den Nerven, die Schmerzen, Empfindungsstörungen oder Kribbeln in Händen und Füßen und/oder Muskelschwäche verursachen können (periphere Neuropathie)
- Mundtrockenheit
- Nierenversagen
- Gutartige Hauttumore (Acrochordon)
- Eine entzündliche Erkrankung, die vor allem Haut, Lunge, Augen und Lymphknoten betrifft (Sarkoidose)
- Nierenentzündung
- Magen- oder Darmdurchbruch (Perforation)
- Entzündung des Herzmuskels, die zu Atemnot, Fieber, Herzklopfen und Schmerzen im Brustraum führen kann
- Hautreaktionen, lokalisiert in Tätowierungen

- Verschlechterung der Nebenwirkungen der Strahlentherapie

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bei Ihrem Kind bemerken, wenden Sie sich an den Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Finlee aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Flaschenetikett und dem Umkarton nach „verw. bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Die Lösung muss innerhalb von höchstens 30 Minuten nach Auflösung der Tabletten verabreicht werden.

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie den Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Finlee enthält

- Der Wirkstoff ist: Dabrafenib. Jede Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen enthält Dabrafenibmesilat entsprechend 10 mg Dabrafenib.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Mannitol (E 421), mikrokristalline Cellulose (E 460), Crospovidon (E 1202), Hypromellose (E 464), Acesulfam-Kalium (E 950) (siehe Abschnitt 2), Magnesiumstearat (E 470b), künstliches Beerenroma (Maltodextrin, (2-Hydroxypropyl)dodecanoat [E 1520], künstliche Aromen, Triethylcitrat [E 1505], Benzylalkohol [E 1519] [siehe Abschnitt 2]) und hochdisperses Siliciumdioxid (E 551).

Wie Finlee aussieht und Inhalt der Packung

Finlee 10 mg Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen sind weiße bis leicht gelbliche, runde Tabletten, 6 mm mit der Prägung „D“ auf der einen und „NVR“ auf der anderen Seite.

Die Flaschen sind aus weißem Plastik und haben einen Schraubverschluss aus Plastik.

Die Flaschen enthalten zudem ein Silikagel-Trockenmittel in kleinen zylinderförmigen Behältern. Die Trockenmittel müssen in der Flasche verbleiben und dürfen nicht geschluckt werden.

Finlee 10 mg Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen sind in Packungen mit 1 oder 2 Flaschen (210 oder 420 Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen) und 2 Dosierbechern erhältlich.

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

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

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC

Verovškova ulica 57
1000, Ljubljana
Slowenien

Novartis Farmacéutica S.A.

Gran Via de les Corts Catalanes 764
08013 Barcelona
Spanien

Novartis Pharma GmbH

Sophie-Germain-Straße 10
90443 Nürnberg
Deutschland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

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

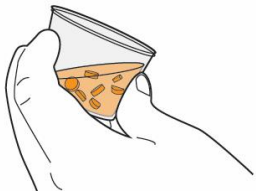
Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

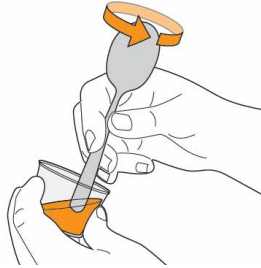
Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

GEBRAUCHSANWEISUNG

ABSCHNITT A ANWENDUNG MIT DEM DOSIERBECHER	
Bevor Sie Finlee verabreichen, müssen Sie die Tabletten in Wasser auflösen. Halten Sie sich an die folgenden Anweisungen, um die Tabletten in Wasser aufzulösen. Wenn die Finlee-Lösung mit Ihrer Haut in Berührung kommt, waschen Sie den Bereich gut mit Wasser und Seife. Wenn die Finlee-Lösung in Ihre Augen gelangt, spülen Sie die Augen mit kaltem Wasser gut aus. Im Falle von Verschütten, folgen Sie den Informationen im Abschnitt „REINIGUNG BEI VERSCHÜTTEN“.	
1 Waschen und trocknen Sie Ihre Hände vor der Anwendung von Finlee.	
2 Füllen Sie stilles Trinkwasser in den Dosierbecher: ○ etwa 5 ml für 1 bis 4 Tabletten ○ etwa 10 ml für 5 bis 15 Tabletten	
3 Öffnen Sie den kindergesicherten Verschluss, indem Sie die Verschlusskappe nach unten drücken und gegen den Uhrzeigersinn aufdrehen.	
4 Zählen Sie die verschriebene Anzahl an Tabletten in Ihrer Hand ab und geben Sie sie in den Dosierbecher. Die Flasche enthält 2 Plastikbehälter mit Silikagel-Trockenmittel, um die Tabletten trocken zu halten. Geben Sie diese Plastikbehälter zurück in die Flasche, falls sie herausfallen sollten. Werfen Sie diese Plastikbehälter nicht weg. Schließen Sie die Flasche mit der Verschlusskappe. Bewahren Sie die geschlossene Flasche im Umkarton und für Kinder unzugänglich auf.	

5 Halten Sie den Dosierbecher leicht geneigt und rühren Sie mit dem Stiel eines Teelöffels aus Edelstahl um, bis die Tabletten vollständig aufgelöst sind (dies kann 3 Minuten oder länger dauern). Die Lösung wird trüb-weiß sein, wenn sie fertig zubereitet ist. Die Lösung muss innerhalb von höchstens 30 Minuten nach Auflösung der Tabletten verabreicht werden.	
6 Sorgen Sie dafür, dass Ihr Kind die gesamte Lösung aus dem Dosierbecher trinkt.	
7 Füllen Sie etwa 5 ml stilles Trinkwasser in den leeren Dosierbecher und rühren Sie mit dem Stiel des Teelöffels aus Edelstahl um (es werden sich Tablettenrückstände im Dosierbecher befinden, die möglicherweise schlecht zu sehen sind).	
8 Sorgen Sie dafür, dass Ihr Kind die gesamte Lösung aus dem Dosierbecher trinkt.	
9 Falls 5 bis 15 Tabletten verschrieben wurden: wiederholen Sie die Schritte 7 bis 8.	
10 Für Anweisungen zur Reinigung, siehe „ABSCHNITT C“.	

ABSCHNITT B ANWENDUNG ÜBER EINE APPLIKATIONSSPRITZE FÜR ZUBEREITUNGEN ZUM EINNEHMEN ODER EINE ERNÄHRUNGSSONDE

Mindestgröße der Ernährungssonde:

Ihre Dosis	Mindestgröße
1 bis 3 Tabletten	10 Charrière
4 bis 15 Tabletten	12 Charrière

1 Lösen Sie die Tabletten entsprechend den Schritten 1 bis 5 in Abschnitt A auf und fahren Sie dann mit Schritt 2 in diesem Abschnitt fort.	
2 Ziehen Sie die gesamte Lösung aus dem Dosierbecher in eine Spritze auf, die sich für eine Ernährungssonde oder eine orale Verabreichung eignet.	
3a Bei Verabreichung mit einer Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen: Führen Sie das Ende der Applikationsspritze so in den Mund ein, dass die Spitze die Innenseite einer Wange berührt. Drücken Sie den Kolben langsam ganz hinein, um die volle Dosis zu verabreichen. WARNHINWEIS: Eine Verabreichung von Finlee in den Rachen oder ein zu schnelles Hineindrücken des Kolbens kann zum Erstickten führen.	
3b Verabreichung über eine Ernährungssonde: Bringen Sie die Lösung gemäß den Anweisungen des Herstellers der Ernährungssonde in die Sonde ein.	
4 Geben Sie etwa 5 ml stilles Trinkwasser in den leeren Dosierbecher und rühren Sie mit dem Stiel des Teelöffels aus Edelstahl um, um die Rückstände aufzulösen (es werden sich Tablettenrückstände im Becher befinden, die möglicherweise schlecht zu sehen sind).	
5 Ziehen Sie die gesamte Lösung aus dem Dosierbecher in eine Spritze auf, die sich für eine Ernährungssonde oder eine orale Verabreichung eignet.	
6 Spritzen Sie die Lösung in die Ernährungssonde oder in die Innenseite der Wange.	

7	
Wiederholen Sie die Schritte 4 bis 6 insgesamt 3-mal, um die volle Dosis zu verabreichen.	
8	
Für Hinweise zur Reinigung, siehe „ABSCHNITT C“.	

ABSCHNITT C REINIGUNG

Dosierbecher

- Spülen Sie den Dosierbecher unmittelbar nach der Verabreichung mit Wasser aus. Verwenden Sie kein heißes Wasser, weil sich dadurch der Dosierbecher verformen könnte.
- Schütteln Sie überschüssiges Wasser ab und trocknen Sie diesen dann mit sauberen Papiertüchern ab.
- Bewahren Sie den Dosierbecher immer getrennt von anderen Küchenutensilien auf, um eine Kontamination zu vermeiden.
- Wenn Ihre beiden Dosierbecher verschmutzt sind und nicht mehr allein mit Wasser gereinigt werden können, fragen Sie Ihren Apotheker nach einem neuen Dosierbecher.

Teelöffel

- Spülen Sie den Teelöffel mit warmem Wasser mit Spülmittel von Hand oder in einer Geschirrspülmaschine.

Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen

Falls verwendet, reinigen Sie die Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen wie folgt:

1. Füllen Sie ein Glas mit warmem Wasser mit Spülmittel.
2. Tauchen Sie die Applikationsspritze in das Glas mit warmem Wasser mit Spülmittel ein.
3. Ziehen Sie Wasser in die Applikationsspritze auf und leeren Sie sie wieder. Wiederholen Sie den Vorgang 4- bis 5-mal.
4. Ziehen Sie den Kolben aus dem Spritzenzylinder heraus.
5. Spülen Sie das Glas, den Kolben und den Spritzenzylinder unter warmem Leitungswasser ab.
6. Lassen Sie den Kolben und den Spritzenzylinder vor dem nächsten Gebrauch auf einer trockenen Oberfläche an der Luft trocknen.

Sie können den Dosierbecher für bis zu 4 Monate nach der ersten Anwendung verwenden. Nach 4 Monaten werfen Sie den Dosierbecher in den Haushaltsmüll.

REINIGUNG BEI VERSCHÜTTEN

Befolgen Sie diese Schritte, falls Sie etwas von der Finlee-Lösung verschütten:

1. Ziehen Sie Kunststoff-Handschuhe an.
2. Saugen Sie die Lösung mit saugfähigem Material vollständig auf, z. B. mit Papiertüchern, die mit einer Mischung aus Wasser und haushaltsüblichem Desinfektionsmittel getränkt sind.
3. Wiederholen Sie die Reinigung mit frischem, getränktem saugfähigem Material mindestens 3-mal, bis der Bereich sauber ist.
4. Trocknen Sie den Bereich mit Papiertüchern.
5. Geben Sie alle Einwegmaterialien, die zum Reinigen der verschütteten Lösung verwendet wurden, in einen verschließbaren Plastikbeutel.
6. Fragen Sie den Apotheker, wie der Plastikbeutel zu entsorgen ist.
7. Waschen Sie Ihre Hände gründlich mit Wasser und Seife.

ANHANG IV

WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN UND GRÜNDE FÜR DIE ÄNDERUNG DER BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) ist unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR für Dabrafenib zu den folgenden wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gelangt:

In Anbetracht der verfügbaren Daten über Radiation-Recall und Strahlensensibilisierung aus klinischen Studien, der Literatur, Spontanberichten, die in einigen Fällen einen engen zeitlichen Zusammenhang aufweisen, der Lokalisierung des Ereignisses innerhalb des bestrahlten Bereichs und angesichts eines plausiblen Wirkmechanismus hält der PRAC einen kausalen Zusammenhang zwischen Dabrafenib und der Potenzierung der Strahlentoxizität zumindest für möglich. Der PRAC kam zu dem Schluss, dass die Produktinformation von Produkten, die Dabrafenib enthalten, entsprechend geändert werden sollte.

Nach Prüfung der Empfehlung des PRAC stimmt der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) den Gesamtschlussfolgerungen und der Begründung der Empfehlung des PRAC zu.

Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen

Der CHMP ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Dabrafenib der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels Dabrafenib, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformation, unverändert ist.

Der CHMP empfiehlt, die Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen zu ändern.