

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Finlee 10 mg dispergeerbare tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke dispergeerbare tablet bevat dabrafenibmesilaat overeenkomend met 10 mg dabrafenib.

Hulpstof met bekend effect

Elke dispergeerbare tablet bevat <0,00078 mg benzylalcohol.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Dispergeerbare tablet.

Witte tot lichtgele, ronde, biconvexe tablet van 6 mm bedrukt met “D” aan de ene kant en “NVR” aan de andere kant.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Laaggradig glioom

Finlee in combinatie met trametinib is geïndiceerd voor de behandeling van kinderen van 1 jaar en ouder met laaggradig glioom (LGG) met een BRAF V600E-mutatie die systemische behandeling nodig hebben.

Hooggradig glioom

Finlee in combinatie met trametinib is geïndiceerd voor de behandeling van kinderen van 1 jaar en ouder met hooggradig glioom (HGG) met een BRAF V600E-mutatie die ten minste één eerdere bestraling en/of chemotherapie behandeling hebben gehad.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling met Finlee moet geïnitieerd worden door en plaatsvinden onder toezicht van een bevoegd arts die ervaren is in het gebruik van oncologische geneesmiddelen.

Voordat Finlee wordt gebruikt, moet de BRAF V600E-mutatie bij patiënten worden bevestigd met gebruik van een CE-gemarkeerd medisch hulpmiddel voor in-vitrodiagnostiek (IVD) met dit beoogde doel. Indien het CE-gemarkeerd IVD niet beschikbaar is, moet BRAF V600E worden bevestigd door middel van een alternatieve gevalideerde test.

Finlee wordt gebruikt in combinatie met trametinib poeder voor drank. Zie de samenvatting van de productkenmerken (SPC) voor de dosering van trametinib poeder voor drank.

Finlee mag niet worden vervangen door andere dabrafenib-formuleringen, omdat bio-equivalentie niet werd aangetoond (zie rubriek 5.2).

Dosering

De aanbevolen dosering van tweemaal daags Finlee wordt bepaald door het lichaamsgewicht (tabel 1).

Tabel 1 Doseringsschema naar lichaamsgewicht

Lichaamsgewicht*	Aanbevolen dosis (mg dabrafenib) tweemaal daags	Aanbevolen dosis (aantal 10 mg tabletten) tweemaal daags
8 tot 9 kg	20 mg	2
10 tot 13 kg	30 mg	3
14 tot 17 kg	40 mg	4
18 tot 21 kg	50 mg	5
22 tot 25 kg	60 mg	6
26 tot 29 kg	70 mg	7
30 tot 33 kg	80 mg	8
34 tot 37 kg	90 mg	9
38 tot 41 kg	100 mg	10
42 tot 45 kg	110 mg	11
46 tot 50 kg	130 mg	13
≥51 kg	150 mg	15
*Rond het lichaamsgewicht af tot de dichtstbijzijnde kg, indien nodig. De aanbevolen dosering voor patiënten met een lichaamsgewicht lager dan 8 kg is niet vastgesteld. Raadpleeg de trametinib poeder voor drank SPC, “Dosering” en “Wijze van toediening”, voor doseringsinstructies voor behandeling met trametinib bij gebruik in combinatie met Finlee.		

Duur van de behandeling

Behandeling met Finlee moet worden voortgezet tot ziekteprogressie of het optreden van onacceptabele toxiciteit. Er zijn beperkte gegevens voor patiënten ouder dan 18 jaar met glioom, daarom moet voortzetting van de behandeling tot in de volwassenheid gebaseerd worden op voordelen en risico's voor de individuele patiënt, zoals beoordeeld door de arts.

Gemiste of vertraagde doses

Als een dosis van Finlee wordt gemist, moet deze alleen worden genomen als het meer dan 6 uur duurt tot de volgende geplande dosis. Als braken optreedt na het innemen van Finlee, mag geen extra dosis worden toegediend en moet de volgende dosis op het volgende geplande tijdstip worden ingenomen.

Dosisaanpassing

Voor het behandelen van bijwerkingen kan het nodig zijn de dosis te verlagen, de behandeling te onderbreken of de behandeling te staken (zie tabel 2 en 3).

Als behandelingsgerelateerde toxiciteit optreedt, dan moet de dosis van zowel dabrafenib als trametinib gelijktijdig worden verlaagd of moet de behandeling worden onderbroken of stopgezet. Uitzonderingen waarbij dosisaanpassingen alleen noodzakelijk zijn voor een van de twee behandelingen staan hieronder beschreven voor uveïtis, RAS-mutatie-positieve niet-cutane maligniteiten (primair gerelateerd aan dabrafenib), verlaagde linkerventrieklejectiefractie (LVEF), retinale vene-occlusie (RVO), loslating van retinaal pigmentepitheel (RPED) en interstitiële longziekte/pneumonitis (primair gerelateerd aan trametinib).

Aanpassingen van de dosis of onderbrekingen van de toediening worden niet aanbevolen bij de bijwerkingen van cutane maligniteiten (zie rubriek 4.4).

Tabel 2 Aanpassing van het toedieningsschema op basis van de ernstgraad van iedere bijwerking (met uitzondering van pyrexie)

Graad (CTCAE)*	Aanbevolen aanpassingen van het toedieningsschema van dabrafenib
Graad 1 of graad 2 (draaglijk)	Zet behandeling voort en controleer zoals klinisch geïndiceerd.
Graad 2 (ondraaglijk) of graad 3	Onderbreek de behandeling tot verbetering van de toxiciteit naar graad 0 tot 1 en verlaag met één dosisniveau wanneer u de behandeling hervat. Raadpleeg tabel 3 voor richtlijnen voor het dosisniveau.
Graad 4	Staak de behandeling definitief, of onderbreek de behandeling tot verbetering naar graad 0 tot 1 en verlaag met één dosisniveau wanneer u de behandeling hervat. Raadpleeg tabel 3 voor richtlijnen voor het dosisniveau.

* De hevigheid van klinische bijwerkingen zoals ingedeeld door de *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE)

Tabel 3 Aanbevolen dosisverlagingsniveaus voor bijwerkingen

Lichaams- gewicht	Aanbevolen dosis (mg dabrafenib) tweemaal daags	Verlaagde dosis (aantal 10 mg tabletten) tweemaal daags		
		Eerste verlagingsniveau	Tweede verlagingsniveau	Derde verlagingsniveau
8 tot 9 kg	20 mg	1	n.v.t.	n.v.t.
10 tot 13 kg	30 mg	2	1	n.v.t.
14 tot 17 kg	40 mg	3	2	1
18 tot 21 kg	50 mg	3	2	1
22 tot 25 kg	60 mg	4	3	2
26 tot 29 kg	70 mg	5	4	2
30 tot 33 kg	80 mg	5	4	3
34 tot 37 kg	90 mg	6	5	3
38 tot 41 kg	100 mg	7	5	3
42 tot 45 kg	110 mg	7	6	4
46 tot 50 kg	130 mg	9	7	4
≥51 kg	150 mg	10	8	5

n.v.t.=niet van toepassing
Stop definitief met Finlee als 10 mg tweemaal daags niet wordt verdragen of na een maximum van 3 dosisreducties.

Als de bijwerkingen van een patiënt effectief onder controle zijn, kan het weer verhogen van de dosis worden overwogen met dezelfde dosisstappen als bij het verlagen van de dosis. De dosis dabrafenib dient niet hoger te zijn dan de aanbevolen dosering zoals aangegeven in tabel 1.

Dosisaanpassingen voor specifieke bijwerkingen

Pyrexie

Als de temperatuur van een patiënt $\geq 38^{\circ}\text{C}$ is, moet de behandeling met dabrafenib en trametinib worden onderbroken. In geval van opnieuw optredende koorts kan de behandeling ook worden onderbroken bij het eerste symptoom van pyrexie. Behandeling met antipyretica zoals ibuprofen of acetaminofen/paracetamol moet worden gestart. Het gebruik van orale corticosteroïden moet worden overwogen in die gevallen waarin antipyretica onvoldoende werkzaam zijn. Patiënten moeten worden beoordeeld op tekenen en symptomen van infectie en zo nodig worden behandeld volgens de lokaal geldende medische praktijk (zie rubriek 4.4). Als koorts opnieuw optreedt en/of gepaard ging met andere ernstige symptomen, waaronder dehydratie, hypotensie of nierfalen, moet de behandeling opnieuw worden gestart als de patiënt gedurende ten minste 24 uur symptoomvrij is, ofwel (1) op hetzelfde dosisniveau, ofwel (2) op één dosisniveau lager.

Uitzonderingen voor dosisaanpassing (waarbij de dosis van slechts een van de twee behandelingen wordt gereduceerd) bij specifieke bijwerkingen

Uveïtis

Er zijn geen dosisaanpassingen nodig bij uveïtis mits effectieve lokale behandelingen de oogontsteking onder controle houden. Als de uveïtis niet reageert op lokale oogbehandeling, stop dan met dabrafenib totdat de oogontsteking is verdwenen en herstart de behandeling met dabrafenib dan met één dosisverlaging. Er is geen dosisaanpassing voor trametinib nodig als het wordt ingenomen in combinatie met dabrafenib (zie rubriek 4.4).

RAS-mutatie-positieve niet-cutane maligniteiten

De baten en risico's moeten worden overwogen voordat de behandeling met dabrafenib wordt voortgezet bij patiënten met een RAS-mutatie-positieve niet-cutane maligniteit. Er is geen dosisaanpassing voor trametinib nodig als het wordt ingenomen in combinatie met dabrafenib (zie rubriek 4.4).

Verlaging van de linkerventrieklejectiefractie (LVEF)/linkerventrikeldisfunctie

Als een absolute afname van >10% in LVEF ten opzichte van baseline optreedt en de ejectiefractie beneden de in de instelling gehanteerde ondergrens van normaal (LLN) komt, raadpleeg de SPC van trametinib poeder voor drank (rubriek 4.2) voor de instructies voor dosisaanpassing van trametinib. Er is geen dosisaanpassing voor dabrafenib nodig als het wordt ingenomen in combinatie met trametinib (zie rubriek 4.4).

Retinale vene-occlusie (RVO) en loslating van retinaal pigmentepitheel (RPED)

Als patiënten op welk moment dan ook tijdens de combinatiebehandeling met dabrafenib en trametinib nieuwe visuele stoornissen melden, zoals verminderd centraal gezichtsveld, wazig zien of verlies van gezichtsvermogen, raadpleeg de SPC van trametinib poeder voor drank (rubriek 4.2) voor de instructies voor dosisaanpassing van trametinib. Er is geen dosisaanpassing voor dabrafenib nodig als het wordt ingenomen in combinatie met trametinib voor bevestigde gevallen van RVO of RPED.

Interstitiële longziekte (ILD)/pneumonitis

Raadpleeg de SPC van trametinib poeder voor drank (zie rubriek 4.2) voor de instructies voor dosisaanpassing van trametinib, wanneer er bij patiënten die behandeld worden met dabrafenib in combinatie met trametinib sprake is van een vermoede ILD of pneumonitis, inclusief patiënten met nieuwe of progressieve pulmonaire symptomen en bevindingen, waaronder hoesten, dyspneu, hypoxie, pleurale effusie of infiltraten, in afwachting van klinische onderzoeken. Er is geen dosisaanpassing voor dabrafenib nodig als het wordt ingenomen in combinatie met trametinib bij gevallen van ILD of pneumonitis.

Speciale patiëntengroepen

Verminderde leverfunctie

Bij patiënten met een licht verminderde leverfunctie is een dosisaanpassing niet nodig. Er zijn geen klinische gegevens van patiënten met een matig tot ernstig verminderde leverfunctie en de mogelijke noodzaak voor een dosisaanpassing kan niet worden vastgesteld (zie rubriek 5.2). Metabolisering in de lever en uitscheiding via de gal zijn de primaire uitscheidingsroutes van dabrafenib en de metabolieten ervan, en bij patiënten met een matig tot ernstig verminderde leverfunctie kan de blootstelling verhoogd zijn. Dabrafenib dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een matig of ernstig verminderde leverfunctie.

Verminderde nierfunctie

Bij patiënten met een licht of matig verminderde nierfunctie is een dosisaanpassing niet nodig. Er zijn geen klinische gegevens van patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie en de mogelijke noodzaak voor een dosisaanpassing kan niet worden vastgesteld (zie rubriek 5.2). Dabrafenib dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van de combinatiebehandeling met dabrafenib en trametinib bij kinderen jonger dan 1 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar. In onderzoeken bij jonge dieren zijn effecten van dabrafenib waargenomen die niet werden waargenomen bij volwassen dieren (zie rubriek 5.3). De gegevens over de veiligheid op langere termijn bij pediatrische patiënten zijn momenteel beperkt.

Wijze van toediening

Finlee is voor oraal gebruik.

Finlee moet zonder voedsel worden ingenomen, ten minste één uur voor of twee uur na een maaltijd (zie rubriek 5.2). Borstvoeding en/ of babyvoeding mag op verzoek worden gegeven als een patiënt niet in staat is om de nuchtere omstandigheden te tolereren.

Het wordt aanbevolen dat de doses van Finlee iedere dag op ongeveer dezelfde tijd worden ingenomen, met een interval van ongeveer 12 uur tussen de doses. De dagelijkse dosis trametinib moet worden ingenomen op hetzelfde tijdstip als ofwel de ochtenddosering ofwel de avonddosering van Finlee.

Als de patiënt niet kan slikken en een neussonde heeft, kan de Finlee tablettensuspensie via de neussonde worden toegediend.

Instructies voor bereiding en toediening worden gegeven in rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Finlee is bedoeld voor gebruik in combinatie met trametinib poeder voor drank vanwege beperkte gegevens over de werkzaamheid voor zowel dabrafenib monotherapie als trametinib monotherapie bij BRAF V600-mutatie-positieve glioom. De SPC van trametinib poeder voor drank moet worden geraadpleegd vóór de start van de behandeling. Voor aanvullende informatie over bijzondere waarschuwingen en voorzorgen geassocieerd met de behandeling met trametinib, zie de SPC van trametinib poeder voor drank.

BRAF V600E-tests

De werkzaamheid en veiligheid van dabrafenib zijn niet vastgesteld bij patiënten met wildtype BRAF-glioom. Dabrafenib moet niet worden gebruikt bij patiënten met wildtype BRAF-glioom (zie rubriek 5.1).

Nieuwe maligniteiten

Nieuwe maligniteiten, cutane en niet-cutane, kunnen voorkomen wanneer dabrafenib wordt gebruikt in combinatie met trametinib.

Cutane maligniteiten

Cutane maligniteiten zoals plaveiselcelcarcinoom van de huid (cuSCC), inclusief keratoacanthomen en nieuwe primaire melanomen zijn waargenomen bij volwassen patiënten die behandeld werden met dabrafenib in combinatie met trametinib (zie rubriek 4.8). Het wordt aanbevolen om een huidonderzoek uit te voeren voorafgaand aan de start van de behandeling met dabrafenib, daarna maandelijks gedurende de hele behandeling en tot 6 maanden na afloop van de behandeling. De controle moet voortgezet worden tot 6 maanden na beëindiging van dabrafenib, of tot de start van een andere antineoplastische therapie.

Verdachte huidlaesies moeten worden behandeld met dermatologische excisie en vereisen geen behandelingsaanpassingen. Patiënten moeten geïnstrueerd worden om hun arts direct op de hoogte te brengen wanneer zich nieuwe huidlaesies ontwikkelen.

Niet-cutane maligniteiten

In-vitro-experimenten hebben een paradoxale activering van signalering door mitogeen-geactiveerd proteïnekinase (MAP-kinase) in wildtype BRAF-cellen met RAS-mutaties laten zien bij blootstelling aan BRAF-remmers. Dit kan leiden tot een verhoogd risico op niet-cutane maligniteiten bij blootstelling aan dabrafenib (zie rubriek 4.8) wanneer RAS-mutaties aanwezig zijn. RAS-afhankelijke maligniteiten zijn waargenomen in klinische onderzoeken bij volwassenen, beide met een andere BRAF-remmer (chronische myelomonocyttaire leukemie en niet-cutane plaveiselcelcarcinoom van het hoofd en de hals/nek), zowel bij dabrafenib-monotherapie (pancreasadenocarcinoom, cholangiocarcinoom) als bij dabrafenib samen met trametinib (colorectale kanker en pancreaskanker).

De voordelen en risico's moeten overwogen worden voordat dabrafenib toegediend wordt aan patiënten die eerder kanker gehad hebben of op dit moment kanker hebben die geassocieerd is met RAS-mutaties. Patiënten moeten worden gescreend op occulte pre-existente maligniteiten.

Wanneer dabrafenib wordt stopgezet, moet worden gecontroleerd op non-cutane secundaire/recidiverende maligniteiten gedurende 6 maanden of tot de start van een andere antineoplastische therapie. Abnormale bevindingen moeten worden behandeld volgens de gangbare klinische praktijk.

Hemorragie

Bloedingen zijn gemeld bij volwassen en pediatrische patiënten die dabrafenib in combinatie met trametinib gebruikten (zie rubriek 4.8). Ernstige bloedingen en fatale bloedingen zijn opgetreden bij volwassen patiënten die dabrafenib in combinatie met trametinib gebruikten. Het potentieel voor deze gebeurtenissen bij patiënten met een laag aantal bloedplaatjes ($<75.000/\text{mm}^3$) is niet vastgesteld omdat dergelijke patiënten werden uitgesloten van klinische onderzoeken. Het risico op bloedingen kan verhoogd zijn bij gelijktijdig gebruik van trombocytenaggregatieremmers of anticoagulantia. Bij het optreden van bloedingen moeten patiënten worden behandeld zoals klinisch geïndiceerd.

Visusstoornis

Oogheelkundige reacties, waaronder uveïtis en iridocyclitis, zijn gerapporteerd bij pediatrische patiënten die dabrafenib in combinatie met trametinib gebruikten (zie rubriek 4.8); in sommige gevallen traden deze op na enkele maanden. In klinische onderzoeken bij volwassen patiënten die werden behandeld met dabrafenib, zijn oogheelkundige reacties, waaronder uveïtis, iridocyclitis en iritis gerapporteerd. Patiënten moeten routinematig gecontroleerd worden op tekenen en symptomen met betrekking tot hun gezichtsvermogen (zoals verandering in het gezichtsvermogen, fotofobie en oogpijn) tijdens de behandeling.

Er zijn geen dosisaanpassingen nodig zolang de oogontsteking onder controle kan worden gehouden door middel van effectieve lokale behandelingen. Als de uveïtis niet reageert op lokale oogbehandeling, stop dan met de behandeling met dabrafenib totdat de oogontsteking is verdwenen en herstart de behandeling met dabrafenib met een verlaging van één dosisniveau. Er is geen dosisaanpassing van trametinib nodig als het wordt ingenomen in combinatie met dabrafenib na de diagnose van uveïtis.

Gevallen van binoculaire panuveïtis of binoculaire iridocyclitis die wijzen op syndroom van Vogt-Koyanagi-Harada zijn gemeld bij patiënten die werden behandeld met dabrafenib in combinatie met trametinib. Stop met de behandeling met dabrafenib totdat de oogontsteking is verdwenen en overweeg een oogarts te raadplegen. Systemische behandeling met corticosteroïden kan nodig zijn.

RPED en RVO kunnen optreden bij de behandeling met dabrafenib in combinatie met trametinib. Raadpleeg de SPC van trametinib poeder voor drank (rubriek 4.4). Er is geen dosisaanpassing van dabrafenib nodig als het wordt ingenomen in combinatie met trametinib na de diagnose van RVO of RPED.

Pyrexie

Koorts is gemeld in klinische onderzoeken met dabrafenib bij volwassenen en kinderen (zie rubriek 4.8). Ernstige niet-infectieuze koortsaanvallen werden geïdentificeerd (gedefinieerd als koorts met ernstige rigor, dehydratie, hypotensie en/of acute nierinsufficiëntie van prerenale oorsprong bij patiënten met een normale nierfunctie bij baseline). Bij pediatrische patiënten die dabrafenib in combinatie met trametinib kregen, was de mediane tijd tot het begin van het eerste optreden van pyrexie 1,5 maanden. Bij volwassen patiënten met niet-reseceerbaar of gemetastaseerd melanoom die dabrafenib in combinatie met trametinib kregen en pyrexie ontwikkelden, trad ongeveer de helft van de eerste pyrexie-aanvallen op binnen de eerste behandelmaand en ongeveer een derde van de patiënten had 3 of meer aanvallen. Patiënten met ernstige niet-infectieuze koortsaanvallen reageerden goed op dosisonderbreking en/of dosisverlaging en ondersteunende zorg.

De behandeling met dabrafenib en trametinib moet worden onderbroken als de temperatuur van de patiënt $\geq 38^{\circ}\text{C}$ is (zie rubriek 5.1). In geval van opnieuw optredende koorts kan de behandeling ook worden onderbroken bij het eerste symptoom van pyrexie. Behandeling met antipyretica zoals ibuprofen of acetaminofen/paracetamol moet worden gestart. Het gebruik van orale corticosteroïden moet worden overwogen in die gevallen waarin antipyretica onvoldoende werkzaam zijn. Patiënten moeten worden beoordeeld op tekenen en symptomen van infectie. De behandeling kan worden hervat zodra de koorts is verdwenen. Als koorts gepaard gaat met andere hevige tekenen of symptomen moet de behandeling worden hervat met een verlaagde dosis zodra de koorts is verdwenen en zoals klinisch relevant (zie rubriek 4.2).

Verlaging van de linkerventrieklejectiefractie (LVEF)/linkerventrikeldisfunctie

Van dabrafenib in combinatie met trametinib is gemeld dat het de LVEF kan verlagen bij zowel volwassen als pediatrische patiënten (zie rubriek 4.8). In klinische onderzoeken bij pediatrische patiënten, was de mediane tijd tot het eerste optreden van verlaging van de LVEF ongeveer een maand. Tijdens klinische onderzoeken bij volwassen patiënten was de mediane tijd tot het eerste optreden van linkerventrikeldisfunctie, hartfalen en verlaging van de LVEF tussen de 2 en 5 maanden.

Bij patiënten die worden behandeld met dabrafenib in combinatie met trametinib zijn er af en toe meldingen van acute, ernstige linkerventrikeldisfunctie als gevolg van myocarditis geweest. Volledig herstel werd waargenomen na het stoppen van de behandeling. Artsen moeten alert zijn op de mogelijkheid van myocarditis bij patiënten die nieuwe of verergerende cardiale tekenen of symptomen ontwikkelen. Raadpleeg de SPC van trametinib poeder voor drank (rubriek 4.4) voor aanvullende informatie. Er is geen dosisaanpassing van dabrafenib nodig als het in combinatie met trametinib wordt ingenomen.

Nierfalen

Nierfalen is vastgesteld bij $\leq 1\%$ van de volwassen patiënten die werden behandeld met dabrafenib in combinatie met trametinib. Deze gevallen bij volwassen patiënten waren over het algemeen geassocieerd met pyrexie en dehydratie en reageerden goed op dosisonderbreking en algemene ondersteunende maatregelen. Granulomateuze nefritis is ook gemeld bij volwassen patiënten. Patiënten moeten tijdens de behandeling routinematig worden gecontroleerd op serumcreatinine. Wanneer de creatininewaarden omhoog gaan kan het nodig zijn om op klinische geleide de behandeling te onderbreken. Dabrafenib is niet onderzocht bij patiënten met nierinsufficiëntie (gedefinieerd als creatinine $>1,5 \times \text{ULN}$), daarom is voorzichtigheid geboden bij deze patiëntengroep (zie rubriek 5.2).

Hepatische bijwerkingen

In klinische onderzoeken met dabrafenib in combinatie met trametinib bij volwassen en pediatrische patiënten zijn hepatische bijwerkingen gerapporteerd (zie rubriek 4.8). Het wordt aanbevolen om de leverfunctie van patiënten om de vier weken te controleren gedurende 6 maanden na het begin van de behandeling. Het monitoren van de lever kan daarna worden voortgezet indien klinisch geïndiceerd.

Bloeddrukveranderingen

Zowel hypertensie als hypotensie zijn gemeld bij patiënten in klinische onderzoeken met dabrafenib in combinatie met trametinib (zie rubriek 4.8). Bloeddruk moet gemeten worden op baseline en gecontroleerd worden tijdens de behandeling, waarbij de hypertensie zo nodig door middel van een standaardbehandeling onder controle gehouden moet worden.

Interstitiële longziekte (ILD)/pneumonitis

Gevallen van pneumonitis of ILD zijn gemeld in klinische onderzoeken bij volwassen patiënten met dabrafenib in combinatie met trametinib. Raadpleeg de SPC van trametinib poeder voor drank voor aanvullende informatie.

Rash

Rash werd gezien bij 49% van de pediatrische patiënten in klinische onderzoeken bij gebruik van dabrafenib in combinatie met trametinib (zie rubriek 4.8). De meerderheid van de gevallen was van graad 1 of 2 en vereiste geen dosisonderbrekingen of dosisverlagingen.

Ernstige huidreacties

Gevallen van ernstige huidreacties (SCARs: *severe cutaneous adverse reactions*), waaronder het Stevens-Johnson-syndroom en geneesmiddelexantheem met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS: *drug rash with eosinophilia and systemic symptoms*) die levensbedreigend of fataal kunnen zijn, zijn gemeld tijdens de behandeling met combinatietherapie van dabrafenib en trametinib bij volwassen patiënten. Patiënten moeten worden geïnformeerd over deze tekenen en symptomen voordat de behandeling wordt gestart en ze moeten nauwlettend worden gemonitord op huidreacties. Wanneer tekenen en symptomen zich voordoen die wijzen op SCARs, zal de behandeling moeten worden gestaakt.

Rabdomyolyse

Rabdomyolyse is gemeld bij volwassen patiënten die werden behandeld met dabrafenib in combinatie met trametinib. Teken en symptomen van rabdomyolyse vereisen een passende klinische beoordeling en behandeling zoals geïndiceerd. Raadpleeg de SPC van trametinib poeder voor drank voor aanvullende informatie.

Pancreatitis

Pancreatitis is gemeld bij volwassen en pediatrische patiënten die in klinische onderzoeken met dabrafenib in combinatie met trametinib zijn behandeld (zie rubriek 4.8). Onverklaarbare abdominale pijn moet onmiddellijk onderzocht worden, met meting van de serumamylase en -lipase. Patiënten moeten nauwkeurig worden gecontroleerd wanneer de behandeling na een aanval van pancreatitis opnieuw wordt gestart.

Diepe veneuze trombose (DVT)/longembolie (*Pulmonary embolism*, PE)

Longembolie of diepe veneuze trombose kan optreden. Als patiënten klachten van longembolie of diepe veneuze trombose ontwikkelen, zoals kortademigheid, pijn op de borst, zwelling van armen of benen, dan moeten zij onmiddellijk medische hulp zoeken. Bij levensbedreigende longembolie moet de behandeling permanent worden stopgezet.

Maag-darmstelselaandoeningen

Colitis en enterocolitis zijn gemeld bij pediatrische patiënten die behandeld werden met dabrafenib in combinatie met trametinib (zie rubriek 4.8). Colitis en gastro-intestinale perforatie, inclusief fatale uitkomst, zijn gerapporteerd bij volwassen patiënten die dabrafenib gebruikten in combinatie met trametinib. Raadpleeg de SPC van trametinib poeder voor drank voor aanvullende informatie.

Sarcoïdose

Gevalen van sarcoïdose voornamelijk met betrekking tot de huid, longen, ogen en lymfeklieren, zijn gemeld bij volwassen patiënten die werden behandeld met dabrafenib in combinatie met trametinib. In de meeste gevallen werd de behandeling met dabrafenib en trametinib voortgezet. Als sarcoïdose is vastgesteld, moet een relevante behandeling worden overwogen.

Vrouwen die zwanger kunnen worden/ vruchtbaarheid bij mannen

Voor het starten van de behandeling bij vrouwen die zwanger kunnen worden, moet passend advies worden gegeven over effectieve anticonceptiemethoden. Vrouwen die zwanger kunnen worden moeten effectieve anticonceptiemethoden gebruiken tijdens de behandeling en gedurende 2 weken na het staken van dabrafenib en 16 weken na het staken van trametinib. Mannelijke patiënten die dabrafenib in combinatie met trametinib gebruiken moeten worden geïnformeerd over het potentiële risico op verminderde spermatogenese, die mogelijk onomkeerbaar is (zie rubriek 4.6).

Hemofagocytair lymfohistiocytose

Na het in de handel brengen is hemofagocytair lymfohistiocytose (HLH) waargenomen bij behandeling met dabrafenib in combinatie met trametinib bij volwassen patiënten. Voorzichtigheid is geboden wanneer dabrafenib wordt toegediend in combinatie met trametinib. Als HLH wordt bevestigd, moet de toediening van dabrafenib en trametinib worden stopgezet en een behandeling voor HLH worden gestart.

Tumorlyssyndroom (TLS)

Het optreden van TLS, dat fataal kan zijn, is in verband gebracht met het gebruik van dabrafenib in combinatie met trametinib (zie rubriek 4.8). Risicofactoren voor TLS zijn onder meer een hoge tumorlast, reeds bestaande chronische nierinsufficiëntie, oligurie, dehydratie, hypotensie en zure urine. Patiënten met risicofactoren voor TLS moeten nauwlettend worden gevolgd en profylactische hydratatie moet worden overwogen. TLS dient onmiddellijk te worden behandeld zoals klinisch geïndiceerd.

Invloeden van andere geneesmiddelen op dabrafenib

Dabrafenib is een substraat van CYP2C8 en CYP3A4. Sterke inductoren van deze enzymen moeten indien mogelijk vermeden worden, omdat deze middelen de werkzaamheid van dabrafenib kunnen verminderen (zie rubriek 4.5).

Invloeden van dabrafenib op andere geneesmiddelen

Dabrafenib is een inductor van metaboliserende enzymen. Dit kan leiden tot een verlies van de werkzaamheid van veel vaak gebruikte geneesmiddelen (zie voorbeelden hiervan in rubriek 4.5). Daarom is een evaluatie van het medicijngebruik (*drug utilisation review* (DUR)) essentieel wanneer de dabrafenib-behandeling wordt gestart. Gelijktijdig gebruik van dabrafenib met geneesmiddelen die gevoelige substraten van bepaalde metaboliserende enzymen of transporters zijn (zie rubriek 4.5), moet over het algemeen worden vermeden wanneer controle op de werkzaamheid en dosisaanpassing niet mogelijk is.

Gelijktijdig gebruik van dabrafenib en warfarine resulteert in een verminderde blootstelling aan warfarine. Voorzichtigheid is geboden en extra controle van de INR (International Normalised Ratio) wordt aanbevolen wanneer dabrafenib gelijktijdig met warfarine wordt gebruikt en bij het staken van dabrafenib (zie rubriek 4.5).

Gelijktijdig gebruik van dabrafenib met digoxine kan resulteren in een verminderde blootstelling aan digoxine. Voorzichtigheid is geboden en extra controle van digoxine is aanbevolen wanneer digoxine (een transportersubstraat) wordt gebruikt tegelijkertijd met dabrafenib en na het staken van dabrafenib (zie rubriek 4.5).

Hulpstoffen

Kalium

Dit middel bevat kalium, minder dan 1 mmol (39 mg) per maximale dagelijkse dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'kaliumvrij' is.

Benzylalcohol

Dit middel bevat <0,00078 mg benzylalcohol in elke dispergeerbare tablet.

Benzylalcohol kan allergische reacties veroorzaken.

Patiënten jonger dan 3 jaar moeten worden gecontroleerd op respiratoire symptomen.

Patiënten die zwanger zijn of kunnen worden, moeten worden geïnformeerd over het potentiële risico voor de foetus van de hulpstof benzylalcohol, dat zich in de loop van de tijd kan ophopen en metabole acidose kan veroorzaken.

Dabrafenib dispergeerbare tabletten moeten met voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met verminderde lever- of nierfunctie, omdat benzylalcohol zich in de loop van de tijd kan ophopen en metabole acidose kan veroorzaken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

Effecten van andere geneesmiddelen op dabrafenib

Dabrafenib is een substraat voor de metaboliserende enzymen CYP2C8 en CYP3A4, terwijl de actieve metabolieten hydroxy-dabrafenib en desmethyl-dabrafenib CYP3A4-substraten zijn. Het is daarom waarschijnlijk dat geneesmiddelen die sterke remmers of inductoren van CYP2C8 of CYP3A4 zijn de dabrafenib-concentraties respectievelijk verhogen of verlagen. Alternatieve middelen dienen zo mogelijk te worden overwogen tijdens de toediening van dabrafenib. Dabrafenib dient met voorzichtigheid te worden gebruikt als sterke remmers (bijv. ketoconazol, gemfibrozil, nefazodon, claritromycine, ritonavir, saquinavir, telitromycine, itraconazol, voriconazol, posaconazol, atazanavir) gelijktijdig met dabrafenib worden toegediend. Gelijktijdige toediening van dabrafenib en sterke inductoren van CYP2C8 of CYP3A4 (bijv. rifampicine, fenytoïne, carbamazepine, fenobarbital of sint-janskruid (*Hypericum perforatum*)) moet worden vermeden.

Toediening van eenmaal daags 400 mg ketoconazol (een CYP3A4-remmer) met tweemaal daags 75 mg dabrafenib resulteerde in een verhoging van 71% in de dabrafenib AUC en een verhoging van 33% van de dabrafenib $C_{\max}$ in vergelijking met toediening van alleen dabrafenib. Gelijktijdige toediening resulteerde in verhogingen in de hydroxy- en de desmethyl-dabrafenib AUC (verhogingen van respectievelijk 82% en 68%). Een afname van 16% in de AUC werd waargenomen voor carboxy-dabrafenib.

Toediening van tweemaal daags 600 mg gemfibrozil (een CYP2C8-remmer) met tweemaal daags 75 mg dabrafenib resulteerde in een verhoging van 47% van de dabrafenib AUC maar gaf geen wijzigingen van de dabrafenib $C_{\max}$ in vergelijking met de toediening van alleen dabrafenib. Gemfibrozil had geen klinisch relevant effect op de systemische blootstelling aan de metabolieten van dabrafenib ($\leq 13\%$).

Toediening van eenmaal daags 600 mg rifampicine (een CYP3A4/CYP2C8-inductor) met tweemaal daags 150 mg dabrafenib resulteerde in een vermindering van de dabrafenib $C_{\max}$ (27%) en AUC (34%) bij herhaalde doses. Er werd geen relevante verandering waargenomen in de AUC van hydroxy-dabrafenib. Er was een verhoging van 73% van de AUC voor carboxy-dabrafenib en een verlaging van de AUC van 30% voor desmethyl-dabrafenib.

Gelijktijdige toediening van herhaalde doses van 150 mg dabrafenib tweemaal daags met 40 mg van het pH-verhogende geneesmiddel rabeprazol eenmaal daags, resulteerde in een verhoging van de AUC van 3% en verlaging van de dabrafenib $C_{\max}$ van 12%. Er wordt verondersteld dat deze veranderingen van de dabrafenib AUC en $C_{\max}$ niet klinisch relevant zijn. Van geneesmiddelen die de pH in het bovenste deel van het maag-darmkanaal veranderen (bijv. protonpompremmers, H_2 -receptorantagonisten, antacida) wordt niet verwacht dat ze de biologische beschikbaarheid van dabrafenib verminderen.

Effecten van dabrafenib op andere geneesmiddelen

Dabrafenib is een enzyminductor en verhoogt de synthese van geneesmiddel-metaboliserende enzymen, waaronder CYP3A4, CYP2Cs en CYP2B6, en kan de synthese van transporters verhogen. Dit resulteert in verlaagde plasmaniveaus van geneesmiddelen die door deze enzymen gemetaboliseerd worden en kan sommige getransporteerde geneesmiddelen beïnvloeden. De verlaging van plasmaconcentraties kan leiden tot een verlies of vermindering van het klinisch effect van deze geneesmiddelen. Er is eveneens een risico op verhoogde vorming van actieve metabolieten van deze geneesmiddelen. Enzymen die geïnduceerd kunnen worden zijn CYP3A in de lever en de darm, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 en UGT's (glucuronideconjugerende enzymen). Transporteiwit P-gp kan ook geïnduceerd worden net zoals andere transporters, bijvoorbeeld MRP2. Gebaseerd op de waarnemingen van een klinisch onderzoek met rosuvastatine, is inductie van OATP1B1/1B3 en BCRP niet waarschijnlijk.

In vitro leidde dabrafenib tot dosisafhankelijke verhogingen van CYP2B6 en CYP3A4. Tijdens een klinisch geneesmiddelinteractie-onderzoek werden de $C_{\max}$ en AUC van oraal midazolam (een CYP3A4-substraat) verminderd met respectievelijk 47% en 65% bij gelijktijdige toediening van herhaalde doses dabrafenib.

Toediening van dabrafenib en warfarine resulteerde in een afname in AUC van S- en R-warfarine van respectievelijk 37% en 33% vergeleken met de toediening van alleen warfarine. De $C_{\max}$ van S- en R-warfarine was verhoogd met respectievelijk 18% en 19%.

Er kunnen interacties verwacht worden met vele geneesmiddelen die door metabolisme of actief transport worden geëlimineerd. Indien hun therapeutische effect van groot belang is voor de patiënt en dosisaanpassingen niet gemakkelijk te realiseren zijn op basis van de controle op werkzaamheid of plasmaconcentraties, dan moeten deze geneesmiddelen vermeden worden of met voorzichtigheid worden gebruikt. Het risico op leverbeschadiging na toediening van paracetamol is vermoedelijk hoger bij patiënten die gelijktijdig met enzyminductoren behandeld worden.

Hoewel de omvang van interactie zal variëren, wordt verwacht dat het aantal geneesmiddelen met interacties groot zal zijn. Geneesmiddelgroepen waarbij een interactie kan ontstaan kunnen omvatten, maar zijn niet beperkt tot:

- Analgetica (bijvoorbeeld fentanyl, methadon)
- Antibiotica (bijvoorbeeld claritromycine, doxycycline)
- Middelen tegen kanker (bijvoorbeeld cabazitaxel)
- Anticoagulantia (bijvoorbeeld acenocoumarol, warfarine zie rubriek 4.4)
- Anti-epileptica (bijvoorbeeld carbamazepine, fenytoïne, primidon, valproïnezuur)
- Antipsychotica (bijvoorbeeld haloperidol)
- Calciumantagonisten (bijvoorbeeld diltiazem, felodipine, nicardipine, nifedipine, verapamil)
- Hartglycosiden (bijvoorbeeld digoxine, zie rubriek 4.4)
- Corticosteroïden (bijvoorbeeld dexamethason, methylprednisolon)
- Anti-hiv-middelen (bijvoorbeeld amprenavir, atazanavir, darunavir, delavirdine, efavirenz, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, saquinavir, tipranavir)
- Hormonale anticonceptiemiddelen (zie rubriek 4.6)
- Hypnotica (bijvoorbeeld diazepam, midazolam, zolpidem)
- Immunosuppressiva (bijvoorbeeld ciclosporine, tacrolimus, sirolimus)
- Statines gemetaboliseerd door CYP3A4 (bijvoorbeeld atorvastatine, simvastatine)

De inductie begint waarschijnlijk na 3 dagen van herhaalde toediening van dabrafenib. Na het staken van dabrafenib neemt de inductie geleidelijk af en kunnen de concentraties van gevoelige substraten van CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 en CYP2C19, UDP-glucuronosyltransferase (UGT) en transporter-substraten (bijv. P-gp of MRP-2) toenemen; patiënten moeten worden gecontroleerd op toxiciteit en de dosis van deze middelen zal mogelijk moeten worden aangepast.

In vitro is dabrafenib een op mechanisme gebaseerde remmer van CYP3A4. Daarom kan tijdelijke remming van CYP3A4 waargenomen worden tijdens de eerste dagen van de behandeling.

Effecten van dabrafenib op transportsystemen van geneesmiddelen

Dabrafenib is een in-vitro-remmer van het humane organische aniontransporterende polypeptide (OATP) 1B1 (OATP1B), OATP1B3 en BCRP. Na toediening van een enkele dosis rosuvastatine (OATP1B1, OATP1B3 en BCRP substraat) met herhaalde dosis dabrafenib bij volwassen patiënten, nam de C_{max} van rosuvastatine met 2,6 keer toe, terwijl de AUC slechts minimaal veranderde (7% toename). De verhoogde C_{max} van rosuvastatine heeft waarschijnlijk geen klinische relevantie.

Raadpleeg ook de leidraad voor geneesmiddelinteracties voor trametinib in rubrieken 4.4 en 4.5 van de SPC van trametinib poeder voor drank.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden/anticonceptie bij vrouwen

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling en gedurende 2 weken na het staken van dabrafenib en 16 weken na het staken van trametinib.

Dabrafenib kan de werkzaamheid van orale en systemische hormonale anticonceptiemethoden verminderen en een andere effectieve methode van anticonceptie, zoals een barrièremethode, moet worden gebruikt (zie rubriek 4.5).

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van dabrafenib bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek zijn reproductietoxiciteit en embryo-foetale ontwikkelingstoxiciteiten gebleken, waaronder teratogene effecten (zie rubriek 5.3). Dabrafenib mag niet worden toegediend aan zwangere vrouwen, behalve wanneer het mogelijke voordeel voor de moeder zwaarder weegt dan het mogelijke risico voor de foetus. Als de patiënt zwanger raakt tijdens het gebruik van dabrafenib, moet de patiënt worden ingelicht over het mogelijke gevaar voor de foetus. Raadpleeg ook de SPC van trametinib poeder voor drank (zie rubriek 4.6) voor aanvullende informatie over trametinib.

Borstvoeding

Het is niet bekend of dabrafenib in de moedermelk wordt uitgescheiden. Een risico voor een kind dat borstvoeding krijgt, kan niet worden uitgesloten. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat de behandeling met dabrafenib moet worden gestaakt, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens bij mensen beschikbaar over gebruik van dabrafenib in combinatie met trametinib. Dabrafenib zou de mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid kunnen verminderen, aangezien er effecten op mannelijke en vrouwelijke voortplantingsorganen zijn waargenomen bij dieren (zie rubriek 5.3). Mannelijke patiënten die dabrafenib gebruiken in combinatie met trametinib moeten geïnformeerd worden over het mogelijke risico van verstoorde spermatogenese, die onomkeerbaar kan zijn. Raadpleeg de SPC van trametinib poeder voor drank voor aanvullende informatie.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Dabrafenib heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Er moet rekening worden gehouden met de klinische toestand van de patiënt en het bijwerkingenprofiel van dabrafenib bij het inschatten van het vermogen van de patiënt om taken uit te voeren waarvoor beoordelingsvermogen, motoriek of cognitieve vaardigheden nodig zijn. Patiënten moeten bewust gemaakt worden van het gegeven dat vermoeidheid, duizeligheid en oogproblemen deze activiteiten kunnen beïnvloeden.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

In klinische onderzoeken bij pediatrie patiënten die behandeld werden met dabrafenib in combinatie met trametinib, waren de meest voorkomende bijwerkingen (gerapporteerd met een frequentie $\geq 20\%$): pyrexie (70%), rash (49%), hoofdpijn (47%), braken (40%), vermoeidheid (36%), droge huid (35%), diarree (34%), hemorragie (34%), nausea (29%), acneïforme dermatitis (29%), buikpijn (28%), neutropenie (26%), hoest (24%) en transaminasen verhoogd (22%). De meest frequent gemelde ernstige (graad 3/4) bijwerkingen waren: neutropenie (15%), pyrexie (11%), transaminasen verhoogd (6%) en gewichtstoename (5%). Op dit moment zijn er weinig langetermijngegevens over groei en skeletale rijping bij pediatrie patiënten (zie rubriek 5.3).

Het veiligheidsprofiel bij pediatrische patiënten was grotendeels in overeenstemming met het veiligheidsprofiel dat eerder is vastgesteld bij volwassen patiënten. De volgende additionele bijwerkingen zijn tot nu toe alleen gemeld bij volwassen patiënten die behandeld werden met dabrafenib-capsules en trametinib-tabletten: plaveiselcelcarcinoom van de huid, seborroïsche keratose, perifere neuropathie (waaronder sensorische en motorische neuropathie), lymfoedeem, droge mond, actinische keratose, nierfalen, versterking van radiotoxiciteit (vaak), melanoom, acrochordon, sarcoïdose, chorioretinopathie, pneumonitis, acuut nierfalen, nefritis, hartfalen, linkerventrikeldisfunctie, interstitiële longziekte, rhabdomyolyse (soms), gastro-intestinale perforatie, hemofagocytair lymfohistiocytose (zelden), tumorlyssyndroom, myocarditis, Stevens-Johnson-syndroom, geneesmiddelenexantheem met eosinofilie en systemische symptomen, tatoeage-gerelateerde huidreacties (frequentie niet bekend). Daarnaast zijn gevallen van binoculaire panuveïtis of binoculaire iridocyclitis die wijzen op het syndroom van Vogt-Koyanagi-Harada gemeld bij volwassen patiënten.

Lijst met bijwerkingen in tabelvorm

De veiligheid van dabrafenib in combinatie met trametinib is geëvalueerd in een gepoolde veiligheidsset van 171 pediatrische patiënten in twee onderzoeken bij patiënten met BRAF V600-mutatie-positieve gevorderde solide tumoren. Bij start van deelname waren 4 (2,3%) patiënten 1 tot 2 jaar oud, 39 (22,8%) patiënten waren 2 tot 6 jaar oud, 54 (31,6%) patiënten waren 6 tot 12 jaar oud en 74 (43,3%) patiënten waren 12 tot 18 jaar oud. De gemiddelde behandelingsduur was 2,3 jaar.

Bijwerkingen (tabel 4) zijn hieronder weergegeven op MedDRA-systeem/orgaanklassen en gerangschikt naar frequentie, gebaseerd op de volgende afspraak: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen weergegeven in volgorde van afnemende ernst.

Tabel 4 Bijwerkingen bij dabrafenib in combinatie met trametinib

Infecties en parasitaire aandoeningen	
Zeer vaak	Paronychia, nasofaryngitis* ¹
Vaak	Urineweginfectie, cellulitis
Neoplasmata, benigne, maligne, en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)	
Zeer vaak	Huidpapilloom
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
Zeer vaak	Neutropenie* ² , anemie, leukopenie*
Vaak	Trombocytopenie*
Immuunsysteemaandoeningen	
Vaak	Overgevoeligheid
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Vaak	Dehydratie, verminderde eetlust
Zenuwstelselaandoeningen	
Zeer vaak	Hoofdpijn, duizeligheid* ³
Oogaandoeningen	
Vaak	Wazig zien, afgenomen gezichtsvermogen, uveïtis* ⁴
Soms	Retinaloslating, periorbitaal oedeem
Hartaandoeningen	
Vaak	Ejectiefractie afname, bradycardie*
Soms	Atrioventriculair blok ⁵
Bloedvataandoeningen	
Zeer vaak	Hemorragie* ⁶
Vaak	Hypertensie, hypotensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas-, en mediastinumaandoeningen	
Zeer vaak	Hoest*
Vaak	Dyspneu

Maagdarmstelselaandoeningen	
Zeer vaak	Buikpijn*, constipatie, diarree, nausea, braken
Vaak	Pancreatitis, stomatitis
Soms	Colitis*
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Zeer vaak	Acneïforme dermatitis* ⁷ , droge huid* ⁸ , pruritus, rash* ⁹ , erytheem
Vaak	Gegeneraliseerde exfoliatieve dermatitis* ¹⁰ , alopecia, palmoplantair erythrodysesthesiesyndroom, folliculitis, huidlaesie, panniculitis, hyperkeratose, fotosensitiviteit* ¹¹
Soms	Acute febriële neutrofiele dermatose ¹² , fissuren in de huid, nachtzweeten, hyperhidrose
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	
Zeer vaak	Artralgie, pijn in ledemaat
Vaak	Myalgie*, spierspasmen* ¹³
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Zeer vaak	Pyrexie*, vermoeidheid* ¹⁴ , gewichtstoename
Vaak	Slijmvliesontsteking, gezichtsoedeem*, koude rillingen, perifeer oedeem, influenza-achtige ziekte
Onderzoeken	
Zeer vaak	Transaminasen verhoogd* ¹⁵
Vaak	Hyponatriëmie, hypofosfatemie, hyperglykemie, bloed alkalinefosfatase verhoogd, gammaglutamyltransferase verhoogd, bloed creatinefosfokinase verhoogd
*Geeft gegroepeerde termen aan van twee of meer MedDRA-voorkeurstermen die als klinisch vergelijkbaar werden beschouwd. ¹ nasofaryngitis omvat faryngitis ² neutropenie omvat verlaagd aantal neutrofielen en febriële neutropenie ³ duizeligheid omvat vertigo ⁴ uveïtis omvat iridocyclitis ⁵ atrioventriculair blok omvat eerstegraads atrioventriculair blok ⁶ hemorragie omvat epistaxis, hematurie, kneuzing, hematoom, internationaal genormaliseerde ratio verhoogd, anale bloeding, bloeding op de plaats van de katheter, hersenbloeding, ecchymose, extraduraal hematoom, gastro-intestinale bloeding, hematochezie, petechiën, post procedurele bloeding, rectale bloeding, verlaagd aantal rode bloedcellen, bovenste gastro-intestinale bloeding, baarmoederbloeding en zware menstruele bloeding en purpura ⁷ acneïforme dermatitis omvat acne en pustuleuze acne ⁸ droge huid omvat xerosis en xerodermie ⁹ rash omvat rash maculopapulair, pustuleuze rash, erythematuze rash, papulaire rash, maculaire rash ¹⁰ gegeneraliseerde exfoliatieve dermatitis omvat exfoliatie van de huid en exfoliatieve dermatitis ¹¹ fotosensitiviteit omvat fotosensitiviteit en zonnebrand ¹² acute febriële neutrofiele dermatose is een bijwerking die ook wordt waargenomen wanneer dabrafenib als monotherapie wordt gegeven (Tafinlar) ¹³ spierspasmen omvat musculoskeletale stijfheid ¹⁴ vermoeidheid omvat malaise en asthenie ¹⁵ transaminasen verhoogd omvat aspartaataminotransferase (ASAT) verhoogd en alanine-aminotransferase (ALAT) verhoogd en hypertransaminasemie	

Omschrijving van specifieke bijwerkingen

Gewichtstoename

Gewichtstoename is alleen waargenomen in de pediatrie populatie. Het werd gemeld als een bijwerking bij 16% van de pediatrie patiënten inclusief graad 3 gevallen bij 5% van de patiënten, met een stopzettingspercentage van 0,6% van de patiënten. De mediane tijd tot het begin van het eerste optreden van de gerapporteerde gewichtstoename bij pediatrie patiënten die dabrafenib in combinatie met trametinib kregen was 3,5 maanden. Gewichtstoename ten opzichte van baseline van ≥ 2 BMI (body mass index) voor leeftijdspercentielcategorieën werd waargenomen bij 36% van de patiënten.

Hemorragie

Hemorragische voorvallen werden waargenomen bij 34% van de pediatrie patiënten, waarbij graad 3 voorvallen optraden bij 1,2% van de patiënten. Het meest voorkomende hemorragische voorval (epistaxis) werd gerapporteerd bij 18% van de pediatrie patiënten. De mediane tijd tot het begin van het eerste optreden van hemorragische voorvallen bij pediatrie patiënten was 2,6 maanden. Hemorragische voorvallen, inclusief grote bloedingen en fatale bloedingen, zijn voorgekomen bij volwassen patiënten die werden behandeld met dabrafenib in combinatie met trametinib.

Het risico op bloedingen kan verhoogd zijn bij gelijktijdig gebruik van trombocytenaggregatierepressoren of anticoagulantia. Bij het optreden van bloedingen moeten patiënten worden behandeld zoals klinisch geïndiceerd (zie rubriek 4.4).

Verlaging van de linkerventrieklejectiefractie (LVEF)/linkerventrikeldisfunctie

Een verlaagde LVEF is gemeld bij 5,3% van de pediatrie patiënten, met graad 3 gevallen optredend bij <1% van de patiënten. De mediane tijd tot het begin van het eerste optreden van verlaging van de LVEF was ongeveer een maand.

Patiënten met LVEF lager dan de *institutional lower limit of normal* (IULN) werden niet geïnccludeerd in de klinische onderzoeken met dabrafenib. Dabrafenib in combinatie met trametinib dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met aandoeningen die de linkerventrikelfunctie zouden kunnen verzwakken (zie rubriek 4.2 en 4.4). Raadpleeg de SPC van trametinib poeder voor drank (rubriek 4.4).

Pyrexie

Koorts is gerapporteerd in klinische onderzoeken met dabrafenib in combinatie met trametinib (zie rubriek 4.4). Pyrexie werd gerapporteerd bij 70% van de pediatrie patiënten, waarbij graad 3 voorvallen optraden bij 11% van de patiënten. Ongeveer de helft van de eerste aanvallen van pyrexie bij volwassen patiënten trad op binnen de eerste behandelmaand en een derde van de patiënten had 3 of meer aanvallen. Binnen de samengevoegde veiligheidspopulatie werden bij 1% van de patiënten die dabrafenib als monotherapie kregen, ernstige niet-infectieuze koortsaanvallen geïdentificeerd (gedefinieerd als koorts met ernstige rigor, dehydratie, hypotensie en/of acute nierinsufficiëntie van prerenale oorsprong bij patiënten met een normale nierfunctie bij baseline). Het begin van deze ernstige niet-infectieuze koortsaanvallen vond meestal plaats in de eerste behandelmaand. Patiënten met ernstige niet-infectieuze koortsaanvallen reageerden goed op dosisonderbreking en/of dosisverlaging en ondersteunende zorg (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Hepatische bijwerkingen

Hepatische bijwerkingen zijn gemeld in klinische onderzoeken bij volwassenen en kinderen met dabrafenib in combinatie met trametinib. In de pediatrie veiligheidspopulatie kwamen verhoogde ALAT en ASAT zeer vaak voor, bij respectievelijk 13% en 16% van de patiënten (zie rubriek 4.4). Raadpleeg de SPC van trametinib poeder voor drank voor aanvullende informatie.

Bloeddrukveranderingen

Verhoging van de bloeddruk werd gemeld bij 2,3% van de pediatrie patiënten, waarbij graad 3 voorvallen optraden bij 1,2% van de patiënten. De mediane tijd tot het begin van het eerste optreden van hypertensie bij pediatrie patiënten was 5,4 maanden.

Verlaging van de bloeddruk werd gemeld bij 4,1% van de pediatrie patiënten, waarbij $\geq$ graad 3 voorvallen optraden bij 2,3% van de patiënten. De mediane tijd tot het begin van het eerste optreden van hypotensie bij pediatrie patiënten was 2,2 maanden.

De bloeddruk moet worden gemeten op baseline en worden gecontroleerd gedurende de behandeling en hypertensie moet door middel van een standaardbehandeling onder controle worden gehouden (zie rubriek 4.4).

Artralgie

Artralgie werd zeer vaak gerapporteerd bij de samengevoegde volwassen en pediatrische veiligheidspopulaties van dabrafenib in combinatie met trametinib. In de pediatrische veiligheidspopulatie werd artralgie gerapporteerd bij 13% van de patiënten, met <1% van de patiënten met graad 3. Artralgie werd gerapporteerd bij 25% van de volwassen patiënten, hoewel dit vooral graad 1 en graad 2 was met soms (<1%) graad 3.

Hypofosfatemie

Hypofosfatemie werd vaak gerapporteerd bij de samengevoegde volwassen en pediatrische veiligheidspopulaties van dabrafenib in combinatie met trametinib, bij respectievelijk 4% en 5,8% van de patiënten. Opgemerkt moet worden dat graad 3 voorvallen optraden bij volwassen patiënten in 1% van de gevallen. Bij pediatrische patiënten trad hypofosfatemie alleen op met graad 1 en 2.

Pancreatitis

Pancreatitis is gemeld bij 1,2% van de pediatrische patiënten, met <1% van de patiënten met graad 3. In klinische onderzoeken bij volwassen patiënten deed zich één voorval van pancreatitis voor op de eerste dag van de dabrafenib-dosering van een patiënt met gemetastaseerde melanoom, die terugkeerde na rechallenge bij een verlaagde dosis. Onverklaarbare abdominale pijn moet onmiddellijk onderzocht worden, met meting van de serumamylase en -lipase. Patiënten moeten nauwkeurig worden gecontroleerd wanneer behandeling na een aanval van pancreatitis opnieuw wordt gestart (zie rubriek 4.4).

Cutane maligniteiten

In de samengevoegde volwassen veiligheidspopulatie van dabrafenib in combinatie met trametinib ontwikkelde 2% van de patiënten cuSCC, met een mediane tijd tot het ontstaan van 18 tot 31 weken. De mediane tijd tot diagnose van het eerste optreden van cuSCC was 223 dagen (bereik 56 tot 510 dagen). Alle volwassen patiënten die cuSCC of een nieuw primair melanoom ontwikkelden, vervolgden de behandeling zonder dosisaanpassing (zie rubriek 4.4).

Niet-cutane maligniteit

Activering van MAP-kinasesignalering in wildtype BRAF-cellen die blootgesteld zijn aan BRAF-remmers kan leiden tot een verhoogd risico van niet-cutane maligniteiten, waaronder die met RAS-mutaties (zie rubriek 4.4). Niet-cutane maligniteiten werden gemeld bij <1% van de patiënten in de samengevoegde volwassen veiligheidspopulatie van dabrafenib in combinatie met trametinib. Gevallen van RAS-afhankelijke maligniteiten zijn waargenomen bij dabrafenib in combinatie met trametinib. Patiënten moeten waar klinisch nodig gecontroleerd worden.

Nierfalen

Nierfalen als gevolg van koortsgerelateerde prerenale azotemie of granulomateuze nefritis kwam soms voor bij volwassen patiënten; er werd echter geen dabrafenib-onderzoek uitgevoerd bij patiënten met nierinsufficiëntie (gedefinieerd als creatinine >1,5 x ULN). In deze situatie is voorzichtigheid geboden (zie rubriek 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Er zijn geen symptomen van acute overdosering gemeld bij pediatrische patiënten die dabrafenib in combinatie met trametinib kregen in klinische onderzoeken. Er bestaat geen specifieke behandeling voor een overdosis. Als overdosering voorkomt, moet de patiënt, indien nodig, ondersteunend worden behandeld met passende controle.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antineoplastische middelen, proteïnekinaseremmers, B-Raf serine-threoninekinase (BRAF)-remmers, ATC-code: L01EC02

Werkingsmechanisme

Dabrafenib is een remmer van RAF-kinasen. Oncogene mutaties in BRAF leiden tot constitutieve activering van de RAS-/RAF-/MEK-/ERK-route. De meest waargenomen BRAF-mutatie is V600E, die is vastgesteld bij 19% van de pediatrische LGG en ongeveer 5% van de pediatrische HGG.

Combinatie met trametinib

Trametinib is een reversibele, uiterst selectieve, allosterische remmer van activering en kinaseactiviteit door mitogeen-geactiveerd extracellulair signaalgereguleerd kinase 1 (MEK1) en MEK2. MEK-eiwitten zijn bestanddelen van de extracellulair signaalgereguleerd kinase (ERK)-route. Bij menselijke kankers wordt deze route vaak geactiveerd door gemuteerde vormen van BRAF, waardoor MEK geactiveerd wordt. Trametinib remt MEK-activering door BRAF en remt de MEK-kinaseactiviteit.

Op deze wijze remmen trametinib en dabrafenib twee kinasen in deze route, MEK en RAF, en daarom verschaft de combinatie gelijktijdige remming van de route. De combinatie van dabrafenib en trametinib heeft in vitro anti-tumoractiviteit laten zien in BRAF V600-mutatie-positieve kankercellijnen en vertraagt het optreden van in-vivo-resistentie in BRAF V600-mutatiepositieve xenograften.

Farmacodynamische effecten

Preklinische gegevens uit biochemische assays hebben aangetoond dat dabrafenib BRAF-kinasen met activerende codon 600-mutaties remt (tabel 5).

Tabel 5 Kinaseremmende werking van dabrafenib tegen RAF-kinasen

Kinase	Remmende concentratie 50 (nM)
BRAF V600E	0,65
BRAF WT	3,2
CRAF WT	5,0

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Pediatrische patiënten

De klinische werkzaamheid en veiligheid van combinatietherapie met dabrafenib plus trametinib bij pediatrische patiënten in de leeftijd van 1 tot <18 jaar met BRAF V600-mutatie-positief glioom werd onderzocht in een multicenter, open-label, klinisch fase II-onderzoek (EudraCT 2015-004015-20). Patiënten met laaggradig glioom (WHO 2016 graad 1 en 2) die eerst systemische therapie nodig hadden, werden gerandomiseerd in een verhouding van 2:1 naar dabrafenib plus trametinib of carboplatine plus vincristine, en patiënten met recidiverende of refractair hooggradig glioom (WHO 2016 graad 3 en 4) werden opgenomen in een enkele arm dabrafenib plus trametinib cohort.

BRAF-mutatiestatus werd prospectief bepaald via een lokale test of een real-time polymerasekettingreactie (PCR)-test in een centraal laboratorium, wanneer een lokale test niet beschikbaar was. Bovendien werden de beschikbare tumormonsters retrospectief getest door het centraal laboratorium, om de BRAF V600E-mutatie te bevestigen.

Dabrafenib- en trametinibdosering in het klinische onderzoek was leeftijds- en gewichtsafhankelijk, met dabrafenib oraal gedoseerd op 2,625 mg/kg tweemaal daags voor de leeftijden tot 12 jaar en op 2,25 mg/kg tweemaal daags voor de leeftijden 12 jaar en ouder; trametinib werd oraal gedoseerd op 0,032 mg/kg eenmaal daags voor de leeftijden tot 6 jaar en op 0,025 mg/kg eenmaal daags voor de leeftijden 6 jaar en ouder. Dabrafenibdoseringen werden beperkt tot 150 mg tweemaal daags en trametinibdoseringen op 2 mg eenmaal daags. Carboplatine en vincristine werden ingesteld als wekelijkse infusies, gebaseerd op leeftijd en lichaamsoppervlak op doseringen van respectievelijk 175 mg/m² en 1,5 mg/m². Carboplatine en vincristine werden toegediend in een 10 weken durende inductiekuur gevolgd door acht cycli van 6 weken onderhoudstherapie.

Het primaire werkzaamheidseindpunt in beide cohorten was het algehele responspercentage (*Overall Response Rate* [ORR], som van bevestigde complete [CR] en partiële responses [PR]) door onafhankelijke beoordeling op basis van RANO (2017)-criteria voor de LGG-cohort, en RANO (2010)-criteria voor de HGG-cohort. De primaire analyse werd uitgevoerd wanneer alle patiënten in beide cohorten ten minste 32 weken therapie hadden voltooid. De eindanalyse werd 2 jaar na voltooiing van de inschrijving in beide cohorten uitgevoerd.

BRAF-mutatie-positief pediatrisch laaggradig glioom (WHO-graad 1 en 2)

In het laaggradig-glioomcohort werden 110 patiënten gerandomiseerd naar dabrafenib plus trametinib (n=73) of carboplatine plus vincristine (n=37). De mediane leeftijd was 9,5 jaar, met 34 patiënten (30,9%) in de leeftijd van 12 maanden tot <6 jaar, 36 patiënten (32,7%) van 6 tot <12 jaar en 40 patiënten (36,4%) van 12 tot <18 jaar; 60% was vrouwelijk. De meerderheid van de patiënten (80%) had graad 1 glioom bij de eerste diagnose. De meest voorkomende pathologieën waren pilocytair astrocytoom (30,9%), ganglioglioom (27,3%) en LGG niet anders gespecificeerd (18,2%). Metastasen waren aanwezig bij 9 patiënten (8,2%). Eerdere chirurgie werd gemeld bij 91 patiënten (82,7%); onder die patiënten was bij 28 patiënten (25,5%) resectie de procedure bij laatste operatie. Het gebruik van systemische corticosteroïden werd gemeld bij 44 patiënten (41,5%).

Op het moment van de primaire analyse, liet de ORR in de dabrafenib plus trametinib-arm een statistisch significante verbetering zien ten opzichte van carboplatine plus vincristine. De daaropvolgende hiërarchische testen toonden ook een statistisch significante verbetering in progressievrije overleving (PFS) ten opzichte van chemotherapie (tabel 6).

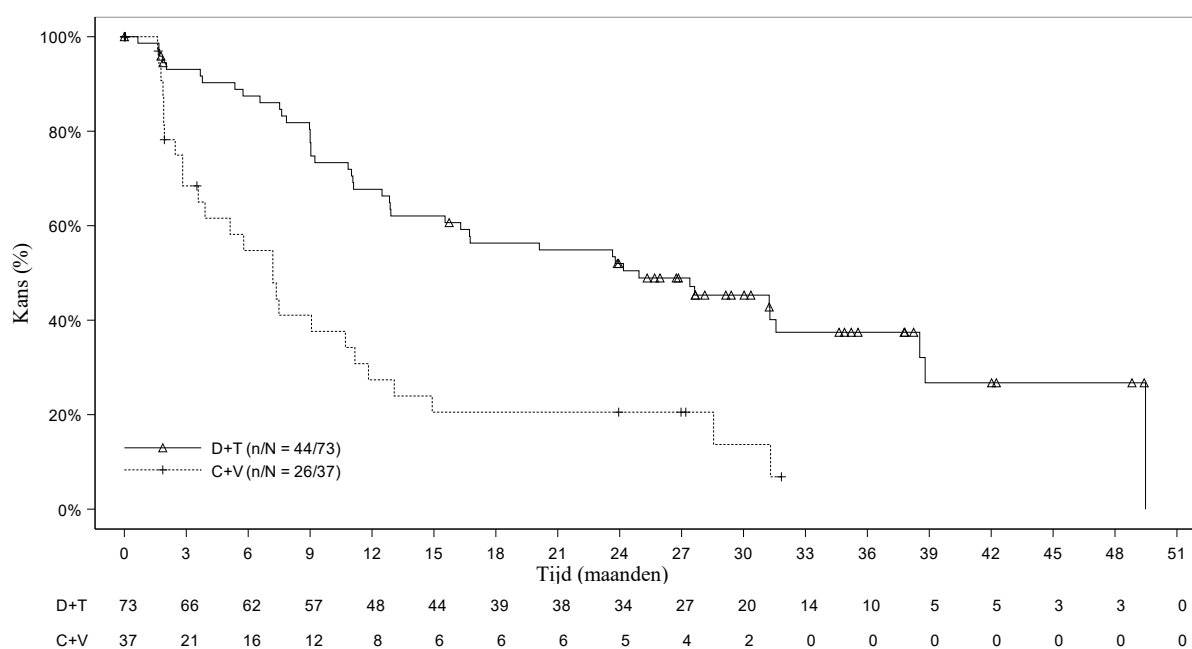
Op het moment van de primaire analyse, uitgevoerd nadat alle patiënten ten minste 32 weken behandeling hadden voltooid of eerder waren gestopt, waren de gegevens over totale overleving (*overall survival*, OS) nog onvolledig (één overlijden werd gemeld in de arm met carboplatine plus vincristine [C+V-arm]).

Tabel 6 Respons en progressievrije overleving gebaseerd op onafhankelijke beoordeling in het hoofdonderzoek G2201 (LGG cohort, primaire analyse)

	Dabrafenib + Trametinib (D+T) N=73	Carboplatine + Vincristine (C+V) N=37
Beste algehele respons		
Complete respons (CR), n (%)	2 (2,7)	1 (2,7)
Partiële respons (PR), n (%)	32 (43,8)	3 (8,1)
Stabiele ziekte (SD), n (%)	30 (41,1)	15 (40,5)
Progressieve ziekte (PD), n (%)	8 (11,0)	12 (32,4)
Onbekend, n (%)	1 (1,4)	6 (16,2) ¹
Algehele responspercentage		
ORR (CR+PR), (95%-BI)	46,6% (34,8 – 58,6%)	10,8% (3,0 – 25,4%)
Oddsratio ² , p-waarde	7,19 (2,3 – 22,4), p<0,001	
Risicoverschil	35,8% (20,6 – 51,0)	
Progressievrije overleving (PFS)		
Mediaan (maanden), (95%-BI)	20,1 (12,8 - NE)	7,4 (3,6 – 11,8)
Hazardratio (95%-BI), p-waarde	0,31 (0,17 – 0,55), p<0,001	
NE=niet te beoordelen (<i>not estimable</i>)		
¹ 4 patiënten gerandomiseerd naar C+V stopten voorafgaand aan de behandeling.		
² Oddsratio (D+T versus C+V) en 95%-BI zijn van een logistische regressie met behandeling als enige covariabele, d.w.z. het is de kans op het waarnemen van een respons in de D+T-arm in vergelijking met de kans op het waarnemen van een respons in de C+V-arm. Oddsratio >1 betekent een voordeel voor D+T.		

Op het moment van de eindanalyse (mediane duur van follow-up: 39,0 maanden) was de ORR op basis van onafhankelijke beoordeling 54,8% in de D+T-arm en 16,2% in de C+V-arm met een oddsratio van 6,26. De analyse bevestigde ook een verbeterde PFS ten opzichte van chemotherapie op basis van onafhankelijke beoordeling met een geschatte 64% risicoreductie in progressie/overlijden (hazard ratio 0,36). De mediane PFS was 24,9 maanden in de D+T-arm en 7,2 maanden in de C+V-arm. In geen van beide armen werden extra sterfgevallen gemeld op het moment van de eindanalyse.

Figuur 1 Kaplan-Meier-curven voor progressievrije overleving gebaseerd op onafhankelijke beoordeling in het hoofdonderzoek G2201 (LGG cohort, eindanalyse)



BRAF-mutatie-positief pediatrisch hooggradig glioom (WHO-graad 3 en 4)

In de enkele arm van het hooggradig-glioomcohort werden 41 patiënten met recidiverend of refractair HGG geïnccludeerd en behandeld met dabrafenib plus trametinib. De mediane leeftijd was 13,0 jaar, met 5 patiënten (12,2%) in de leeftijd van 12 maanden tot 6 jaar, 10 patiënten (24,4%) van 6 tot 12 jaar en 26 patiënten (63,4%) van 12 tot 18 jaar; 56% was vrouw. De histologische graad bij eerste diagnose was graad 4 bij 20 patiënten (48,8%), graad 3 bij 13 patiënten (31,7%), graad 2 bij 4 patiënten (9,8%), graad 1 bij 3 patiënten (7,3%) en ontbrak bij 1 patiënt (2,4%). De meest voorkomende pathologieën waren glioblastoma multiforme (31,7%), anaplastisch pleiomorf xanthoastrocytoma (14,6%), HGG NOS (9,8%) en pleiomorf xanthoastrocytoma (9,8%). Eerdere operatie werd gemeld bij 40 patiënten (97,6%), onder die patiënten was de procedure bij laatste chirurgie resectie bij 24 patiënten (58,5%). Eerdere antineoplastische chemotherapie werd gemeld bij 33 patiënten (80,5%). Eerdere radiotherapie werd gemeld bij 37 patiënten (90,2%). Systemisch corticosteroïdgebruik tijdens de onderzoeksbehandeling werd gemeld bij 24 patiënten (58,5%).

Op het moment van de eindanalyse (mediane duur van follow-up: 45,2 maanden) was de ORR op basis van onafhankelijke beoordeling was 56,1% (23/41), (95%-BI: 39,7; 71,5). CR bij 14 patiënten (34,1%) en PR bij 9 patiënten (22,0%). De gemiddelde responsduur (*duration of response*, DoR) was 27,4 maanden (95%-BI: 9,2; NE).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetische eigenschappen van dabrafenib zijn voornamelijk bepaald bij volwassen patiënten met behulp van de vaste (capsule)formulering. De farmacokinetiek van dabrafenib na enkelvoudige of herhaalde gewichtsgecorrigeerde dosering werd ook geëvalueerd bij 243 pediatrische patiënten. De farmacokinetische populatieanalyse omvatte 61 patiënten in de leeftijd van 1 tot <6 jaar, 77 patiënten van 6 tot <12 jaar en 105 patiënten van 12 tot <18 jaar. Klaring was vergelijkbaar met klaring bij volwassen patiënten. Gewicht werd geïdentificeerd als een significante covariabele voor dabrafenibklaring. Leeftijd was geen significante additionele covariabele. De farmacokinetische blootstellingen aan dabrafenib bij de aanbevolen voor gewicht gecorrigeerde dosis bij pediatrische patiënten lagen binnen het bereik van die waargenomen bij volwassenen.

Absorptie

De dabrafenib suspensie van de dispergeerbare tablet werd snel geabsorbeerd met een mediane tijd tot het bereiken van maximale plasmaconcentratie van 1,5 uur na toediening. De gemiddelde absolute biologische beschikbaarheid van dabrafenibcapsules was 94,5%. De suspensie zal naar verwachting een 20% lagere biologische beschikbaarheid hebben. Gebaseerd op gegevens van volwassen patiënten met de capsuleformulering werd een afname in blootstelling waargenomen bij herhaalde toediening; dit is waarschijnlijk te wijten aan inductie van het eigen metabolisme van dabrafenib. De gemiddelde dag 18/dag 1-verhouding van de accumulatie-AUC was 0,73.

De blootstelling aan dabrafenib (C_{max} en AUC) nam dosisproportioneel toe tussen 12 mg en 300 mg na toediening van een enkelvoudige dosis, maar de toename was minder dan dosisproportioneel na herhaalde toediening tweemaal daags.

In het pediatrische hoofdonderzoek waren steady-state geometrisch gemiddelde (%CV) C_{max} en AUC_{tau} 1330 ng/ml (93,5%) en 4910 ng*uur/ml (54,0%) in het LGG-cohort en 1520 ng/ml (65,9%) en 4300 ng*uur/ml (44,7%) in het HGG-cohort.

Effect van voedsel

Toediening van een enkelvoudige dosis van 150 mg van de suspensie van de dispergeerbare tablet met een vetarme, caloriearme voeding verminderde de biologische beschikbaarheid (met een afname in C_{max} en AUC van respectievelijk 35% en 29%) en vertraagde de absorptie van dabrafenib in vergelijking met de nuchtere toestand in een onderzoek met volwassen gezonde vrijwilligers.

Distributie

Dabrafenib bindt zich aan humane plasma-eiwitten en wordt voor 99,7% gebonden. Het verdelingsvolume in steady-state na een intraveneuze microdosistoediening bij volwassenen was 46 l.

Biotransformatie

Het metabolisme van dabrafenib wordt voornamelijk gemedieerd door CYP2C8 en CYP3A4 om hydroxy-dabrafenib te vormen, dat verder wordt geoxideerd via CYP3A4 om carboxy-dabrafenib te vormen. Carboxy-dabrafenib kan worden gedecarboxyleerd via een niet-enzymatisch proces om desmethyl-dabrafenib te vormen. Carboxy-dabrafenib wordt uitgescheiden via de gal en de urine. Desmethyl-dabrafenib kan ook in het darmstelsel worden gevormd en gereabsorbeerd. Desmethyl-dabrafenib wordt door CYP3A4 gemetaboliseerd tot oxidatieve metabolieten. De terminale halfwaardetijd van hydroxy-dabrafenib loopt parallel met die van het oudermolecuul met een halfwaardetijd van 10 uur, terwijl de carboxy- en desmethyl-metabolieten langere halfwaardetijden vertoonden (21 tot 22 uur). Bij pediatrische patiënten waren de gemiddelde metaboliet-tot-oudermolecuul-AUC-verhoudingen (%CV) na herhaalde toediening van de capsules of de suspensie van de dispergeerbare tablet 0,64 (28%), 15,6 (49%) en 0,69 (62%) voor respectievelijk hydroxy-, carboxy- en desmethyl-dabrafenib. Op basis van blootstelling, relatieve potentie en farmacokinetische eigenschappen is het waarschijnlijk dat zowel hydroxy- als desmethyl-dabrafenib bijdragen aan de klinische werking van dabrafenib; de werking van carboxy-dabrafenib is waarschijnlijk niet significant.

Eliminatie

De terminale halfwaardetijd van dabrafenib na een enkelvoudige intraveneuze microdosis bij volwassen patiënten was 2,6 uur. De terminale halfwaardetijd van dabrafenib na een enkelvoudige orale dosis van de dispergeerbare tabletformulering was 11,5 uur (CV van 67,7%) in een onderzoek met volwassen gezonde vrijwilligers. De schijnbare klaring van dabrafenib bij pediatrische patiënten (mediaan lichaamsgewicht: 38,7 kg) was 11,8 l/uur (CV van 49%).

Bij een orale dosis bestaat de meest belangrijke eliminatieroute van dabrafenib uit metabolisering via CYP3A4 en CYP2C8. Aan dabrafenib verwante stoffen werden voornamelijk via de feces uitgescheiden. Na een orale dosis wordt 71% teruggevonden in de feces; 23% van de dosis werd teruggevonden in de urine, enkel in de vorm van metabolieten.

Geneesmiddelinteracties

Effecten van andere geneesmiddelen op dabrafenib

In vitro is dabrafenib een substraat van humaan P-glycoproteïne (P-gp) en humaan BCRP. Deze transporters hebben echter een minimale invloed op de orale biologische beschikbaarheid en eliminatie van dabrafenib, en het risico op een klinisch relevante geneesmiddelinteractie met remmers van P-gp of BCRP is klein. Van dabrafenib en de 3 belangrijkste metabolieten ervan werd niet aangetoond dat het in-vitro-remmers waren van P-gp.

Effecten van dabrafenib op andere geneesmiddelen

Hoewel dabrafenib en zijn metabolieten, hydroxy-dabrafenib, carboxy-dabrafenib en desmethyl-dabrafenib, remmers waren van humaan organisch anion-transporter (OAT) 1 en OAT3 *in vitro*, en dabrafenib en zijn desmethyl-metaboliet remmers bleken te zijn van organisch kation-transporter 2 (OCT2) *in vitro*, is de kans op een geneesmiddelinteractie met deze transporters minimaal op basis van de klinische blootstelling van dabrafenib en zijn metabolieten.

Speciale patiëntengroepen

Verminderde leverfunctie

Een farmacokinetische populatieanalyse bij volwassen patiënten geeft aan dat licht verhoogde bilirubine- en/of ASAT-niveaus (op basis van de classificatie van het *National Cancer Institute* [NCI]) geen significante invloed hebben op de orale klaring van dabrafenib. Daarnaast had een licht verminderde leverfunctie zoals vastgesteld op basis van bilirubine en ASAT geen significant effect op de plasmaconcentraties van de metabolieten van dabrafenib. Er zijn geen gegevens beschikbaar van patiënten met een matig tot ernstig verminderde leverfunctie. Omdat metabolisering in de lever en galproductie de primaire uitscheidingswegen van dabrafenib en de metabolieten ervan zijn, dient dabrafenib met voorzichtigheid te worden toegediend bij patiënten met een matig tot ernstig verminderde leverfunctie (zie rubriek 4.2).

Verminderde nierfunctie

Een farmacokinetische populatieanalyse bij volwassen patiënten duidt erop dat een licht verminderde nierfunctie geen invloed heeft op de orale klaring van dabrafenib. Hoewel de gegevens bij een matig verminderde nierfunctie beperkt zijn, zouden ze kunnen wijzen op afwezigheid van een klinisch relevant effect. Er zijn geen gegevens beschikbaar van patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie (zie rubriek 4.2).

Ras

Een farmacokinetische populatieanalyse bij volwassen patiënten liet geen significante verschillen zien in de farmacokinetiek van dabrafenib bij Aziatische en Kaukasische patiënten. Er zijn onvoldoende gegevens om het mogelijke effect van andere rassen op de farmacokinetiek van dabrafenib te beoordelen.

Geslacht

Gebaseerd op farmacokinetische populatieanalyses bij volwassen en pediatrische patiënten, was de geschatte klaring van dabrafenib iets lager bij vrouwelijke patiënten, maar het verschil werd niet klinisch relevant geacht.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er zijn geen onderzoeken naar de carcinogeniteit van dabrafenib uitgevoerd. Dabrafenib was niet mutageen of clastogeen tijdens in-vitro-tests bij bacteriën en gekweekte zoogdiercellen en tijdens een in-vivo-micronucleustest bij knaagdieren.

In gecombineerde onderzoeken naar vrouwelijke vruchtbaarheid en vroege embryonale en embryo-foetale ontwikkeling bij ratten was de hoeveelheid ovariële corpora lutea verlaagd bij drachtige vrouwtjes bij 300 mg/kg/dag (ongeveer 3 keer de humane klinische blootstelling op basis van AUC), maar er waren geen effecten op de oestrus, het paren of vruchtbaarheidsindices. Ontwikkelingstoxiciteit, waaronder embryoletaliteit en ventrikelseptumdefecten en verandering in de vorm van de thymus, werd gezien bij 300 mg/kg/dag en vertraagde skeletontwikkeling en verminderd foetaal lichaamsgewicht bij ≥ 20 mg/kg/dag ($\geq 0,5$ keer de humane klinische blootstelling op basis van AUC).

Er zijn geen onderzoeken met dabrafenib naar de mannelijke vruchtbaarheid uitgevoerd. Bij onderzoeken met herhaalde dosering werd echter testiculaire degeneratie/depletie gezien bij ratten en honden ($\geq 0,2$ keer de humane klinische blootstelling op basis van AUC). Testiculaire veranderingen bij ratten en honden waren nog steeds aanwezig na een herstelperiode van 4 weken (zie rubriek 4.6).

Cardiovasculaire effecten, waaronder coronairarteriële degeneratie/necrose en/of bloeding, hypertrofie/bloeding van de atrioventriculaire klep en atriale fibrovasculaire proliferatie, werden gezien bij honden (≥ 2 keer de humane klinische blootstelling op basis van AUC). Focale arteriële/perivasculaire ontsteking in diverse weefsels is waargenomen bij muizen en een verhoogde incidentie van hepatische arteriële degeneratie en spontane cardiomyocytd degeneratie met ontsteking (spontane cardiomyopathie) werd waargenomen bij ratten (respectievelijk $\geq 0,5$ en $0,6$ keer de humane klinische blootstelling voor ratten en muizen). Hepatische effecten, waaronder hepatocellulaire necrose en ontsteking, zijn waargenomen bij muizen ($\geq 0,6$ keer de humane klinische blootstelling).

Bronchoalveolaire ontsteking van de longen werd waargenomen bij verschillende honden bij ≥ 20 mg/kg/dag (≥ 9 keer de humane klinische blootstelling op basis van AUC) en ging gepaard met oppervlakkige en/of moeizame ademhaling.

Reversibele hematologische effecten zijn waargenomen bij honden en ratten die dabrafenib kregen. In onderzoeken van maximaal 13 weken werden verlagingen van het reticulocytenaantal en/of de rode celmassa waargenomen bij honden en ratten (respectievelijk ≥ 10 en 1,4 keer de humane klinische blootstelling).

In toxiciteitsonderzoeken bij jonge ratten werden effecten op groei (kortere lengte van de lange botten), renale toxiciteit (tubulaire afzettingen, verhoogde incidentie van corticale cysten en tubulaire basofilie en reversibele verhogingen van de ureum- en/of creatinineconcentratie) en testiculaire toxiciteit (degeneratie en tubulusdilatatie) waargenomen ($\geq 0,2$ keer de humane klinische blootstelling op basis van de AUC).

Dabrafenib was fototoxisch in een in vitro uitgevoerde fototoxiciteitstest met neutraalroodopname (NRU) van fibroblasten 3T3 van muizenembryo's en *in vivo* in een oraal fototoxiciteitsonderzoek bij haarloze muizen bij doses ≥ 100 mg/kg (>44 keer de humane klinische blootstelling op basis van de C_{max}).

Combinatie met trametinib

In een onderzoek bij honden waarbij dabrafenib en trametinib gedurende 4 weken in combinatie werden gegeven, werden tekenen van gastro-intestinale toxiciteit en afgenomen lymfoïde cellulariteit van de thymus waargenomen bij lagere blootstellingen dan bij honden die alleen trametinib kregen. Verder werd vergelijkbare toxiciteit als in vergelijkbare monotherapieonderzoeken waargenomen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Mannitol (E 421)
Microkristallijne cellulose (E 460)
Crospovidon (E 1202)
Hypromellose (E 464)
Acesulfaamkalium (E 950)
Magnesiumstearaat (E 470b)
Kunstmatige bessensmaak (maltodextrine, propyleenglycol [E 1520], kunstmatige aroma's, triethylcitraat [E 1505], benzylalcohol [E 1519])
Silica, colloïdaal watervrij (E 551)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Dispergeerbare tablet

2 jaar.

Suspensie van de dispergeerbare tablet

Gebruik binnen 30 minuten na bereiding.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Ondoorzichtige witte fles van hogedichtheidpolyethyleen (HDPE) met kindveilige schroefdop van polypropyleen en silicagel als droogmiddel.

Elke fles bevat 210 dispergeerbare tabletten en twee 2 g droogmiddelbussen. Patiënten moeten worden geïnstrueerd om de droogmiddelbussen in de fles te houden en ze niet door te slikken.

Verpakking bevat:

- 1 fles (210 dispergeerbare tabletten) en 2 maatbekertjes.
- 2 flessen (420 dispergeerbare tabletten) en 2 maatbekertjes.

Elk maatbekertje is 30 ml in volume met een 5 ml schaalverdeling.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Bereiding van de suspensie van de dispergeerbare tablet

- De voorgeschreven dosering van Finlee dispergeerbare tabletten moet in het maatbekertje worden gedaan, die ongeveer 5 ml of 10 ml plat drinkwater bevat.
- De hoeveelheid plat drinkwater hangt af van het voorgeschreven aantal dispergeerbare tabletten. Gebruik voor een dosering van 1 tot 4 dispergeerbare tabletten ongeveer 5 ml water en voor een dosering van 5 tot 15 dispergeerbare tabletten ongeveer 10 ml water.
- Het kan 3 minuten (of langer) duren om de tabletten volledig op te lossen.
- De inhoud moet zachtjes geroerd worden met de steel van een roestvrijstalen theelepel en dan onmiddellijk worden toegediend.
- Dien de suspensie toe niet meer dan 30 minuten na bereiding (nadat de tabletten volledig zijn opgelost). Gebruik de suspensie niet als er meer dan 30 minuten zijn verstreken.
- Na toediening van de bereide suspensie zullen er tabletresten in het maatbekertje achterblijven. Het residu kan moeilijk te zien zijn. Voeg ongeveer 5 ml plat drinkwater toe aan het lege maatbekertje en roer met de steel van de roestvrijstalen theelepel om eventuele resterende deeltjes opnieuw op te lossen. De volledige inhoud van het maatbekertje moet worden toegediend.

Toediening met een voedingssonde of een doseerspuit voor orale toediening

- Zodra de suspensie is bereid, trekt u alle suspensie uit het maatbekertje in een spuit die compatibel is met een voedingssonde of met orale toediening.
- Bij toediening via een voedingssonde, spoel de voedingssonde met plat drinkwater vóór toediening en doseer de suspensie in de voedingssonde volgens de instructies van de fabrikant. Na toediening, spoel de voedingssonde met plat drinkwater.
- Bij toediening via een doseerspuit voor orale toediening, plaatst u het uiteinde van de doseerspuit voor orale toediening in de mond met de punt die de binnenkant van de wang raakt. Druk langzaam de zuiger helemaal naar beneden om de volledige dosis toe te dienen.

Een volledige en geïllustreerde gebruiksaanwijzing is te vinden aan het einde van de bijsluiter “Instructies voor gebruik”.

Verwijdering

Het maatbekertje kan worden gebruikt voor maximaal 4 maanden na het eerste gebruik. Na 4 maanden kan het maatbekertje weg worden gegooid bij het huishoudelijk afval.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/23/1767/001-002

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

15 november 2023

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <https://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikanten verantwoordelijk voor vrijgifte

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

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova ulica 57
1000, Ljubljana
Slovenië

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

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Neurenberg
Duitsland

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

• Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Finlee 10 mg dispergeerbare tabletten
dabrafenib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke dispergeerbare tablet bevat dabrafenibmesilaat overeenkomend met 10 mg dabrafenib.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat benzylalcohol. Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Dispergeerbare tablet

1 fles met 210 dispergeerbare tabletten + 2 maatbekertjes
420 (2 flessen met 210) dispergeerbare tabletten + 2 maatbekertjes

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik
Los de tabletten op in water voor het doorslikken.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Bevat een droogmiddel, niet verwijderen en niet opeten.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP
Gebruik binnen 30 minuten na bereiding.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/23/1767/001	1 fles met 210 dispergeerbare tabletten + 2 maatbekertjes
EU/1/23/1767/002	420 (2 flessen met 210) dispergeerbare tabletten + 2 maatbekertjes

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Finlee 10 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

FLESETIKET

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Finlee 10 mg dispergeerbare tabletten
dabrafenib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke dispergeerbare tablet bevat dabrafenibmesilaat overeenkomend met 10 mg of dabrafenib.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat benzylalcohol. Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Dispergeerbare tabletten

210 dispergeerbare tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik
Los de tabletten op in water voor het doorslikken.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP
Gebruik binnen 30 minuten na bereiding.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Novartis Europharm Limited

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/23/1767/001

1 fles met 210 dispergeerbare tabletten + 2 maatbekertjes

EU/1/23/1767/002

420 (2 flessen met 210) dispergeerbare tabletten + 2 maatbekertjes

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Finlee 10 mg dispergeerbare tabletten dabrafenib

Lees goed de hele bijsluiter voordat uw kind dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met de arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan uw kind voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als uw kind.
- Krijgt uw kind last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt uw kind een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met de arts, apotheker of verpleegkundige.
- De informatie in deze bijsluiter is voor u of uw kind – maar in de bijsluiter staat alleen "uw kind".

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Finlee en waarvoor wordt dit middel ingenomen?
2. Wanneer mag u dit middel niet toedienen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe dient u dit middel toe?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Finlee en waarvoor wordt dit middel ingenomen?

Finlee is een geneesmiddel dat de werkzame stof dabrafenib bevat.

Het wordt gebruikt in combinatie met een ander geneesmiddel (trametinib drank) bij kinderen van 1 jaar en ouder om een type hersentumor genaamd glioom te behandelen.

Finlee kan worden gebruikt bij patiënten met:

- laaggradig glioom
- hooggradig glioom als de patiënt ten minste één eerdere bestraling en/of chemotherapiebehandeling heeft gehad.

Finlee wordt gebruikt voor de behandeling van patiënten bij wie de hersentumor een bepaalde mutatie (verandering) heeft in het zogenaamde BRAF-gen. Door deze mutatie maakt het lichaam foute eiwitten aan, die ervoor kunnen zorgen dat de tumor zich ontwikkelt. De arts zal testen op deze mutatie voordat de behandeling wordt gestart.

Samen met trametinib richt Finlee zich op deze foute eiwitten en remt of stopt de ontwikkeling van de tumor. **Lees ook de bijsluiter van trametinib drank.**

2. Wanneer mag u dit middel niet toedienen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet toedienen?

- **Uw kind is allergisch** voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met de arts voordat u dit middel toedient. De arts moet ervan op de hoogte zijn als uw kind:

- **oogproblemen** heeft, waaronder verstopping van de ader die voor de bloedafvoer vanuit het oog zorgt (retinale veneuze oclusie) of zwelling in het oog die veroorzaakt kan worden door lekkage van vocht (chorioretinopathie).
- **hartproblemen** heeft, zoals hartfalen of problemen met de hartslag.
- **nierproblemen** heeft of heeft gehad.
- **leverproblemen** heeft of heeft gehad.
- **long- of ademhalingsproblemen** heeft of heeft gehad, waaronder moeite met ademen, vaak met een droge hoest, kortademigheid en vermoeidheid.
- **maag-darmproblemen** heeft of heeft gehad, zoals diverticulitis (ontstoken kuiltjes in de dikke darm) of uitzaaiingen in het maag-darmkanaal.

Voordat uw kind begint met het gebruik van Finlee, en tijdens en na de behandeling, zal de arts controles uitvoeren om complicaties te voorkomen.

Huidonderzoek

Finlee kan huidkanker veroorzaken. Meestal blijft het bij een plaatselijke huidverandering die door een operatie kan worden verwijderd zonder dat de behandeling met Finlee moet worden onderbroken. De arts kan de huid van uw kind controleren vóór en regelmatig tijdens de behandeling.

Controleer de huid van uw kind elke maand, zowel tijdens de behandeling als in de 6 maanden na het stoppen met het gebruik van dit geneesmiddel. **Vertel het de arts** zo snel mogelijk als u een verandering van de huid van uw kind opmerkt, zoals een nieuwe wrat, huidzweer of roodachtige bult die bloedt of niet geneest, of een verandering in de grootte of kleur van een moedervlek.

Tumorlyssyndroom

Als uw kind de volgende klachten ervaart, **vertel het de arts** onmiddellijk, omdat dit een levensbedreigende aandoening kan zijn: misselijkheid, kortademigheid, onregelmatige hartslag, spierkrampen, toevallen, de plas ziet er troebel uit, hij/zij plast minder dan normaal en vermoeidheid. Deze klachten kunnen het gevolg zijn van bepaalde stofwisselingsproblemen die kunnen optreden tijdens de behandeling van kanker. Ze worden veroorzaakt door de afbraakproducten van stervende kankercellen (tumorlyssyndroom of TLS), waardoor de werking van de nieren kan veranderen (zie ook rubriek 4).

Kinderen jonger dan 1 jaar

De effecten van Finlee in kinderen jonger dan 1 jaar zijn niet bekend. Daarom wordt Finlee niet aanbevolen in deze leeftijdsgroep.

Patiënten ouder dan 18 jaar

Informatie over de behandeling van patiënten ouder dan 18 jaar met glioom is beperkt, en daarom moet voortzetting van de behandeling tot in de volwassenheid worden beoordeeld door de arts.

Gebruikt uw kind nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt uw kind naast Finlee nog andere geneesmiddelen, heeft uw kind dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat uw kind binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan de arts, apotheker of verpleegkundige voorafgaand aan de behandeling. Dit geldt ook voor geneesmiddelen waar geen voorschrift voor nodig is.

Sommige geneesmiddelen kunnen invloed hebben op de werking van Finlee of het risico op bijwerkingen vergroten. Finlee kan ook invloed hebben op de werking van andere geneesmiddelen. Het gaat hierbij onder meer om:

- geneesmiddelen die gebruikt worden om zwangerschap te voorkomen (anticonceptiemiddelen) die hormonen bevatten, zoals “de pil”, injecties of pleisters
- geneesmiddelen die gebruikt worden om bloedpropjes tegen te gaan (bloedverdunners), zoals warfarine en acenocoumarol

- geneesmiddelen die gebruikt worden om hartaandoeningen te behandelen, zoals digoxine
- geneesmiddelen die gebruikt worden voor de behandeling van schimmelinfecties, zoals itraconazol, voriconazol en posaconazol
- geneesmiddelen die gebruikt worden voor de behandeling van het syndroom van Cushing, zoals ketoconazol
- een aantal geneesmiddelen die calciumantagonisten heten, gebruikt voor de behandeling van een hoge bloeddruk, zoals diltiazem, felodipine, nicardipine, nifedipine of verapamil
- geneesmiddelen die gebruikt worden voor de behandeling van kanker, zoals cabazitaxel
- een aantal geneesmiddelen die gebruikt worden om het vet (lipiden) in het bloed te verlagen, zoals gemfibrozil
- een aantal geneesmiddelen die gebruikt worden om bepaalde psychiatrische aandoeningen te behandelen, zoals haloperidol
- een aantal geneesmiddelen die antibiotica heten, zoals claritromycine, doxycycline en telitromycine
- een aantal geneesmiddelen die gebruikt worden voor de behandeling van tuberculose (tbc), zoals rifampicine
- een aantal geneesmiddelen die gebruikt worden om het cholesterolgehalte te verlagen, zoals atorvastatine en simvastatine
- een aantal geneesmiddelen die immunosuppressiva heten, zoals ciclosporine, tacrolimus en sirolimus
- een aantal geneesmiddelen die ontstekingsremmers heten, zoals dexamethason en methylprednisolon
- een aantal geneesmiddelen die gebruikt worden voor de behandeling van hiv (humaan immunodeficiëntievirus), zoals ritonavir, amprenavir, indinavir, darunavir, delavirdine, efavirenz, fosamprenavir, lopinavir, nelfinavir, tipranavir, saquinavir en atazanavir
- een aantal geneesmiddelen die gebruikt worden om te helpen met slapen, zoals diazepam, midazolam en zolpidem
- een aantal geneesmiddelen die gebruikt worden om pijn te verlichten, zoals fentanyl en methadon
- geneesmiddelen die gebruikt worden voor de behandeling van toevallen (epilepsie), zoals fenytoïne, fenobarbital, primidon, valproïnezuur en carbamazepine
- geneesmiddelen die antidepressiva heten, zoals nefazodon en het kruidengeneesmiddel sint-janskruid (*Hypericum perforatum*)

Als uw kind een van deze geneesmiddelen gebruikt (of als u het niet zeker weet), moet u de **arts, apotheker of verpleegkundige inlichten**. Het kan zijn dat de arts besluit de dosis aan te passen.

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

Zwangerschap

- Is uw kind zwanger, of denkt u dat uw kind zwanger zou kunnen zijn? Neem dan contact op met de arts of verpleegkundige voordat dit geneesmiddel aan uw kind wordt gegeven. Finlee kan mogelijk schadelijk zijn voor het ongeboren kind.
- Vertel het onmiddellijk aan de arts als uw kind zwanger wordt in de periode dat zij dit geneesmiddel inneemt.

Borstvoeding

Het is niet bekend of Finlee in de moedermelk terecht kan komen. Vertel het de arts als uw kind borstvoeding geeft of van plan is om borstvoeding te geven. U, uw kind en de arts moeten besluiten of uw kind Finlee gaat gebruiken of dat zij borstvoeding gaat geven.

Vruchtbaarheid

Finlee kan de hoeveelheid spermacellen verminderen. Het is mogelijk dat de hoeveelheid niet meer terugkeert naar de normale niveaus nadat de behandeling met Finlee is beëindigd.

Het gebruik van Finlee met trametinib drank: trametinib kan de vruchtbaarheid verminderen bij zowel mannen als vrouwen.

Besprek met de arts vóór het begin van de behandeling met Finlee wat de mogelijkheden zijn om de kansen dat uw kind in de toekomst kinderen kan krijgen te verhogen.

Anticonceptie

- Als uw kind zwanger zou kunnen worden, moet zij een betrouwbare anticonceptiemethode gebruiken tijdens het gebruik van Finlee in combinatie met trametinib drank en gedurende ten minste 16 weken na de laatste dosis Finlee in combinatie met trametinib.
- Anticonceptiemiddelen die hormonen bevatten (zoals “de pil”, injecties of pleisters) kunnen minder goed werken tijdens het gebruik van Finlee in combinatie met trametinib drank. Een andere effectieve anticonceptiemethode moet worden gebruikt om zwangerschap te voorkomen tijdens het gebruik van deze twee geneesmiddelen. Vraag de arts of verpleegkundige om advies.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Finlee kan bijwerkingen hebben die van invloed kunnen zijn op het vermogen van uw kind om met de auto of bromfiet te rijden, te fietsen of te steppen, machines te gebruiken of andere activiteiten te doen waarvoor je alert moet zijn. Als uw kind problemen heeft met het gezichtsvermogen, zich moe of zwak voelt of weinig energie heeft, moet het zulke activiteiten vermijden.

In rubriek 4 vindt u beschrijvingen van deze effecten. Lees alle informatie in deze bijsluiter voor advies.

Neem bij twijfel contact op met de arts, apotheker of verpleegkundige. De ziekte, klachten en behandelingsituatie van uw kind kunnen ook van invloed zijn op zijn/haar vermogen om deel te nemen aan zulke activiteiten.

Finlee bevat kalium

Dit middel bevat kalium, minder dan 1 mmol (39 mg) per maximale dagelijkse dosis, dat wil zeggen dat het in wezen ‘kaliumvrij’ is.

Finlee bevat benzylalcohol

Dit middel bevat <0,00078 mg benzylalcohol in elke dispergeerbare tablet.

Benzylalcohol kan allergische reacties veroorzaken.

Vraag uw arts of apotheker om advies als uw kind zwanger is of borstvoeding geeft. Grote hoeveelheden benzylalcohol kunnen zich namelijk ophopen in het lichaam van uw kind en bijwerkingen veroorzaken (zogenoemde metabole acidose).

Vraag uw arts of apotheker om advies als uw kind een leveraandoening of nieraandoening heeft. Grote hoeveelheden benzylalcohol kunnen zich namelijk ophopen in het lichaam van uw kind en bijwerkingen veroorzaken (zogenoemde metabole acidose).

3. Hoe dient u dit middel toe?

Geef dit geneesmiddel aan uw kind altijd precies zoals de arts, apotheker of verpleegkundige u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met de arts, apotheker of verpleegkundige.

Hoeveel moet u geven?

De arts zal beslissen over de juiste dosis Finlee gebaseerd op het lichaamsgewicht van uw kind.

De arts kan beslissen dat uw kind een lagere dosis moet innemen als het bijwerkingen krijgt.

Hoe dient u dit middel toe?

Lees de gebruiksaanwijzing aan het einde van deze bijsluiters voor meer informatie over het bereiden en toedienen van de oplossing van de dispergeerbare tabletten.

- Geef **Finlee tweemaal per dag**. Als u Finlee iedere dag op hetzelfde tijdstip geeft, helpt het u te onthouden wanneer u het geneesmiddel moet geven. Dien elke dosis toe met een tussenpoos van ongeveer 12 uur. Trametinib drank wordt maar één keer per dag ingenomen. Geef trametinib drank met **of** de ochtenddosering **of** de avonddosering van Finlee.
- Geef Finlee op een lege maag, ten minste één uur voor of twee uur na een maaltijd; dit houdt in dat:
 - na het innemen van Finlee uw kind **ten minste 1 uur** moet wachten voordat het gaat eten.
 - na het eten uw kind **ten minste 2 uur** moet wachten voordat het Finlee inneemt.
 - indien nodig, borstvoeding en/ of babyvoeding mag worden gegeven op verzoek.

Heeft u te veel van dit middel toegediend?

Vraag de arts, apotheker of verpleegkundige om advies als u te veel Finlee heeft toegediend. Laat, indien mogelijk, de verpakking van Finlee en deze bijsluiter zien.

Bent u vergeten dit middel toe te dienen?

Als u de gemiste dosis minder dan 6 uur geleden had moeten toedienen, geef deze zodra u eraan denkt. Als u de gemiste dosis 6 uur of meer dan 6 uur geleden had moeten toedienen, sla die dosis dan over en geef de volgende dosis op het normale tijdstip. Blijf Finlee daarna toedienen op regelmatige tijdstippen zoals gebruikelijk.

Geef geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als uw kind moet overgeven na het innemen van Finlee

Als uw kind overgeeft na het innemen van Finlee, geef dan geen andere dosis tot de volgende geplande dosis.

Als u stopt met het toedienen van dit middel

Dien Finlee toe zolang als de arts dit aanraadt. Stop niet met het toedienen, tenzij de arts, apotheker of verpleegkundige dit adviseert.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met de arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Stop met het toedienen van dit geneesmiddel en zoek onmiddellijk medische hulp als uw kind een van de volgende klachten heeft:

- ophoesten van bloed, bloed in de urine, braaksel dat bloed bevat of dat eruitziet als ‘koffiedik’, rode of zwarte ontlasting die eruitziet als teer. Dit kunnen tekenen zijn van bloedingen.
- koorts (een temperatuur van 38°C of hoger).
- pijn op de borst of niet goed kunnen ademen, soms met koorts of hoesten. Dit kunnen tekenen zijn van een longontsteking (pneumonitis of interstitiële longziekte).
- wazig zien, verlies van het gezichtsvermogen of andere veranderingen in het gezichtsvermogen. Dit kunnen tekenen zijn van het loslaten van het netvlies.
- rode ogen, pijn aan het oog, verhoogde gevoeligheid voor licht. Dit kunnen tekenen zijn van een ontsteking van de binnenkant van het oog (uveïtis).
- onverklaarbare spierpijn, spierkramp of spierzwakte, donkergekleurde urine. Dit kunnen tekenen zijn van schade aan de spieren (rhabdomyolyse).
- ernstige buikpijn. Dit kan een teken zijn van een ontsteking van de alvleesklier (pancreatitis).

- koorts, gezwollen lymfeklieren, blauwe plekken en huiduitslag die samen optreden. Dit kunnen tekenen zijn van een aandoening waarbij het immuunsysteem te veel cellen aanmaakt die infecties bestrijden, die verschillende klachten kan veroorzaken (hemofagocytair lymfohistiocytose).
- misselijkheid, kortademigheid, onregelmatige hartslag, spierkrampen, toevallen, de plas ziet er troebel uit, hij/zij plast minder dan normaal en vermoeidheid. Dit kunnen verschijnselen zijn van een aandoening die het gevolg is van een snelle afbraak van kankercellen, die bij sommige mensen dodelijk kan zijn (tumorlyssyndroom of TLS).
- roodachtige vlekken op de romp die cirkelvormig of doelvormig zijn, met of zonder centrale blaren, loslaten van de huid, zweren op mond, keel, neus, geslachtsorganen en ogen. Dit kunnen tekenen zijn van ernstige vormen van huiduitslag die levensbedreigend kunnen zijn en die kunnen worden voorafgegaan door koorts en griepachtige verschijnselen (Stevens-Johnson-syndroom), wijdverspreide huiduitslag, koorts en vergrote lymfeklieren (DRESS-syndroom/ geneesmiddel-overgevoeligheidssyndroom).

Andere mogelijke bijwerkingen

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- Hoofdpijn
- Duizeligheid
- Hoesten
- Diarree, misselijkheid, overgeven, verstopping, buikpijn
- Huidproblemen zoals uitslag, acne-achtige uitslag, droge of jeukende huid, rode huid
- Wratachtige groeisels (huidpapilloom)
- Infectie van het nagelbed
- Pijn in de armen, benen of gewrichten
- Gebrek aan energie of zich zwak of moe voelen
- Gewichtstoename
- Infecties van de bovenste luchtwegen met klachten zoals keelpijn en verstopte neus (nasofaryngitis)
- Verhoging van leverenzymen, aangetoond in bloedonderzoek
- Verlaagd aantal witte bloedcellen (neutropenie, leukopenie)
- Verlaagd aantal rode bloedcellen (anemie)

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- Vaak plassen met pijn of branderig gevoel (urineweginfectie)
- Huidaandoeningen, waaronder infectie van de huid (cellulitis), ontsteking van de haarzakjes in de huid, ontstoken schilferige huid (gegeneraliseerde exfoliatieve dermatitis), verdikking van de buitenste huidlaag (hyperkeratose)
- Afnomen eetlust
- Lage bloeddruk (hypotensie)
- Hoge bloeddruk (hypertensie)
- Kortademigheid
- Pijnlijke mond of mondzweren, ontsteking van het slijmvlies
- Ontsteking van de vetlaag onder de huid (panniculitis)
- Ongebruikelijk haarverlies of dunner worden van het haar
- Rode, pijnlijke handen en voeten (hand-voetsyndroom)
- Spierspasmen
- Koude rillingen
- Allergische reactie (overgevoeligheid)
- Uitdroging
- Problemen met het gezichtsvermogen, zoals wazig zien
- Vertraagde hartslag (bradycardie)
- Vermoeidheid, pijn op de borst, een licht gevoel in het hoofd, hartkloppingen (verlaagde ejectiefractie)

- Zwelling van weefsel (oedeem)
- Spierpijn (myalgie)
- Vermoeidheid, koude rillingen, keelpijn, spier-of gewrichtspijn (griepachtige ziekte)
- Afwijkende testresultaten voor creatinefosfokinase, een enzym dat voornamelijk voorkomt in het hart, de hersenen en de skeletspieren
- Verhoging van de bloedsuikerwaarde
- Lage hoeveelheid van natrium of fosfaat in het bloed
- Verminderd aantal bloedplaatjes (cellen die zorgen voor het stollen van bloed)
- Verhoogde gevoeligheid van de huid voor zonlicht

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

- Onregelmatige hartslag (atrioventriculair blok)
- Ontsteking van de darmen (colitis)
- Kloten van de huid
- Nachtzweeten
- Erg veel zweten
- Gezwollen, pijnlijke, rode tot donkerroodpaarse plekken op de huid of zweren, voornamelijk op de armen, de benen, het gezicht en de hals, met koorts (tekenen van acute febrile neutrofiele dermatose)

Naast de hierboven beschreven bijwerkingen zijn de volgende bijwerkingen tot nu toe alleen gemeld bij volwassen patiënten, maar ze kunnen ook voorkomen bij kinderen:

- problemen met de zenuwen die pijn, verminderd gevoel of tintelingen in handen en voeten en/of spierzwakte kunnen veroorzaken (perifere neuropathie)
- droge mond
- nierfalen
- goedaardig gezwel van de huid (steelwrat, of acrochordon)
- ontstekingsziekte die voornamelijk de huid, longen, ogen en lymfeklieren aantast (sarcoïdose)
- ontsteking van de nieren
- een gat (perforatie) in de maag of darmen
- ontsteking van de hartspeer, wat kan leiden tot kortademigheid, koorts, hartkloppingen en pijn op de borst
- plaatselijke reacties op getatoeëerde huid
- verergering van de bijwerkingen van bestraling

Het melden van bijwerkingen

Krijgt uw kind last van bijwerkingen, neem dan contact op met de arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het flesetiket en de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Geef de oplossing uiterlijk 30 minuten nadat de tabletten zijn opgelost.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag de apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is dabrafenib. Elke dispergeerbare tablet bevat dabrafenibmesilaat overeenkomend met 10 mg dabrafenib.
- De andere stoffen zijn: mannitol (E 421), microkristallijne cellulose (E 460), crospovidon (E 1202), hypromellose (E 464), acesulfaamkalium (E 950) (zie rubriek 2), magnesiumstearaat (E 470b), kunstmatige bessensmaak (maltodextrine, propyleenglycol [E 1520], kunstmatige aroma's, triethylcitraat [E 1505], benzylalcohol [E 1519] [zie rubriek 2]), en silica, colloïdaal watervrij (E 551).

Hoe ziet Finlee eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Finlee 10 mg dispergeerbare tabletten zijn wit tot lichtgele, ronde tabletten van 6 mm bedrukt met "D" aan de ene kant en "NVR" aan de andere kant.

De flessen zijn wit plastic met een plastic schroefsluiting.

De flessen bevatten ook een silicagel droogmiddel in kleine cilindervormige busjes. Het droogmiddel moet in de fles worden bewaard en mag niet worden opgegeten.

Finlee 10 mg dispergeerbare tabletten zijn beschikbaar in verpakkingen met 1 of 2 flessen (210 of 420 dispergeerbare tabletten) en 2 maatbekertjes.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

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

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova ulica 57
1000, Ljubljana
Slovenië

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

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Neurenberg
Duitsland

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

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

Κύπρος

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

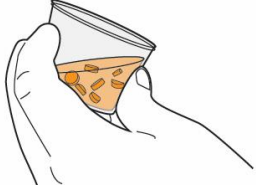
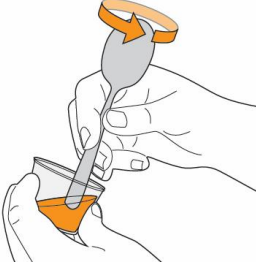
SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <https://www.ema.europa.eu>.

INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

RUBRIEK A TOEDIENING MET EEN MAATBEKERTJE	
U moet de tabletten in water oplossen voordat u Finlee geeft. Volg de instructies hieronder om de tabletten in water te mengen. Als Finlee oplossing op uw huid komt, was de huid goed met water en zeep. Als Finlee oplossing in uw ogen komt, spoel ze goed met koud water. Als u Finlee oplossing morst, volg dan de instructies onder “REINIGEN NA MORSEN”.	
1 Was en droog uw handen voordat u Finlee toedient.	
2 Voeg plat drinkwater toe aan het maatbekertje: ○ ongeveer 5 ml voor 1 tot 4 tabletten ○ ongeveer 10 ml voor 5 tot 15 tabletten	
3 Verwijder de kindveilige dop door deze naar beneden te duwen en tegen de klok in te draaien.	
4 Tel het voorgeschreven aantal tabletten in uw hand en doe ze in het maatbekertje. De fles bevat 2 plastic busjes met silicagel droogmiddel om de tabletten droog te houden. Als de busjes eruit vallen, doe ze dan terug in de fles. De busjes niet weggooien. Sluit de fles met de dop. Bewaar de gesloten fles in het doosje buiten het zicht en bereik van kinderen.	
5 Kantel het maatbekertje iets en roer zachtjes met het handvat van een roestvrijstalen theelepel totdat de tabletten helemaal zijn opgelost (dit kan 3 minuten of langer duren). De oplossing zal troebel wit zijn als deze klaar is. Geef de oplossing uiterlijk 30 minuten nadat de tabletten zijn opgelost.	

6	
Zorg ervoor dat uw kind de oplossing in het maatbekertje helemaal opdrinkt.	
7	
Voeg ongeveer 5 ml plat drinkwater toe aan het lege maatbekertje en roer met het handvat van de roestvrijstalen theelepel (er zullen restjes tabletten in het maatbekertje zitten die moeilijk te zien kunnen zijn).	
8	
Zorg ervoor dat uw kind ook deze oplossing in het maatbekertje helemaal opdrinkt.	
9	
Als u volgens het voorschrift van de arts 5 tot 15 tabletten heeft toegediend: herhaal stappen 7 en 8.	
10	
Voor schoonmaakinstructies, zie “RUBRIEK C”.	

RUBRIEK B TOEDIENEN MET DOSEERSPUIT VOOR ORALE TOEDIENING OF VOEDINGSSONDE							
Minimale grootte van de voedingssonde:							
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Uw dosis</th><th>Minimale grootte</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1 tot 3 tabletten</td><td>10 Franse maat</td></tr> <tr> <td>4 tot 15 tabletten</td><td>12 Franse maat</td></tr> </tbody> </table>		Uw dosis	Minimale grootte	1 tot 3 tabletten	10 Franse maat	4 tot 15 tabletten	12 Franse maat
Uw dosis	Minimale grootte						
1 tot 3 tabletten	10 Franse maat						
4 tot 15 tabletten	12 Franse maat						
1							
Volg stappen 1 tot en met 5 in “RUBRIEK A” om de tabletten op te lossen, en ga daarna naar stap 2 in deze rubriek.							
2							
Zuig alle oplossing uit het maatbekertje in een spuit die geschikt is voor gebruik met een voedingssonde of voor orale toediening.							

3a Toediening via doseerspuit voor orale toediening: plaats het uiteinde van de doseerspuit voor orale toediening in de mond, met de punt tegen de binnenkant van de wang. Druk langzaam de zuiger helemaal naar beneden om de volledige dosis toe te dienen. WAARSCHUWING: het toedienen van Finlee in de keel of het te snel indrukken van de zuiger kan verslikking veroorzaken.	
3b Toediening via voedingssonde: doseer de oplossing in de voedingssonde volgens de instructies van de fabrikant van de voedingssonde.	
4 Voeg ongeveer 5 ml plat drinkwater toe aan het lege maatbekertje en roer met het handvat van de roestvrijstalen theelepel (er zullen restjes tabletten in het maatbekertje zitten die moeilijk te zien kunnen zijn).	
5 Zuig alle oplossing uit het maatbekertje in een spuit die geschikt is voor gebruik met een voedingssonde of voor orale toediening.	
6 Doseer de oplossing in de voedingssonde of aan de binnenkant van de wang.	
7 Herhaal stappen 4 tot 6 in totaal 3 keer om de volledige dosis te geven.	
8 Voor schoonmaakinstructies, zie "RUBRIEK C".	

RUBRIEK C SCHOONMAKEN

Maatbekertje

- Spoel het maatbekertje direct na het doseren af met water. Gebruik geen heet water, omdat dit het maatbekertje kan vervormen.
- Schud overtollig water af en veeg het droog met schone papieren handdoeken.
- Houd het maatbekertje altijd uit de buurt van uw keukenartikelen om kruisbesmetting te voorkomen.
- Als beide maatbekertjes vuil worden en niet met alleen water kunnen worden schoongemaakt, neem dan contact op met uw apotheker voor een nieuw maatbekertje.

Theelepel

- Was de theelepel met de hand af met warm zeepwater of in de vaatwasser.

Doseerspuit voor orale toediening

Indien gebruikt, reinig de doseerspuit als volgt:

1. Vul een glas met een warm sopje.
2. Plaats de doseerspuit in het glas met het warme zeepwater.
3. Trek water op in de doseerspuit en leeg deze weer 4 tot 5 keer.
4. Haal de zuiger uit de cilinder.
5. Spoel het glas, de zuiger en de cilinder af onder warm kraanwater.
6. Laat de zuiger en de cilinder op een droge ondergrond aan de lucht drogen voor het volgende gebruik.

U kunt het maatbekertje tot 4 maanden na het eerste gebruik gebruiken. Na 4 maanden, gooi het maatbekertje weg bij uw huishoudelijk afval.

REINIGEN NA MORSEN

Volg deze stappen als u Finlee oplossing morst:

1. Trek plastic handschoenen aan.
2. Neem de oplossing volledig op met behulp van een absorberend materiaal, zoals papieren handdoeken gedrenkt in een mengsel van water en huishoudelijk ontsmettingsmiddel.
3. Herhaal de reiniging met vers gedrenkt absorberend materiaal ten minste 3 keer totdat het gebied schoon is.
4. Droog het gebied met papieren handdoeken.
5. Gooi alle wegwerpmaterialen weg die zijn gebruikt bij het schoonmaken in een afsluitbare plastic zak.
6. Vraag uw apotheker hoe u de plastic zak moet weggooien.
7. Was uw handen heel goed met water en zeep.

BIJLAGE IV

WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES EN REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE VOORWAARDEN VAN DE VERGUNNING(EN) VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR's) voor dabrafenib heeft het PRAC de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Gezien de beschikbare gegevens over gevallen van uitgestelde reactie op bestraling en radiosensibilisatie uit klinische onderzoeken, de literatuur, spontane meldingen (waaronder in sommige gevallen met een nauw tijdsverband), de lokalisatie van het verschijnsel binnen het bestraalde gebied en een plausibel werkingsmechanisme, acht het PRAC een causaal verband tussen dabrafenib en de versterking van stralingstoxiciteit op zijn minst een redelijke mogelijkheid. Het PRAC heeft geconcludeerd dat de productinformatie van producten die dabrafenib bevatten dienovereenkomstig moet worden aangepast.

Na beoordeling van de aanbeveling van het PRAC stemt het CHMP in met de algemene conclusies van het PRAC en de redenen voor die aanbeveling.

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor dabrafenib is het CHMP van mening dat de baten-risicoverhouding van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) dabrafenib bevat(ten) ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

Het CHMP beveelt aan de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen te wijzigen.