

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Finlee 10 mg dispergerbare tablett

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver dispergerbare tablett inneholder dabrafenibmesilat tilsvarende 10 mg dabrafenib.

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver dispergerbare tablett inneholder < 0,00078 mg benzylalkohol.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1

3. LEGEMIDDELFORM

Dispergerbar tablett.

Hvit til svakt gul, rund, bikonveks tablett på 6 mm, preget med "D" på den ene siden og "NVR" på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Lavgradig gliom

Finlee i kombinasjon med trametinib er indisert til behandling av pediatriske pasienter i alderen 1 år og eldre med lavgradig gliom (LGG) med BRAF V600E-mutasjon som trenger systemisk behandling.

Høygradig gliom

Finlee i kombinasjon med trametinib er indisert til behandling av pediatriske pasienter i alderen 1 år og eldre med høygradig gliom (HGG) med BRAF V600E-mutasjon og som tidligere har fått stråle- og/eller kjemoterapi minst én gang.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med Finlee bør igangsettes og overvåkes av kvalifisert lege med erfaring i bruk av legemidler mot kreft.

Før behandling med Finlee igangsettes, må pasienten ha bekreftet tilstedeværende BRAF V600-mutasjon. Undersøkelsen skal foretas ved bruk av et CE-merket *in vitro*-diagnostisk (IVD) medisinsk utstyr med korresponderende tiltenkt formål. Dersom et CE-merket IVD-produkt ikke er tilgjengelig, skal bekreftelsen av tilstedeværende BRAF V600-mutasjon foretas med en alternativ validert test.

Finlee brukes i kombinasjon med trametinib pulver til mikstur, oppløsning. For dosering, se preparatomtalen (SPC) til trametinib pulver til mikstur, oppløsning.

Siden bioekvivalens ikke har blitt påvist, skal ikke Finlee erstattes med andre formuleringer av dabrafenib (se pkt. 5.2).

Dosering

Den anbefalte dosen av Finlee to ganger daglig beregnes ut ifra kroppsvekt (tabell 1).

Tabell 1 Doseringsregime basert på kroppsvekt

Kroppsvekt*	Anbefalt dose (mg dabrafenib) to ganger dalig	Anbefalt dose (antall 10 mg tabletter) to ganger daglig
8 til 9 kg	20 mg	2
10 til 13 kg	30 mg	3
14 til 17 kg	40 mg	4
18 til 21 kg	50 mg	5
22 til 25 kg	60 mg	6
26 til 29 kg	70 mg	7
30 til 33 kg	80 mg	8
34 til 37 kg	90 mg	9
38 til 41 kg	100 mg	10
42 til 45 kg	110 mg	11
46 til 50 kg	130 mg	13
≥ 51 kg	150 mg	15

*Rund opp kroppsvekten til nærmeste kg hvis nødvendig.
Den anbefalte dosen for pasienter med kroppsvekt under 8 kg er ikke blitt fastslått.
Se preparatomtalen (SPC) til trametinib pulver til mikstur, oppløsning, "Dosering" og "Administrasjonsmåte", for doseringsinstruksjoner for behandling med trametinib når denne brukes i kombinasjon med Finlee.

Behandlingsvarighet

Behandling med Finlee bør fortsette inntil sykdomsprogresjon eller inntil utvikling av uakseptabel toksisitet. Det er begrensede data hos pasienter over 18 år med gliom, og fortsatt behandling inn i voksen alder bør baseres på nytte og risiko for den individuelle pasienten som vurdert av lege.

Glemte eller forsinkede doser

Dersom en dose med Finlee glemmes, skal den kun tas hvis det er mer enn 6 timer til neste planlagte dose. Dersom oppkast oppstår etter inntak av Finlee, skal ikke en ekstra dose administreres, og den neste dosen skal tas til neste planlagte tid.

Dosejusteringer

Ved bivirkninger kan det være nødvendig med midlertidig dosereduksjon, behandlingsavbrudd eller seponering av behandling (se tabell 2 og 3).

Dersom behandlingsrelaterte toksisiteter forekommer, bør behandlingsdosene av både dabrafenib og trametinib reduseres, midlertidig avbrytes eller seponeres. Dette gjelder ikke dersom dosejusteringer er nødvendig for én av de to behandlingene som beskrevet under for uveitt, ikke-kutane maligniteter ved tilstedeværelse av RAS-mutasjoner (primært relatert til dabrafenib), redusert venstre ventrikkel ejsjonsfraksjon (LVEF), retinal veneokklusjon (RVO), retinal pigmentepitelavløsning (RPED) og interstitiell lungesykdom (ILD)/pneumonitt (primært relatert til trametinib).

Dosejustering eller midlertidig avbrudd anbefales ikke ved bivirkninger som kutane maligniteter (se pkt. 4.4).

Tabell 2 Dosejusteringsskjema basert på bivirkningsgrad (unntatt pyreksi)

Grad (CTCAE)*	Anbefalte dosejusteringer for dabrafenib
Grad 1 eller grad 2 (tolererbar)	Fortsett behandlingen og overvåk som klinisk indisert.
Grad 2 (ikke-tolerert) eller grad 3	Avbryt behandlingen inntil toksisitet er grad 0 til 1 og reduser med ett dosenivå ved gjenopptakelse av behandling. For veiledning i dosenivå, se tabell 3.
Grad 4	Seponer permanent, eller avbryt behandlingen inntil toksisitet er grad 0 til 1 og reduser med ett dosenivå ved gjenopptakelse av behandling. For veiledning i dosenivå, se tabell 3.

* Intensiteten av de kliniske bivirkningene er gradert i henhold til Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)

Tabell 3 Anbefalte dosereduksjonsnivåer ved bivirkninger

Kroppsvekt	Anbefalt dose (mg dabrafenib) to ganger daglig	Redusert dose (antall 10 mg tabletter) to ganger daglig		
		Første reduksjon	Andre reduksjon	Tredje reduksjon
8 til 9 kg	20 mg	1	N/A	N/A
10 til 13 kg	30 mg	2	1	N/A
14 til 17 kg	40 mg	3	2	1
18 til 21 kg	50 mg	3	2	1
22 til 25 kg	60 mg	4	3	2
26 til 29 kg	70 mg	5	4	2
30 til 33 kg	80 mg	5	4	3
34 til 37 kg	90 mg	6	5	3
38 til 41 kg	100 mg	7	5	3
42 til 45 kg	110 mg	7	6	4
46 til 50 kg	130 mg	9	7	4
≥ 51 kg	150 mg	10	8	5

N/A = ikke anvendbar
Seponer Finlee permanent dersom 10 mg to ganger daglig eller maksimalt 3 dosereduksjoner ikke tolereres.

Ved effektiv bivirkningshåndtering kan en trinnvis doseeskalering vurderes i henhold til de samme doseringstrinnene som ved dosereduksjon. Dabrafenib-dosen skal ikke overskride den anbefalte dosen angitt i tabell 1.

Dosejusteringer for utvalgte bivirkninger

Pyreksi

Dersom temperaturen til en pasient er ≥ 38 °C, bør behandlingen med dabrafenib og trametinib avbrytes. I tilfelle tilbakefall, kan behandlingen også avbrytes ved første symptom på pyreksi. Behandling med antipyretika som ibuprofen eller paracetamol bør initieres. Bruk av orale kortikosteroider bør vurderes i tilfeller hvor antipyretika ikke er tilstrekkelig. Pasientene bør undersøkes for tegn og symptomer på infeksjon, og behandles i henhold til lokal praksis dersom nødvendig (se pkt. 4.4). Behandlingen bør gjenopptas hvis pasienten er symptomfri i minst 24 timer, enten (1) på samme dosenivå eller (2) redusert med ett dosenivå hvis pyreksien er tilbakevendende og/eller var ledsaget av andre alvorlige symptomer, inkludert dehydrering, hypotensjon eller nyresvikt.

Dosejusteringsunntak (hvor kun én av to behandlinger er doseredusert) for visse bivirkninger

Uveitt

Det er ikke nødvendig med dosejusteringer ved uveitt dersom effektive lokale behandlinger kan kontrollere øyebetennelsen. Dersom uveitten ikke responderer på lokal behandling, skal behandlingen med dabrafenib avbrytes midlertidig til øyebetennelsen bedres og deretter skal behandlingen med dabrafenib fortsettes, redusert med ett dosenivå. Det er ikke nødvendig med dosejusteringer av trametinib når det tas i kombinasjon med dabrafenib (se pkt. 4.4).

Ikke-kutane maligniteter ved tilstedeværelse av RAS-mutasjoner

En nytte-risikovurdering må gjøres før behandling med dabrafenib fortsettes hos pasienter med ikke-kutane maligniteter ved tilstedeværelse av RAS-mutasjoner. Det er ikke nødvendig med dosejusteringer av trametinib når det tas i kombinasjon med dabrafenib (se pkt. 4.4).

Redusert venstre ventrikkel ejeksjonsfraksjon (LVEF)/venstre ventrikkeldysfunksjon

Dersom en absolutt reduksjon av LVEF på > 10 % sammenlignet med baseline forekommer, og ejeksjonsfraksjonen er lavere enn institusjonens nedre normalverdi (LLN), se preparatomtalen til trametinib pulver til mikstur, oppløsning (pkt. 4.2) for veiledning om dosejustering av trametinib. Det er ikke nødvendig med dosejustering av dabrafenib når det tas i kombinasjon med trametinib (se pkt. 4.4).

Retinal veneokklusjon (RVO) og retinal pigmentepitelavløsning (RPED)

Dersom pasienten rapporterer nye synsforstyrrelser, som nedsatt sentralsyn, tåkesyn eller synstap på et hvilket som helst tidspunkt under kombinasjonsbehandlingen med dabrafenib og trametinib, se preparatomtalen til trametinib pulver til mikstur, oppløsning (pkt. 4.2) for veiledning om dosejustering av trametinib. Ved bekreftede tilfeller av RVO eller RPED er det ikke nødvendig med dosejustering av dabrafenib når det tas i kombinasjon med trametinib.

Interstitiell lungesykdom (ILD)/pneumonitt

For pasienter behandlet med dabrafenib i kombinasjon med trametinib med mistenkt ILD eller pneumonitt, deriblant pasienter som har nye eller progressive lungesyntomer og funn, inkludert pasienter under utredning for hoste, dyspné, hypoksi, pleuraeffusjon eller infiltrater, se preparatomtalen til trametinib pulver til mikstur, oppløsning (se pkt. 4.2) for veiledning om dosejustering av trametinib. Ved tilfeller av ILD eller pneumonitt er det ikke nødvendig med dosejustering av dabrafenib når det tas i kombinasjon med trametinib.

Spesielle populasjoner

Nedsatt leverfunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig for pasienter med lett nedsatt leverfunksjon. Det finnes ingen tilgjengelige data hos pasienter med moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon, og mulig behov for dosejustering kan ikke fastslås (se pkt. 5.2). Levermetabolisme og gallesekresjon er de primære eliminasjonsveiene til dabrafenib og metabolitter, og pasienter med moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon kan få økt eksponering. Dabrafenib bør brukes med forsiktighet hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon.

Nedsatt nyrefunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig for pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon. Det finnes ingen tilgjengelige data hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon, og mulig behov for dosejustering kan ikke fastslås (se pkt. 5.2). Dabrafenib bør brukes med forsiktighet hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon.

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av kombinasjonsbehandling med dabrafenib og trametinib hos barn i alderen under 1 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data. Studier med juvenile dyr har vist effekter av dabrafenib som ikke ble sett hos voksne dyr (se pkt. 5.3). Langtidssikkerhetsdata for pediatriske pasienter er for tiden begrensede.

Administrasjonsmåte

Finlee er til oral bruk.

Finlee bør tas uten mat og minst én time før eller to timer etter et måltid (se pkt. 5.2). Amming og/eller morsmelkerstatning kan gis ved behov dersom en pasient ikke tolerer fasting.

Det er anbefalt at dosene med Finlee tas til samme tid hver dag, med omtrent 12 timers mellomrom mellom hver dose. Den daglige dosen med trametinib skal tas til samme tid hver dag, enten med morgendosen eller kveldsdosen av Finlee.

Dersom en pasient ikke kan svelge eller har en nasogastrisk sonde innlagt, kan en suspensjon av Finlee-tabletter administreres via sonden.

Instruksjoner for tilberedning og administrering er tilgjengelig i pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Tilgjengelige data om effekten av dabrafenib som monoterapi og trametinib som monoterapi hos pasienter med BRAF V600-mutasjonspositivt gliom er begrensede, og Finlee dispergerbare tabletter er derfor tilregnet bruk i kombinasjon med trametinib pulver til mikstur, oppløsning. Preparatomtalen til trametinib pulver til mikstur, oppløsning må konsulteres før behandlingsstart. For ytterligere informasjon om advarsler og forsiktighetsregler assosiert med behandling med trametinib, se preparatomtalen til trametinib pulver til mikstur, oppløsning.

BRAF V600E testing

Effekt og sikkerhet av dabrafenib har ikke blitt fastslått hos pasienter med villtype BRAF-gliom. Dabrafenib skal ikke brukes hos pasienter med villtype BRAF-gliom (se pkt. 5.1).

Nye maligniteter

Nye maligniteter, kutane og ikke-kutane, kan forekomme når dabrafenib brukes i kombinasjon med trametinib.

Kutane maligniteter

Kutane maligniteter slik som kutant plateepitelkarsinom (cuSCC), inkludert keratoakantom og nytt primært melanom, har blitt observert hos voksne pasienter behandlet med dabrafenib i kombinasjon med trametinib (se pkt. 4.8). Det anbefales at alle pasienter gjennomgår en dermatologisk undersøkelse før igangsetting av behandling med dabrafenib, og at dette følges opp hver måned under behandlingen samt i opptil 6 måneder etter behandling. Overvåkingen bør vedvare i 6 måneder etter seponering av dabrafenib eller inntil igangsetting av annen antineoplastisk behandling.

Mistenkelige hudlesjoner bør håndteres med dermatologisk eksisjon og krever ikke justering i behandlingen. Pasientene bør anmodes om å informere lege umiddelbart ved utvikling av nye hudlesjoner.

Ikke-kutane maligniteter

In vitro-forsøk har vist paradoksal aktivering av mitogen-aktivert proteinkinase (MAP-kinase)-signalering i BRAF-villtype-celler med RAS-mutasjoner når de blir eksponert for BRAF-hemmere. Tilstedeværende RAS-mutasjoner kan føre til økt risiko for ikke-kutane maligniteter ved eksponering for dabrafenib (se pkt. 4.8). RAS-assosierte maligniteter er rapportert i kliniske studier med voksne pasienter, både med en annen BRAF-hemmer (kronisk myelomonocytisk leukemi og ikke-kutan SCC i hode og hals), med dabrafenib som monoterapi (adenokarsinom i pankreas, adenokarsinom i gallegangen) og med dabrafenib i kombinasjon med trametinib (kolorektal kreft, pankreaskreft).

Nytte og risiko skal vurderes før administrering av dabrafenib til pasienter med tidligere eller nåværende kreft assosiert med RAS-mutasjoner. Pasienter bør utredes for eksisterende okkulte maligniteter.

Oppfølging med tanke på ikke-kutan sekundær/tilbakevendende malignitet bør fortsette i opptil 6 måneder etter seponering av dabrafenib, eller inntil igangsetting av annen antineoplastisk behandling. Unormale funn skal håndteres i henhold til klinisk praksis.

Blødning

Blødningstilfeller har blitt rapportert hos voksne og pediatriske pasienter behandlet med dabrafenib i kombinasjon med trametinib (se pkt. 4.8). Tilfeller av større blødninger og blødninger med dødelig utfall har forekommet hos voksne pasienter behandlet med dabrafenib i kombinasjon med trametinib. Potensialet for disse hendelsene hos pasienter med lavt blodplatetall ($< 75\ 000/\text{mm}^3$) har ikke blitt fastslått, da slike pasienter ble ekskludert fra kliniske studier. Risiko for blødning kan øke ved samtidig bruk av blodplatehemmende behandling eller antikoagulasjonsbehandling. Dersom blødning forekommer, skal pasienter behandles som klinisk indisert.

Svekket syn

Oftalmologiske reaksjoner, inkludert uveitt og iridosyklitt, har blitt rapportert hos pediatriske pasienter behandlet med dabrafenib i kombinasjon med trametinib (se pkt. 4.8). I enkelte tilfeller var tid til første forekomst på flere måneder. Oftalmologiske reaksjoner, inkludert uveitt, iridosyklitt og iritt, har blitt rapportert i kliniske studier hos voksne pasienter behandlet med dabrafenib. Pasienter bør overvåkes rutinemessig for visuelle tegn og symptomer (som synsdringer, fotofobi og smerter i øynene) under behandling.

Dosejustering er ikke nødvendig så lenge øyebetennelsen kontrolleres ved effektiv lokal behandling. Responderer ikke uveitten på lokal okulær behandling, seponer dabrafenib inntil øyebetennelsen bedres og gjeninnfør deretter dabrafenib med en reduksjon på ett dosenivå. Det er ikke nødvendig med dosejustering av trametinib når det tas i kombinasjon med dabrafenib etter en diagnostisering av uveitt.

RPED og RVO kan oppstå når dabrafenib kombineres med trametinib. Se preparatomtalen til trametinib pulver til mikstur, oppløsning (pkt. 4.4).

Det er ikke nødvendig med dosejustering av dabrafenib når det tas i kombinasjon med trametinib etter diagnostisering av RVO eller RPED.

Pyreksi

Feber har blitt rapportert hos voksne og pediatriske pasienter i kliniske studier med dabrafenib (se pkt. 4.8). Alvorlige, ikke-infeksiøse febrile hendelser ble definert som feber ledsaget av kraftig skjjelving, dehydrering, hypotensjon og/eller akutt nyresvikt av prerenal opprinnelse hos pasienter med normal nyrefunksjon ved baseline. Median tid til første feberhendelse var 1,3 måneder hos pediatriske pasienter behandlet med dabrafenib i kombinasjon med trametinib. Hos voksne pasienter med ikke-operabel eller metastatisk melanom behandlet med dabrafenib i kombinasjon med trametinib og som utviklet feber, forekom omtrent halvparten av de første feberhendelsene innen den første behandlingsmåneden og omtrent en tredjedel av pasientene hadde 3 eller flere hendelser. Pasienter med alvorlige, ikke-infeksiøse febrile hendelser responderte godt på midlertidig behandlingsavbrudd og/eller dosereduksjon og støttende behandling.

Behandling med dabrafenib og trametinib bør avbrytes dersom temperaturen til pasienten er ≥ 38 °C (se pkt. 5.1). I tilfelle tilbakefall, kan behandlingen også avbrytes ved første symptom på feber. Behandling med antiipyretika som ibuprofen eller paracetamol bør initieres. Bruk av orale kortikosteroider bør vurderes i tilfeller hvor antiipyretika ikke er tilstrekkelig. Pasientene bør undersøkes for tegn og symptomer på infeksjon. Behandlingen kan gjenopptas straks feberen opphører. Hvis feberen er forbundet med andre alvorlige tegn eller symptomer, bør behandlingen gjenopptas med en redusert dose straks feberen er opphørt, og som klinisk hensiktsmessig (se pkt. 4.2).

Redusert venstre ventrikkel ejeksjonsfraksjon (LVEF)/venstre ventrikkeldysfunksjon

Det er rapportert at dabrafenib i kombinasjon med trametinib reduserer LVEF hos både voksne og pediatriske pasienter (se pkt. 4.8). I kliniske studier med pediatriske pasienter var median tid til første tilfelle av LVEF-reduksjon på omtrent én måned. I kliniske studier med voksne pasienter var median tid til første tilfelle av innsettende venstre ventrikkeldysfunksjon, hjertesvikt og LVEF-reduksjon mellom 2 og 5 måneder.

Hos pasienter som mottar dabrafenib i kombinasjon med trametinib, har det vært enkelte rapporter om akutt, alvorlig venstre ventrikkeldysfunksjon som følge av myokarditt. Full rekonvalens ble observert ved avsluttet behandling. Leger bør være oppmerksomme på muligheten for myokarditt hos pasienter som utvikler nye eller forverrede tegn eller symptomer på hjerteproblemer. Se preparatomtalen til trametinib pulver til mikstur, oppløsning for ytterligere informasjon (se pkt. 4.4). Ingen dosejustering er nødvendig for dabrafenib når det tas i kombinasjon med trametinib.

Nyresvikt

Nyresvikt har blitt observert hos ≤ 1 % av voksne pasientene behandlet med dabrafenib i kombinasjon med trametinib. Observerte tilfeller hos voksne pasienter var som regel assosiert med feber og dehydrering, og responderte godt på midlertidig avbrudd og generelle behandlingstiltak. Granulomatøs nefritt har også blitt rapportert hos voksne pasienter. Under behandlingen bør pasientenes serumkreatinin måles rutinemessig. Ved økt kreatinin kan det være nødvendig å avbryte behandlingen, som klinisk indisert. Dabrafenib har ikke blitt undersøkt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (definert som kreatinin $> 1,5$ x ULN), og bør derfor brukes med forsiktighet i denne populasjonen (se pkt. 5.2).

Leverbivirkninger

Leverbivirkninger er rapportert hos voksne og pediatriske pasienter i kliniske studier med dabrafenib i kombinasjon med trametinib (se pkt. 4.8). Det anbefales at leverfunksjonen hos pasienter blir undersøkt hver fjerde uke i 6 måneder etter at behandling er igangsatt. Overvåkning av leverfunksjonen kan deretter fortsette som klinisk indisert.

Blodtrykksendringer

Både hypertensjon og hypotensjon har blitt rapportert hos pasienter i kliniske studier med dabrafenib i kombinasjon med trametinib (se pkt. 4.8). Blodtrykk bør måles ved baseline og overvåkes under behandlingen, og ved behov bør hypertensjon kontrolleres ved standardbehandling.

Interstitiell lungesykdom (ILD)/pneumonitt

Tilfeller med pneumonitt eller ILD har blitt rapportert hos voksne pasienter i kliniske studier med dabrafenib i kombinasjon med trametinib. Se preparatomtalen til trametinib pulver til mikstur, oppløsning for ytterligere informasjon.

Utslett

Utslett har blitt observert hos ca. 47 % av pediatriske pasienter i kliniske studier hvor dabrafenib er brukt i kombinasjon med trametinib (se pkt. 4.8). De fleste av disse tilfellene var grad 1 eller 2, og krevde ikke avbrudd i behandlingen eller dosereduksjon.

Alvorlige kutane bivirkninger

Tilfeller av alvorlige kutane bivirkninger (SCARs), inkludert Stevens-Johnsons syndrom (SJS) og legemiddelindusert utslett med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), som kan være livstruende eller dødelig, har blitt rapportert under kombinasjonsbehandling med dabrafenib og trametinib hos voksne pasienter. Før oppstart av behandlingen bør pasientene informeres om tegn og symptomer, og overvåkes nøye med tanke på slike reaksjoner. Hvis tegn og symptomer på slike reaksjoner oppstår, bør dabrafenib og trametinib seponeres.

Rabdomyolyse

Rabdomyolyse har blitt rapportert hos voksne pasienter som bruker dabrafenib i kombinasjon med trametinib. Tegn eller symptomer på rabdomyolyse skal føre til tilstrekkelig klinisk evaluering og behandling som indisert. Se preparatomtalen til trametinib pulver til mikstur, oppløsning for ytterligere informasjon.

Pankreatitt

Pankreatitt har blitt rapportert hos voksne og pediatriske pasienter behandlet med dabrafenib i kombinasjon med trametinib i kliniske studier (pkt. 4.8). Uforklarlige smerter i abdomen bør undersøkes umiddelbart, inkludert måling av serumamylase og -lipase. Pasientene bør følges nøye ved gjenopptakelse av behandling etter et tilfelle av pankreatitt.

Dyp venetrombose (DVT)/lungeemboli (PE)

Lungeemboli eller dyp venetrombose kan forekomme. Dersom pasienter opplever symptomer på lungeemboli eller dyp venetrombose slik som kortpustethet, smerter i brystet eller hevelse i armer eller bein, bør de umiddelbart oppsøke medisinsk hjelp. Ved livstruende lungeemboli bør behandlingen seponeres permanent.

Gastrointestinale sykdommer

Kolitt og enterokolitt har blitt rapportert hos pediatriske pasienter behandlet med dabrafenib i kombinasjon med trametinib (se pkt. 4.8). Kolitt og gastrointestinal perforasjon, inkludert dødelig utfall, har blitt rapportert hos voksne pasienter som tar dabrafenib i kombinasjon med trametinib. Se preparatomtalen til trametinib pulver til mikstur, oppløsning for ytterligere informasjon.

Sarkoidose

Det har blitt rapportert om tilfeller av sarkoidose hos voksne pasienter behandlet med dabrafenib i kombinasjon med trametinib, hovedsakelig med påvirkning på hud, lunger, øyne og lymfekjertler. I de fleste tilfellene ble behandling med dabrafenib og trametinib opprettholdt. Relevant behandling bør vurderes ved en sarkoidosediagnose.

Fertile kvinner/fertilitet hos menn

Fertile kvinner bør få hensiktsmessige råd om sikre prevensjonsmetoder før behandlingsoppstart. Kvinner som er fertile, må bruke sikker prevensjon under behandlingen og i 2 uker etter avsluttet behandling med dabrafenib og i 16 uker etter avsluttet behandling med trametinib. Mannlige pasienter som behandles med dabrafenib i kombinasjon med trametinib, bør informeres om mulig risiko for svekket spermatogenese, som kan være irreversibelt (se pkt. 4.6).

Hemofagocytisk lymfohistiocytose

Erfaring etter markedsføring viser at hemofagocytisk lymfohistiocytose (HLH) er observert hos voksne pasienter behandlet med dabrafenib i kombinasjon med trametinib. Det bør utvises forsiktighet når dabrafenib administreres i kombinasjon med trametinib. Hvis HLH blir bekreftet, skal administrering av dabrafenib og trametinib seponeres og behandling av HLH igangsettes.

Andre legemidlers effekt på dabrafenib

Dabrafenib er et substrat av CYP2C8 og CYP3A4. Hvis mulig, bør potente induktorer av disse enzymene unngås siden disse legemidlene kan redusere effekten til dabrafenib (se pkt. 4.5).

Dabrafenibs effekt på andre legemidler

Dabrafenib er en induktor av metaboliserende enzymer og kan føre til effekttap av mange vanlig brukte legemidler (se eksempler i pkt. 4.5). En komplett legemiddelgjennomgang er derfor svært viktig ved igangsetting av behandling med dabrafenib. Samtidig bruk av dabrafenib og legemidler som er sensitive substrater for enkelte metaboliserende enzymer eller transportører (se pkt. 4.5) bør vanligvis unngås hvis monitorering av effekt og dosejustering ikke er mulig.

Samtidig administrering av dabrafenib og warfarin resulterer i redusert eksponering for warfarin. Forsiktighet bør utvises og ytterligere INR (International Normalised Ratio)-overvåking er anbefalt når dabrafenib brukes sammen med warfarin og ved seponering av dabrafenib (se pkt. 4.5).

Samtidig administrering av dabrafenib og digoksin kan resultere i redusert eksponering for digoksin. Forsiktighet bør utvises og ytterligere digoksin-overvåking er anbefalt når digoksin (et transportørsubstrat) brukes sammen med dabrafenib og ved seponering av dabrafenib (se pkt. 4.5).

Hjelpestoffer

Kalium

Dette legemidlet inneholder kalium, mindre enn 1 mmol (39 mg) per maksimale daglige dose, dvs. så godt som "kaliumfritt".

Benzylalkohol

Dette legemidlet inneholder < 0,00078 mg benzylalkohol i hver dispergerbare tablett.

Benzylalkohol kan forårsake allergiske reaksjoner.

Pasienter under 3 års alder bør monitoreres for luftveissymptomer.

Pasienter som er, eller kan bli, gravide, bør informeres om den potensielle risikoen av hjelpestoffet benzylalkohol for fosteret. Dette kan akkumuleres over tid og forårsake metabolsk acidose.

Dabrafenib dispergerbare tabletter bør brukes med forsiktighet hos pasienter med nedsatt lever- eller nyrefunksjon da benzylalkohol kan akkumuleres over tid og forårsake metabolsk acidose.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

Effekten av andre legemidler på dabrafenib

Dabrafenib er et substrat for de metaboliserende enzymene CYP2C8 og CYP3A4, mens de aktive metabolittene hydroksoy-dabrafenib og desmetyl-dabrafenib er CYP3A4-substrater. Det er derfor sannsynlig at legemidler som er sterke hemmere eller induktorer av CYP2C8 eller CYP3A4 henholdsvis kan øke eller redusere konsentrasjonen til dabrafenib. Hvis mulig bør alternative legemidler vurderes ved samtidig administrering med dabrafenib. Dabrafenib bør brukes med forsiktighet ved samtidig bruk av sterke hemmere (f.eks. ketokonazol, gemfibrozil, nefazodon, klaritromycin, ritonavir, sakinavir, telitromycin, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol, atazanavir) med dabrafenib. Samtidig administrering av dabrafenib med potente induktorer (f.eks. rifampicin, fenytoin, karbamazepin, fenobarbital eller johannesurt (*Hypericum perforatum*)) av CYP2C8 eller CYP3A4 bør unngås.

Administrering av 400 mg ketokonazol (en CYP3A4-hemmer) én gang daglig samtidig med 75 mg dabrafenib to ganger daglig, resulterte i 71 % økning av AUC for dabrafenib og 33 % økning av C_{max} for dabrafenib, sammenlignet med administrering av kun dabrafenib. Samtidig administrering resulterte i henholdsvis 82 % og 68 % økning av AUC for hydroksoy- og desmetyl-dabrafenib. En reduksjon på 16 % av AUC for karboksy-dabrafenib ble registrert.

Administrering av 600 mg gemfibrozil (en CYP2C8-hemmer) to ganger daglig samtidig med 75 mg dabrafenib to ganger daglig, resulterte i 47 % økning av AUC for dabrafenib. Dette endret imidlertid ikke C_{max} for dabrafenib, sammenlignet med administrering av kun dabrafenib. Gemfibrozil hadde ingen klinisk relevant effekt på systemisk eksponering for dabrafenib-metabolitter (≤ 13 %).

Administrering av 600 mg rifampin (en CYP3A4/CYP2C8-induktor) én gang daglig samtidig med 150 mg dabrafenib to ganger daglig, resulterte i en reduksjon i gjentatt dose C_{max} (27 %) og AUC (34 %) for dabrafenib. Ingen relevant endring i AUC ble registrert for hydroksoy-dabrafenib. Det var en økning i AUC på 73 % for karboksy-dabrafenib og en reduksjon i AUC på 30 % for desmetyl-dabrafenib.

Samtidig administrering av gjentatte doser av 150 mg dabrafenib to ganger daglig og 40 mg rabeprazol, et pH-forhøyende legemiddel, én gang daglig, resulterte i en 3 % økning i AUC og en 12 % reduksjon i C_{max} for dabrafenib. Disse endringene i AUC og C_{max} for dabrafenib ble vurdert som ikke klinisk betydningsfulle. Legemidler som påvirker pH av øvre gastrointestinal (GI)-traktus (f.eks. protonpumpehemmere, H_2 -reseptorantagonister, antacida) antas ikke å redusere biotilgjengeligheten av dabrafenib.

Effekten av dabrafenib på andre legemidler

Dabrafenib er en enzyminduktor og øker syntesen av legemiddelmetaboliserende enzymer, inkludert CYP3A4, CYP2C8 og CYP2B6, og kan øke syntesen av transportører. Dette resulterer i reduserte plasmanivåer av legemidler metabolisert av disse enzymene, og kan påvirke noen transporterte legemidler. Reduksjonen i plasmakonsentrasjonen kan føre til tapt eller redusert klinisk effekt av disse legemidlene. Det er også en risiko for økt dannelse av aktive metabolitter av disse legemidlene. Enzymer som kan bli induisert, inkluderer CYP3A i leveren og tarmen, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 og UGTer (glukuronid-konjugerende enzymer). Transportproteinet P-gp kan også induiseres og dette gjelder sannsynligvis også andre transportører, f.eks. MRP-2. Induksjon av OATP1B1/1B3 og BCRP er ikke sannsynlig basert på observasjoner fra en klinisk studie med rosuvastatin

Dabrafenib medfører doseavhengige økninger i CYP2B6 og CYP3A4 *in vitro*. I en klinisk interaksjonsstudie ble C_{\max} og AUC til oral midazolam (et CYP3A4-substrat) redusert med henholdsvis 47 % og 65 % ved samtidig administrering med gjentatte doser dabrafenib.

Administrering av dabrafenib og warfarin resulterte i en reduksjon av AUC for S- og R-warfarin på henholdsvis 37 % og 33 %, sammenlignet med administrering av kun warfarin. C_{\max} for S- og R-warfarin økte med 18 % og 19 %.

Interaksjoner med mange legemidler som elimineres ved metabolisme eller aktiv transport, er forventet. Disse legemidlene skal unngås eller brukes med forsiktighet hvis deres terapeutiske effekt er av stor betydning for pasienten, og hvis det ikke er enkelt å gjennomføre dosejustering basert på overvåking av effekt eller plasmakonsentrasjoner. Risikoen for leverskade etter administrasjon av paracetamol forventes å være høyere hos pasienter som får kontinuerlig behandling med enzyminduktorer.

Antallet berørte legemidler antas å være stort, skjønt graden av interaksjon vil variere. Legemiddelgrupper som kan være berørt, inkluderer, men er ikke begrenset til:

- Analgetika (f.eks. fentanyl, metadon)
- Antibiotika (f.eks. klaritromycin, doksisyklin)
- Kreftlegemidler (f.eks. kabazitaksel)
- Antikoagulantia (f.eks. acenokumarol, warfarin, se pkt. 4.4)
- Antiepileptika (f.eks. karbamazepin, fenytoin, primidon, valproinsyre)
- Antipsykotika (f.eks. haloperidol)
- Kalsiumkanalblokkere (f.eks. diltiazem, felodipin, nikardipin, nifedipin, verapamil)
- Hjerteglykosider (f.eks. digoksin, se pkt. 4.4)
- Kortikosteroider (f.eks. deksametason, metylprednisolon)
- Antiviralia mot hiv (amprenavir, atazanavir, darunavir, delavirdin, efavirenz, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, sakonavir, tipranavir)
- Hormonelle antikonsepsjonsmidler (se pkt. 4.6)
- Hypnotika (f.eks. diazepam, midazolam, zolpidem)
- Immunsuppressiva (f.eks. ciklosporin, takrolimus, sirolimus)
- Statiner som metaboliseres av CYP3A4 (f.eks. atorvastatin, simvastatin)

Induksjonen vil sannsynligvis forekomme etter 3 dager med gjentatt dosering av dabrafenib. Ved seponering av dabrafenib foregår tilbakegangen av induksjonen gradvis, konsentrasjonen av de sensitive CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 og CYP2C19, UDP-glukuronyltransferase (UGT) og transportørsubstratene (f.eks. P-gp eller MRP-2) kan være økt, og pasientene bør overvåkes for toksisitet i tillegg til at det kan være nødvendig å justere dosen av disse legemidlene.

Dabrafenib er en mekanisme-basert hemmer av CYP3A4 *in vitro*. Derfor kan muligens en forbigående hemming av CYP3A4 observeres de første dagene med behandling.

Dabrafenibs effekter på substans-transportørsystemet

Dabrafenib er en *in vitro* hemmer av humant organisk anion-transporterende polypeptid (OATP) 1B1 (OATP1B1), OATP1B3 og BCRP. Etter samtidig administrering av en enkeltdose rosuvastatin (OATP1B1-, OATP1B3- og BCRP-substrat) med gjentatt dose dabrafenib hos voksne pasienter, økte C_{max} av rosuvastatin 2,6 ganger, mens AUC bare ble minimalt endret (7 % økning). Den økte C_{max} av rosuvastatin er sannsynligvis ikke klinisk relevant.

Se også veiledningen om legemiddelinteraksjon for trametinib i pkt. 4.4 og 4.5 i preparatomtalen til trametinib pulver til mikstur, oppløsning.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner/prevensjon til kvinner

Fertile kvinner må bruke sikker prevensjon under behandlingen og i 2 uker etter avsluttet behandling med dabrafenib, og i 16 uker etter avsluttet behandling med trametinib.

Dabrafenib kan redusere effekten av orale eller systemiske hormonelle prevensjonsmidler, og en sikker alternativ prevensjonsmetode, f.eks. barrieremetode, bør benyttes (se pkt. 4.5).

Graviditet

Det foreligger ingen data på bruk av dabrafenib hos gravide kvinner. Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet og embryoføtal utviklingstoksisitet, inkludert teratogene effekter (se pkt. 5.3). Dabrafenib bør ikke brukes av gravide kvinner, med mindre mulige fordeler for moren oppveier mulig risiko for fosteret. Hvis en pasient blir gravid under behandling med dabrafenib, skal pasienten informeres om mulig risiko for fosteret. Se preparatomtalen til trametinib pulver til mikstur, oppløsning (se pkt. 4.6) for ytterligere informasjon om trametinib.

Amming

Det er ukjent om dabrafenib blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Risiko for det ammende barnet kan ikke utelukkes. Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, skal det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller behandlingen med dabrafenib skal avsluttes/avstås fra.

Fertilitet

Det foreligger ingen data for dabrafenib i kombinasjon med trametinib. Dabrafenib kan svekke fertiliteten hos menn og kvinner, da det er observert effekter på reproduksjonsorganene til hann- og hunndyr (se pkt. 5.3). Mannlige pasienter som tar dabrafenib i kombinasjon med trametinib bør informeres om mulig risiko for svekket spermatogenese, som kan være irreversibel. Se preparatomtalen til trametinib pulver til mikstur, oppløsning for ytterligere informasjon.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Dabrafenib har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Det bør tas hensyn til pasientens kliniske status samt bivirkningsprofilen til dabrafenib ved vurdering av pasientens evne til å utføre oppgaver som krever dømmekraft, motoriske eller kognitive evner. Pasientene bør gjøres oppmerksomme på muligheten for fatigue, svimmelhet og øyeproblemer som kan påvirke disse aktivitetene.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

I kliniske studier med pediatriske pasienter behandlet med dabrafenib i kombinasjon med trametinib var de vanligste bivirkningene (rapportert med frekvens $\geq 20\%$): pyreksi (65 %), utslett (47 %), hodepine (40 %), oppkast (38 %), fatigue (35 %), tørr hud (34 %), diaré (31 %), blødning (30 %), kvalme (26 %), akneiform dermatitt (26 %), nøytropeni (25 %), magesmerter (23 %) og hoste (22 %). Alvorlige bivirkninger (grad 3/4) som oftest ble rapportert var: nøytropeni (15 %), pyreksi (9 %), forhøyede transaminaser (6 %) og vektoppgang (5 %). Langtidsdata på vekst og skjelettmodning hos pediatriske pasienter er for tiden begrensede (se pkt. 5.3).

Sikkerhetsprofilen hos pediatriske pasienter var overveiende lik den etablerte sikkerhetsprofilen for voksne pasienter. Følgende tilleggsbivirkninger har så langt kun blitt rapportert hos voksne pasienter behandlet med dabrafenib kapsler og trametinib tabletter: kutant plateepitelkarsinom, seboreisk keratose, lymfødem, tørr munn, aktinisk keratose, fotosensitivitet, nyresvikt (vanlige), melanom, akrokordon, sarkoidose, korioretinopati, pneumonitt, akutt nyresvikt, nefritt, hjertesvikt, venstre ventrikkeldysfunksjon, interstitiell lungesykdom, rhabdomyolyse (mindre vanlige), gastrointestinal perforasjon, hemofagocytisk lymfocytose (sjeldne), myokarditt, Stevens-Johnsons syndrom, legemiddelindusert utslett med eosinofili og systemiske symptomer (ikke kjent frekvens).

Bivirkningstabell

Sikkerheten av dabrafenib i kombinasjon med trametinib har blitt undersøkt i et samlet sikkerhetsdatasett fra 171 pediatriske pasienter på tvers av to studier med pasienter med langtkomne solide tumorer med BRAF V600-mutasjon. Fire (2,3 %) pasienter var 1 til < 2 år, 39 (22,8 %) pasienter var 2 til < 6 år, 54 (31,6 %) pasienter var 6 til < 12 år og 74 (43,3 %) pasienter var 12 til < 18 år ved inkludering i studien. Gjennomsnittlig behandlingsvarighet var 80 uker.

Bivirkningene fra den integrerte pediatriske sikkerhetspopulasjonen (tabell 4) er angitt nedenfor i henhold til MedDRAs organclassesystem, rangert etter frekvens ved bruk av følgende inndeling: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$) og ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppe er bivirkningene rangert etter synkende alvorlighet.

Tabell 4 Bivirkninger rapportert fra den integrerte pediatriske sikkerhetspopulasjonen for dabrafenib i kombinasjon med trametinib (n = 171)

Infeksiøse og parasittære sykdommer	
Svært vanlige	Paronyki
Vanlige	Urinveisinfeksjon, cellulitt, nasofaryngitt* ¹
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polyper)	
Vanlige	Hudpapillom
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	
Svært vanlige	Nøytropeni* ² , anemi, leukopeni*
Vanlige	Trombocytopeni*
Forstyrrelser i immunsystemet	
Vanlige	Overfølsomhet
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
Vanlige	Dehydrering, nedsatt appetitt
Nevrologiske sykdommer	
Svært vanlige	Hodepine, svimmelhet* ³
Øyesykdommer	
Vanlige	Tåkesyn, synssvekkelse, uveitt* ⁴
Mindre vanlige	Retinaløsning, periorbitalt ødem

Hjertesykdommer	
Vanlige	Redusert ejsjonsfraksjon, bradykardi*
Karsykdommer	
Svært vanlige	Blødning* ⁵
Vanlige	Hypertensjon, hypotensjon
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	
Svært vanlige	Hoste*
Vanlige	Dyspné
Gastrointestinale sykdommer	
Svært vanlige	Magesmerter*, forstoppelse, diaré, kvalme, oppkast
Vanlige	Pankreatitt, stomatitt
Mindre vanlige	Kolitt*
Hud- og underhudssykdommer	
Svært vanlige	Akneiform dermatitt* ⁶ , tørr hud* ⁷ , kløe, utslett* ⁸ , erytem
Vanlige	Generalisert eksfoliativ dermatitt* ⁹ , alopeci, palmar-plantart erytrodysestesisyndrom, follikulitt, hudlesjon, pannikulitt, hyperkeratose
Mindre vanlige	Hudfissurer, nattesvette, hyperhidrose
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	
Svært vanlige	Artralgi, smerter i ekstremitet
Vanlige	Myalgi*, muskelspasmer* ¹⁰
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Svært vanlige	Pyreksi*, fatigue* ¹¹ , vektøkning
Vanlige	Mukositt, ansiktsødem*, frysninger, perifert ødem, influensaliknende sykdom
Undersøkelser	
Svært vanlige	Forhøyede transaminaser* ¹²
Vanlige	Hyponatremi, hypofosfatemi, hyperglykemi, forhøyet alkalisk fosfatase, forhøyet gammaglutamyltransferase, forhøyet kreatinfosfokinase i blod
*Angir gruppert begrep for to eller flere av MedDRAs foretrukne begreper som ble ansett som klinisk liknende.	
1	nasofaryngitt inkluderer faryngitt
2	nøytropeni inkluderer redusert nøytrofiltall og febril nøytropeni
3	svimmelhet inkluderer vertigo
4	uveitt inkluderer iridosyklitt
5	blødning inkluderer epistakse, hematuri, kontusjon, hematom, økt internasjonal normalisert ratio, analblødning, blødning i område ved innlagt kateter, hjerneblødning, ekkymose, ekstraduralt hematom, gastrointestinal blødning, hematochezi, petekker, postoperativ blødning, rektalblødning, redusert antall røde blodceller, blødning i øvre gastrointestinaltraktus og livmorblødning
6	akneiform dermatitt inkluderer akne og pustuløs akne
7	tørr hud inkluderer xerose og xeroderma
8	kløe inkluderer makulopapuløst utslett, pustuløst utslett, erytematøst utslett, papuløst utslett, makuløst utslett
9	generalisert eksfolierende dermatitt inkluderer hudeksfoliering og eksfoliativ dermatitt
10	muskelkramper inkluderer stivhet i muskel-skjelettsystemet
11	fatigue inkluderer malaise og asteni
12	økte transaminaser inkluderer økt aspartataminotransferase (ASAT) og økt alaninaminotransferase (ALAT)

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Vektøkning

Vektøkning har kun blitt rapportert hos den pediatrike populasjonen. Det ble rapportert som en bivirkning hos 16 % av de pediatrike pasientene, inkludert tilfeller av grad 3 hos 4,7 % av pasientene, med en seponeringsrate på 0,6 % av pasientene. Median tid til første forekomst av rapportert vektøkning hos pediatrike pasienter behandlet med dabrafenib i kombinasjon med trametinib, var 3,1 måneder. Hos 29,8 % av pasientene ble det observert en vektøkning fra baseline på ≥ 2 BMI (kroppsmasseindeks)-prosentiler for alderskategorier.

Blødning

Blødninger ble observert hos 30 % av de pediatriske pasientene. Tilfeller av grad 3 forekom hos 1,2 % av pasientene. Den vanligste blødningen (epistakse) ble rapportert hos 18 % av de pediatriske pasientene. Median tid til første forekomst av blødning hos pediatriske pasienter var 2,4 måneder. Blødninger, inkludert større blødninger og dødelige blødninger, har forekommet hos voksne pasienter som tar dabrafenib i kombinasjon med trametinib.

Blødningsrisikoen kan økes ved samtidig bruk av platehemmere eller antikoagulerende legemidler. Pasienter bør behandles som klinisk indisert dersom blødning oppstår (se pkt. 4.4).

Redusert venstre ventrikkel ejeksjonsfraksjon (LVEF)/venstre ventrikkeldysfunksjon

Redusert LVEF har blitt rapportert hos 5,3 % av de pediatriske pasientene. Tilfeller av grad 3 forekom hos < 1 % av pasientene. Median tid til første forekomst av redusert LVEF var rundt én måned.

Pasienter med lavere LVEF enn institusjonenes nedre normalgrense, ble ikke inkludert i kliniske studier med dabrafenib. Dabrafenib i kombinasjon med trametinib bør brukes med forsiktighet hos pasienter med tilstander som kan svekke venstre ventrikkelfunksjon (se pkt. 4.2 og 4.4). Se preparatomtalen til trametinib pulver til mikstur, oppløsning (pkt. 4.4).

Pyreksi

Feber har blitt rapportert i kliniske studier med dabrafenib i kombinasjon med trametinib (se pkt. 4.4). Feber ble rapportert hos 65 % av de pediatriske pasientene. Tilfeller av grad 3 forekom hos 8,8 % av pasientene. Omtrent halvparten av de første febrile hendelsene hos voksne pasienter oppstod innen den første måneden med behandling, og omtrent en tredjedel av pasientene hadde 3 eller flere hendelser. Hos 1 % av pasientene som fikk dabrafenib som monoterapi i den integrerte sikkerhetspopulasjonen, ble alvorlige ikke-infeksiøse febrile hendelser observert som feber ledsaget av kraftig skjelving, dehydrering, hypotensjon og/eller akutt nyresvikt av prerenal opprinnelse hos pasienter med normal nyrefunksjon ved baseline. Utbruddet av disse alvorlige ikke-infeksiøse febrile hendelsene forekom vanligvis i løpet av den første måneden med behandling. Pasienter med alvorlige ikke-infeksiøse febrile hendelser responderte godt på midlertidig behandlingsavbrudd og/eller dosereduksjon og støttende behandling (se pkt. 4.2 og 4.4).

Leverbivirkninger

Leverbivirkninger har blitt rapportert hos voksne og pediatriske pasienter i kliniske studier med dabrafenib i kombinasjon med trametinib. I den pediatriske sikkerhetspopulasjonen var forhøyet ALAT og ASAT veldig vanlig, rapportert hos henholdsvis 12,3 % og 15,2 % av pasientene (se pkt. 4.4). For ytterligere informasjon, se preparatomtalen til trametinib pulver til mikstur, oppløsning.

Blodtrykksendringer

Hypertensjon har blitt rapportert hos 2,3 % av de pediatriske pasientene. Tilfeller av grad 3 forekom hos 1,2 % av pasientene. Median tid til første tilfelle av hypertensjon hos pediatriske pasienter var 5,4 måneder.

Hypotensjon har blitt rapportert hos 3,5 % av de pediatriske pasientene. Tilfeller av grad ≥ 3 forekom hos 2,3 % av pasientene. Median tid til første tilfelle av hypotensjon hos pediatriske pasienter var 1,5 måneder.

Blodtrykket skal måles ved baseline og monitoreres i løpet av behandlingen, med kontroll av blodtrykk som en del av hensiktsmessig standardbehandling (se pkt. 4.4).

Artralgi

I den integrerte sikkerhetspopulasjonen hos voksne og pediatriske pasienter som fikk kombinasjonsbehandling med dabrafenib og trametinib ble artralgi rapportert som svært vanlig. I den pediatriske sikkerhetspopulasjonen ble artralgi rapportert hos 12,3 % av pasientene. Tilfeller av grad 3 forekom hos < 1 % av pasientene. Artralgi ble rapportert hos 25 % av de voksne pasientene selv om disse vanligvis var av alvorlighetsgrad 1 og 2, mens forekomsten av grad 3 var mindre vanlig (< 1 %).

Hypofosfatemi

I den integrerte sikkerhetspopulasjonen hos voksne og pediatriske pasienter som fikk kombinasjonsbehandling med dabrafenib og trametinib, ble hypofosfatemi rapportert som vanlig hos henholdsvis 4 % og 5,8 % av pasientene. Merk at tilfeller av grad 3 forekom hos 1 % av voksne pasienter. Hos pediatriske pasienter forekom hypofosfatemi bare som grad 1 og 2.

Pankreatitt

Pankreatitt har blitt rapportert hos 1,2 % av de pediatriske pasientene. Tilfeller av grad 3 forekom hos < 1 % av pasientene. I kliniske studier med voksne pasienter oppsto ett tilfelle av pankreatitt den første dagen en pasient med metastatisk melanom fikk dabrafenib og gjenoppsto ved etterfølgende provokasjon med en redusert dose. Uforklarlige smerter i abdomen bør undersøkes umiddelbart, inkludert måling av serum-amylase og -lipase. Pasientene bør følges nøye ved gjenopptakelse av behandling etter et tilfelle av pankreatitt (se pkt. 4.4).

Kutane maligniteter

I den integrerte sikkerhetspopulasjonen hos voksne pasienter som fikk kombinasjonsbehandling med dabrafenib og trametinib, utviklet 2 % av pasientene cuSCC med en median latenstid på 18 til 31 uker. Median tid til diagnostisering av første tilfelle av cuSCC var 223 dager (område 56 til 510 dager). Alle voksne pasienter som utviklet cuSCC eller en nytt primært melanom, fortsatte behandlingen uten dosejusteringer (se pkt. 4.4).

Ikke-kutane maligniteter

Aktivering av MAP-kinase-signalering i BRAF-villtype-celler som eksponeres for BRAF-hemmere kan føre til økt risiko for ikke-kutane maligniteter, inkludert dem med RAS-mutasjoner (se pkt. 4.4). Ikke-kutane maligniteter ble rapportert hos < 1 % av pasientene i den integrerte sikkerhetspopulasjonen hos voksne pasienter som fikk kombinasjonsbehandling med dabrafenib og trametinib. Tilfeller av maligniteter som skyldes RAS-mutasjoner er observert ved dabrafenib i kombinasjon med trametinib. Pasienter bør overvåkes etter hva som er klinisk hensiktsmessig.

Nyresvikt

Nyresvikt som skyldes feberassosiert prerenal azotemi eller granulomatøs nefritt, var mindre vanlig hos voksne pasienter. Dabrafenib har imidlertid ikke blitt undersøkt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (definert som kreatinin > 1,5 x ULN) og forsiktighet bør utvises i disse tilfellene (se pkt. 4.4).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Ingen akutte symptomer på overdosering har blitt rapportert hos pediatriske pasienter som fikk dabrafenib i kombinasjon med trametinib i kliniske studier. Det finnes ingen spesifikk behandling ved overdosering. Ved overdosering bør pasienten behandles symptomatisk, samt overvåkes hvis nødvendig.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler, proteinkinasehemmere, B-Raf serin-treoninkinasehemmere (BRAF), ATC-kode: L01E C02

Virkningsmekanisme

Dabrafenib er en RAF-kinase-hemmer. Onkogene mutasjoner i BRAF fører til en konstitutiv aktivering av RAS/RAF/MEK/ERK-kaskaden. Den vanligst observerte BRAF-mutasjonen er V600E, som har blitt identifisert ved 19 % av pediatrik LGG og ved omtrent 5 % av pediatrik HGG.

Kombinasjon med trametinib

Trametinib er en reversibel, høyelektiv, allosterisk hemmer av aktiveringen og virkningen av mitogenaktivert ekstracellulær signalregulert kinase 1 (MEK1) og MEK2. MEK-proteiner er komponenter i signalveien til ekstracellulær signalrelatert kinase (ERK). Ved kreft hos mennesker aktiveres ofte denne signalveien av muterte BRAF-former som aktiverer MEK. Trametinib hemmer MEK-aktivering av BRAF og hemmer MEK-kinaseaktivitet.

Trametinib og dabrafenib hemmer dermed to kinaser i denne signalveien, MEK og RAF, og denne kombinasjonen fører dermed til en samtidig hemming av signalveien. Kombinasjonen av dabrafenib og trametinib har vist anti-tumoraktivitet i BRAF V600-mutasjonspositive kreftceller *in vitro*, og forsinket utvikling av resistens *in vivo* i BRAF V600-mutasjonspositive xenografter.

Farmakodynamiske effekter

Prekliniske data generert fra biokjemiske analyser har vist at dabrafenib hemmer BRAF-kinaser med aktiverende mutasjoner i kodon 600-mutasjoner (tabell 5).

Tabell 5 Dabrafenibs kinasehemmende virkning på RAF-kinaser

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

Klinisk effekt og sikkerhet

Pediatrik populasjon

Klinisk effekt og sikkerhet av kombinasjonsbehandling med dabrafenib og trametinib hos pediatriske pasienter fra 1 til < 18 år med BRAF V600-mutasjonspositivt gliom ble undersøkt i en åpen fase II klinisk multisenterstudie (EudraCT 2015-004015-20). Pasienter med lavgradig gliom (WHO 2016 Grad 1 og 2) som trengte systemisk behandling ble randomisert i et 2:1-forhold til dabrafenib og trametinib eller karboplatin og vinkristin. Pasienter med relapserende eller refraktært høygradig gliom (WHO 2016 grad 3 og 4) ble inkludert i en enkeltarmet kohort med dabrafenib og trametinib.

BRAF-mutasjonsstatus ble identifisert prospektivt ved hjelp av en lokal test, eller ved sanntids polymerasekjedereaksjon (PCR)-test hos et sentralt laboratorie når en lokal test ikke var tilgjengelig. Retrospektiv undersøkelse av tilgjengelige tumorprøver ble i tillegg utført av det sentrale laboratoriet for å bekrefte BRAF V600E-mutasjon.

I den kliniske studien var dosering av dabrafenib og trametinib avhengig av alder og vekt. Oral dosering av dabrafenib til pasienter < 12 år var 2,625 mg/kg to ganger daglig og til pasienter 12 år og eldre var doseringen 2,25 mg/kg to ganger daglig. Oral dosering av trametinib til pasienter < 6 år var 0,032 mg/kg én gang daglig og til pasienter 6 år og eldre var doseringen 0,025 mg/kg én gang daglig. Doser av dabrafenib ble begrenset til 150 mg to ganger daglig og til 2 mg én gang daglig for trametinib. Dosering av karboplatin og vinkristin baserte seg på alder og kroppsoverflate, og ble gitt som ukentlige infusjoner på henholdsvis 175 mg/m² og 1,5 mg/m². Karboplatin og vinkristin ble administrert i et 10-ukers induksjonsregime etterfulgt av åtte 6-ukers sykluser som vedlikeholdsregime.

Det primære effektendepunktet for begge kohortene var total responsrate (ORR, summen av bekreftet komplett/CR og delvis respons/PR) ved uavhengig gjennomgang basert på RANO (2017)-kriterier for LGG-kohorten og RANO (2010)-kriterier for HGG-kohorten. Primæranalysen ble utført når alle pasienter i begge kohortene hadde fullført minst 32 uker med behandling.

Pediatrik BRAF-mutasjonspositiv lavgradig gliom (WHO grad 1 og 2)

I kohorten med lavgradig gliom ble 110 pasienter randomisert til dabrafenib med trametinib (n = 73) eller karboplatin med vinkristin (n = 37). Median alder var 9,5 år. 34 pasienter (30,9 %) var i alderen 12 måneder til < 6 år, 36 pasienter (32,7 %) var i alderen 6 til < 12 år og 40 pasienter (36,4 %) var i alderen 12 til < 18 år. 60 % var jenter. Ved første diagnostisering hadde hovedandelen av pasienter (80 %) grad 1 gliom. De vanligste patologiske funnene var pilocytisk astrocytom (30,9 %), gangliogliom (27,3 %) og LGG ikke annet spesifisert (NOS) (18,7 %). Hos 9 pasienter (8,2 %) var metastatiske områder til stede. Tidligere kirurgi ble rapportert hos 91 pasienter (82,7 %), og blant disse pasientene hadde 28 pasienter (25,5 %) gjennomgått reseksjon ved den siste operasjonen. Bruk av systemiske kortikosteroider ble rapportert hos 36 pasienter (32,7 %).

I gruppen med dabrafenib og trametinib viste ORR en statistisk signifikant forbedring i forhold til karboplatin og vinkristin. Påfølgende hierarkisk testing viste også en statistisk signifikant forbedring i progresjonsfri overlevelse (PFS) i forhold til kjemoterapi (tabell 6).

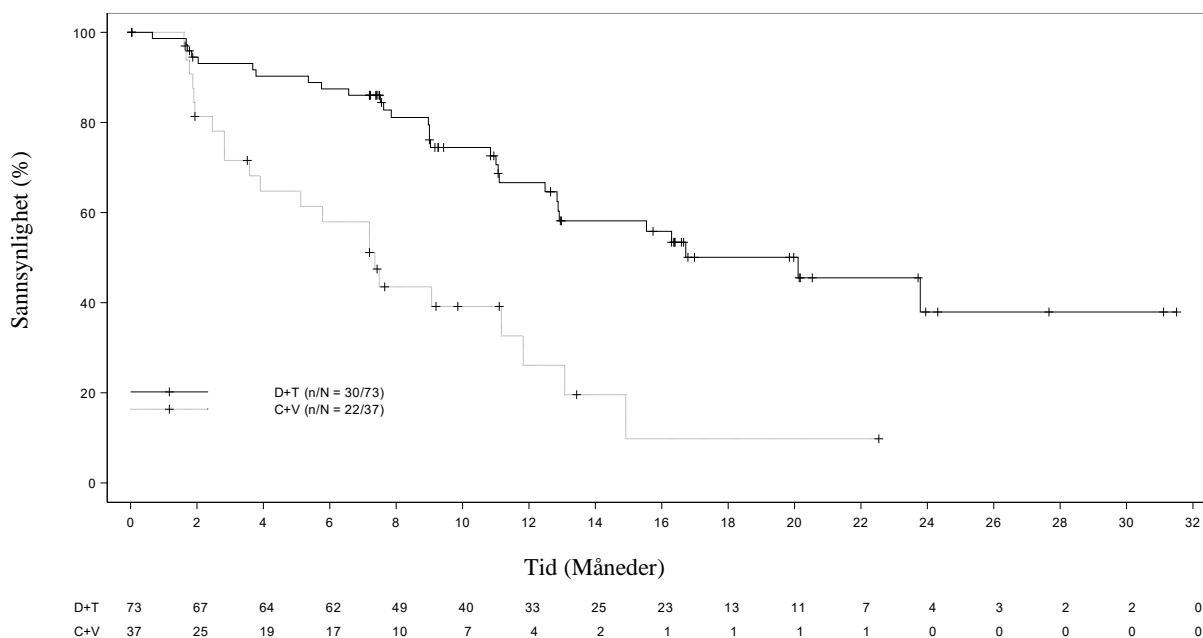
Dataene for total overlevelse (OS) var fremdeles umodne ved tidspunktet for primæranalysen (ett dødsfall ble rapportert i gruppen med karboplatin med vinkristin (C+V)), som ble utført etter at alle pasientene hadde fullført minst 32 uker med behandling eller seponert på et tidligere tidspunkt.

Tabell 6 Respons og progresjonsfri overlevelse i den pivotale G2201-studien (LGG-kohort, primæranalyse)

	Dabrafenib + Trametinib (D+T) N = 73	Karboplatin + Vinkristin (C+V) N = 37
Beste totalrespons		
Komplett respons (CR), n (%)	2 (2,7)	1 (2,7)
Delvis respons (PR), n (%)	32 (43,8)	3 (8,1)
Stabil sykdom (SD), n (%)	30 (41,1)	15 (40,5)
Progressiv sykdom (PD), n (%)	8 (11,0)	12 (32,4)
Ukjent, n (%)	1 (1,4)	6 (16,2) ¹
Total responsrate		
ORR (CR+PR), 95 % KI	46,6 % (34,8 – 58,6%)	10,8 % (3,0 – 25,4 %)
Odds ratio ²	7,19 (2,3 – 22,4), p < 0,001	
Risikoforskjell	35,8 % (20,6 – 51,0)	
Progresjonsfri overlevelse (PFS)		
PFS (måned), (95 % KI)	20,1 (12,8 - NE)	7,4 (3,6 – 11,8)
Hasard ratio (95 % KI), p-verdi	0,31 (0,17 – 0,55), p < 0,001	

NE = ikke estimerbar
¹ 4 pasienter randomisert til C+V avbrøt før de fikk behandling.
² Odds ratio (D+T vs. C+V) og 95 % KI er fra en logistisk regresjon med behandling som den eneste kovariaten, dvs. det er sannsynligheten for å observere en respons i gruppen med D+T sammenlignet med sannsynligheten for å observere respons i gruppen med C+V. Odds ratio > 1 favoriserer D+T.

Figur 1 Kaplan-Meier-kurver for progresjonsfri overlevelse i den pivotale G2201-studien (LGG-kohort, primæranalyse)



Pediatrik BRAF-mutasjonspositiv høygradig gliom (WHO Grad 3 og 4)

I den enarmede kohorten med høygradig gliom ble 41 pasienter med relapserende eller refraktært HGG inkludert og behandlet med dabrafenib med trametinib i en median varighet på 72,7 uker. Median alder var 13,0 år. 5 pasienter (12,2 %) var i alderen 12 måneder til < 6 år, 10 pasienter (24,4 %) var i alderen 6 til < 12 år og 26 pasienter (63,4 %) var i alderen 12 til < 18 år. 56 % var jenter. Den histologiske graden ved første diagnostisering var grad 4 hos 20 pasienter (48,8 %), grad 3 hos 13 pasienter (31,7 %), grad 2 hos 4 pasienter (9,8 %), grad 1 hos 3 pasienter (7,3 %) og manglende hos 1 pasient (2,4 %). De vanligste patologiske funnene var glioblastoma multiforme (31,7 %), anaplastisk pleomorft xantoastrocytom (14,6 %), HGG NOS (9,8 %) og pleomorft xantoastrocytom (9,8 %). Tidligere kirurgi ble rapportert hos 40 pasienter (97,6 %), og blant disse pasientene hadde 24 pasienter (58,5 %) gjennomgått reseksjon ved den siste operasjonen. 33 pasienter (80,5 %) rapporterte om tidligere kjemoterapi. Tidligere strålebehandling ble rapportert hos 37 pasienter (90,2 %). Bruk av systemiske kortikosteroider samtidig med studiebehandling ble rapportert hos 21 pasienter (51,2 %).

ORR i denne kohorten var 56,1 % (23/41), 95 % KI (39,7 %, 71,5 %): CR hos 12 pasienter (29,3 %) og PR hos 11 pasienter (26,8 %). Median varighet av respons (DOR) var 22,2 måneder (95 % KI: 7,6 – NE). 15 pasienter (65,2 %) var sensurerte ved tidspunkt for primæranalysen.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

De farmakokinetiske egenskapene til dabrafenib har hovedsakelig blitt fastslått hos voksne pasienter behandlet med kapselformuleringen. Farmakokinetikken til dabrafenib har også blitt undersøkt etter enkelt eller gjentatt vektilpasset dosering hos 243 pediatriske pasienter. Den farmakokinetiske populasjonsanalysen inkluderte 61 pasienter mellom 1 til < 6 år, 77 pasienter mellom 6 til < 12 år og 105 pasienter mellom 12 til < 18 år. Clearance var sammenlignbar med clearance hos voksne. Vekt ble identifisert som en signifikant kovariat for clearance av dabrafenib. Alder var ikke en signifikant kovariat. Den farmakokinetiske eksponeringen for dabrafenib ved den anbefalte vektilpassede dosen for pediatriske pasienter var innenfor området observert hos voksne.

Absorpsjon

Suspensjonen av dabrafenib dispergerbare tabletter absorberes raskt, og median tid til maksimal plasmakonsentrasjon oppnås er 1,5 timer etter dosering. Gjennomsnittlig absolutt biotilgjengelighet av dabrafenib kapsler administrert oralt er 94,5 %. Suspensjonen forventes å ha 20 % lavere biotilgjengelighet. Basert på data fra kapselformulering hos voksne pasienter ble en reduksjon i eksponering observert ved gjentatt eksponering, som mest sannsynlig skyldes induksjon av metabolismen til dabrafenib. Gjennomsnittlig forhold for akkumulering (AUC) dag 18/dag 1 var 0,73.

Eksponering for dabrafenib (C_{max} og AUC) øker proporsjonalt med dosen ved administrering av enkeltdoser mellom 12 mg og 300 mg, men økningen var mindre enn proporsjonal med dosen ved gjentatt dosering to ganger daglig.

I den pivotale pediatriske studien var geometrisk gjennomsnittlig steady-state (%CV) C_{max} og AUC_{tau} på 1330 ng/ml (93,5 %) og 4910 ng*t/ml (54,0 %) i LGG-kohorten, og 1520 ng/ml (65,9 %) og 4300 ng*t/ml (44,7 %) i HGG-kohorten.

Effekt av mat

Effekten av mat på farmakokinetikken til suspensjonen av de dispergerbare tablettene har ikke blitt undersøkt. I en studie med friske voksne frivillige førte administrering av dabrafenib (kapselformulering) sammen med et måltid til redusert biotilgjengelighet (C_{max} og AUC ble redusert med henholdsvis 51 % og 31 %) og forsinket absorpsjon av dabrafenib sammenlignet med administrering i fastende tilstand.

Distribusjon

Dabrafenib bindes til humane plasmaproteiner og er 99,7 % bundet. Steady-state distribusjonsvolum etter administrering av intravenøs mikrodose til voksne er 46 l.

Biotransformasjon

Metaboliseringen av dabrafenib er primært mediert av CYP2C8 og CYP3A4 som danner hydrokxy-dabrafenib som oksideres videre via CYP3A4 til karboksy-dabrafenib. Karboksy-dabrafenib kan dekarboksyleres videre via en ikke-enzymatisk prosess til desmetyl-dabrafenib.

Karboksy-dabrafenib utskilles via galle og urin. Desmetyl-dabrafenib kan også dannes i tarmen og bli reabsorbent. Desmetyl-dabrafenib metaboliseres av CYP3A4 til oksidative metabolitter. Terminal halveringstid for hydrokxy-dabrafenib ligner på modersubstansens med en halveringstid på 10 timer mens karboksy- og desmetyl-metabolittene har lengre halveringstider (21 til 22 timer). Hos pediatriske pasienter er gjennomsnittlig AUC-forhold (% CV) av metabolitt og moderstubsans etter gjentatt dosering av kapsler eller suspensjon av de dispergerbare tablettene på 0,64 (28 %), 15,6 (49 %) og 0,69 (62 %) for henholdsvis hydrokxy-, karboksy- og desmetyl-dabrafenib. Basert på eksponering, relativ potens og farmakokinetiske egenskaper vil sannsynligvis både hydrokxy- og desmetyl-dabrafenib bidra til den kliniske aktiviteten til dabrafenib, mens aktiviteten til karboksy-dabrafenib ikke antas å være signifikant.

Eliminasjon

Terminal halveringstid for dabrafenib etter administrering av en intravenøs mikrodose til voksne pasienter er 2,6 timer. I en studie med voksne friske frivillige er terminal halveringstid for dabrafenib etter en oral enkeltdose av dispergerbar tablett 11,5 timer (CV på 67,7 %). Hos pediatriske pasienter (median kroppsvekt: 38,7 kg) var tilsynelatende clearance for dabrafenib 11,8 l/t (CV på 49 %).

Etter en oral dose er metabolisme den primære eliminasjonsveien til dabrafenib, mediert via CYP3A4 og CYP2C8. Dabrafenib-relaterte stoffer ble utskilt primært via feces, med 71 % av en oral dose gjenfunnet i feces; 23 % av dosen ble gjenfunnet i urin i form av kun metabolitter.

Legemiddelinteraksjoner

Andre legemidlers effekt på dabrafenib

Dabrafenib er et substrat for humant P-glykoprotein (P-gp) og humant BCRP *in vitro*. Disse transportørene har imidlertid minimal påvirkning på oral biotilgjengelighet og eliminasjon av dabrafenib, og risikoen for klinisk relevant legemiddelinteraksjon med hemmere av P-gp eller BCRP er lav. Hverken dabrafenib eller dets 3 hovedmetabolitter er vist å hemme P-gp *in vitro*.

Dabrafenibs effekt på andre legemidler

Selv om dabrafenib og dets metabolitter, hydrokxy-dabrafenib, karboksy-dabrafenib og desmetyl-dabrafenib var hemmere av human organisk aniontransportør (OAT) 1 og OAT3 *in vitro*, og dabrafenib og dets desmetyl-metabolitt ble påvist å være hemmere av organisk kationtransportør (OCT) 2 *in vitro*, er risikoen for legemiddelinteraksjon med disse transportørene minimal basert på klinisk eksponering for dabrafenib og dets metabolitter.

Spesielle pasientpopulasjoner

Nedsatt leverfunksjon

En farmakokinetisk populasjonsanalyse hos voksne pasienter indikerer at svakt forhøyet bilirubin- og/eller ASAT-nivå (basert på National Cancer Institute [NCI]-klassifisering) ikke har en signifikant påvirkning på oral clearance av dabrafenib. I tillegg har ikke lett nedsatt leverfunksjon (definert ved bilirubin og ASAT) noen signifikant effekt på plasmakonsentrasjonen til metabolitter av dabrafenib. Det er ingen tilgjengelige data for pasienter med moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon. Siden levermetabolisme og gallesekresjon er de primære eliminasjonsveiene til dabrafenib og metabolitter, bør administrering av dabrafenib gjøres med forsiktighet hos pasienter med moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2).

Nedsatt nyrefunksjon

En farmakokinetisk populasjonsanalyse hos voksne pasienter indikerer at lett nedsatt nyrefunksjon ikke påvirker oral clearance av dabrafenib. Til tross for at det er begrensede data for moderat nedsatt nyrefunksjon, kan disse dataene indikere at det ikke er noen klinisk relevant effekt. Det er ingen tilgjengelige data på pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2).

Etnisitet

En farmakokinetisk populasjonsanalyse hos voksne pasienter viste ingen signifikante forskjeller i farmakokinetikken til dabrafenib mellom asiatiske og hvite pasienter. Det er utilstrekkelige data for å vurdere den potensielle effekten av annen etnisitet på farmakokinetikken til dabrafenib.

Kjønn

Basert på farmakokinetiske populasjonsanalyser hos voksne og pediatriske pasienter er estimert clearance for dabrafenib noe lavere hos kvinnelige pasienter, men forskjellen er ikke stor nok til å anses som klinisk relevant.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Det er ikke utført karsinogenitetsstudier med dabrafenib. Dabrafenib var ikke mutagent eller klastogent ved bruk av *in vitro*-tester med bakterieceller og mammalsk cellekultur, eller *in vivo* mikronukleusassay med gnagere.

I kombinerte studier av fertilitet hos hunner og tidlig embryo- og embryoføtal utvikling hos rotter var antallet gule legemer redusert hos drektige hunnrotter ved 300 mg/kg/dag (omtrent 3 ganger eksponering hos mennesker basert på AUC), men det var ingen effekter på brunstsyklus, paring eller fertilitetsindeks. Utviklingstoksicitet inkludert embryodødelighet og ventrikulære septumdefekter og variasjoner i formen til thymus er observert ved 300 mg/kg/dag og forsinket skjelettutvikling og redusert fostervekt ved ≥ 20 mg/kg/dag ($\geq 0,5$ ganger klinisk eksponering hos mennesker basert på AUC).

Det er ikke utført fertilitetsstudier av hanner med dabrafenib. I studier med gjentatt dosering er det imidlertid vist testikkeldegenerasjon/-forminskning hos rotter og hunder ($\geq 0,2$ ganger klinisk eksponering hos mennesker basert på AUC). Testikkelforandringene hos rotter og hunder kunne fremdeles observeres etter en 4-ukers rekonvalesensperiode (se pkt. 4.6).

Kardiovaskulære effekter, inkludert degenerasjon/nekrose og/eller blødning av koronararteriene, hypertrofi/blødning av atrioventrikulærklaffene og fibrovaskulær proliferasjon av atriene er vist hos hunder (≥ 2 ganger klinisk eksponering hos mennesker basert på AUC). Hos mus er det observert fokal arteriell/perivaskulær inflammasjon i ulike vev, og hos rotter er det observert økt forekomst av arteriell degenerasjon i lever og spontan kardiomyocyt-degenerasjon med betennelse (spontan kardiomyopati) ($\geq 0,5$ og $0,6$ ganger klinisk eksponering hos mennesker for henholdsvis rotter og mus). Effekt på lever, inkludert hepatocellulær nekrose og inflammasjon, er observert hos mus ($\geq 0,6$ ganger klinisk eksponering hos mennesker). Bronkoalveolær lungebetennelse er observert hos flere hunder ved ≥ 20 mg/kg/dag (≥ 9 ganger klinisk eksponering hos mennesker basert på AUC) og var assosiert med grunn og/eller tung pust.

Reversible hematologiske effekter er observert hos hunder og rotter som fikk dabrafenib. I studier av opptil 13 ukers varighet ble det observert reduksjon i antall retikulocytter og/eller rød celledmasse hos hunder og rotter (henholdsvis ≥ 10 og 1,4 ganger klinisk eksponering hos mennesker).

I toksisitetsstudier av juvenile rotter er det observert effekter på vekst (kortere ostium longum), nyretoksisitet (tubulære avleiringer, økt forekomst av kortikale cyster og tubulær basofili samt reversibel økning av urea- og/eller kreatininkonsentrasjon) og testikkeltoksisitet (degenerering og tubulær utvidelse) ($\geq 0,2$ ganger klinisk eksponering hos mennesker basert på AUC).

Det ble vist at dabrafenib var fototoksisk i et *in vitro* fibroblast 3T3 Neutral Red Uptake (NRU)-assay med mus og *in vivo* ved doser ≥ 100 mg/kg (> 44 ganger klinisk eksponering hos mennesker basert på C_{max}) i en oral fototoksisitetsstudie på hårløse mus.

Kombinasjon med trametinib

I en studie med hunder hvor dabrafenib og trametinib ble gitt i kombinasjon i 4 uker, ble tegn på gastrointestinal toksisitet og redusert lymfoid cellularitet i thymus observert ved lavere eksponering enn hos hunder som ble gitt trametinib alene. Ellers var lignende toksisiteter observert som ved sammenlignbare monoterapistudier.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Mannitol (E 421)

Cellulose, mikrokrySTALLINSK (E 460)

Krysspovidon (E 1202)

Hypromellose (E 464)

Acesulfamkalium (E 950)

Magnesiumstearat (E 470b)

Kunstig bærsmak (maltodekstrin, propylenglykol [E 1520], kunstige smakstilsetninger, trietylsitrat [E 1505], benzylalkohol [E 1519])

Silika, kolloidal vannfri (E 551)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

Dispergerbar tablett

2 år.

Suspensjonen av dispergerbare tabletter

Brukes innen 30 minutter etter tilberedning.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Opak hvit boks av polyetylen med høy tetthet (HDPE) med barnesikret polypropylen-skrulokk og silikagel tørkemiddel.

Hver boks inneholder 210 dispergerbare tabletter og to 2 g beholdere med tørkemiddel. Pasienter bør tilrådes å ha beholderne med tørkemiddel i flasken og ikke å svelge dem.

Pakningene inneholder:

- 1 boks (210 dispergerbare tabletter) og 2 doseringsbegre.
- 2 bokser (420 dispergerbare tabletter) og 2 doseringsbegre.

Hvert doseringsbeger har et volum på 30 ml med graderte trinn på 5 ml.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Tilberedning av suspensjonen av dispergerbare tabletter

- Den forskrevne dosen av Finlee dispergerbare tabletter bør legges i doseringsbegeret med ca. 5 ml eller 10 ml drikkevann uten kullsyre.
- Mengden drikkevann uten kullsyre avhenger av det forskrevne antallet dispergerbare tabletter. Bruk ca. 5 ml vann for en dose på 1 til 4 dispergerbare tabletter, og ca. 10 ml vann for en dose på 5 til 15 dispergerbare tabletter.
- Det kan ta 3 minutter (eller mer) før tablettene er fullstendig oppløst.
- Innholdet bør røres om forsiktig med håndtaket til en teskje av rustfritt stål og deretter administreres umiddelbart.
- Administrer suspensjonen senest 30 minutter etter tilberedning (etter at tablettene er fullstendig oppløst). Bruk ikke suspensjonen dersom det har gått mer enn 30 minutter.
- Etter administrering av den tilberedte suspensjonen vil det være tablettrester i doseringsbegeret. Restene kan være vanskelig å se. For å resuspendere gjenværende partikler, tilsett ca. 5 ml drikkevann uten kullsyre i det tomme doseringsbegeret og rør om med håndtaket til en teskje av rustfritt stål. Hele innholdet i doseringsbegeret bør administreres.

Administrering ved bruk av en sonde eller oral sprøyte

- Straks suspensjonen er tilberedt, trekk opp hele suspensjonen fra doseringsbegeret til en sprøyte som er kompatibel med en sonde eller til oral administrering.
- Ved administrering med sonde, spyl sonden med drikkevann uten kullsyre før administrering, administrer suspensjonen via sonden i henhold til produsentens bruksanvisning, og spyl sonden med drikkevann uten kullsyre etter administrering.
- Ved administrering med oral sprøyte, plasser enden av den orale sprøyten på innsiden av munnen sånn at tuppen berører kinnet. Press sprøytetempelen langsomt helt ned for å gi hele dosen.

En fullstendig og illustrert bruksanvisning finnes på slutten av pakningsvedlegget, "Bruksanvisning".

Destruksjon

Doseringsbegeret kan brukes i opptil 4 måneder etter første bruk. Etter 4 måneder kan doseringsbegeret kastes i husholdningsavfallet.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/23/1767/001-002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

15. november 2023

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirkere ansvarlig for batch release

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

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova ulica 57
1000, Ljubljana
Slovenia

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Tyskland

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

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG

1. LEGEMIDLETS NAVN

Finlee 10 mg dispergerbare tabletter
dabrafenib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver dispergerbare tablett inneholder dabrafenibmesilat tilsvarende 10 mg dabrafenib.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder benzylalkohol. Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Dispergerbar tablett

1 boks med 210 dispergerbare tabletter + 2 begre
420 (2 bokser med 210) dispergerbare tabletter + 2 begre

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk
Tablettene løses opp i vann før inntak.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Inneholder tørkemiddel, må ikke fjernes eller spises.

8. UTLØPSDATO

EXP
Bruk innen 30 minutter etter tilberedning.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/23/1767/001	1 boks med 210 dispergerbare tabletter + 2 begre
EU/1/23/1767/002	420 (2 bokser med 210) dispergerbare tabletter + 2 begre

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Finlee 10 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE

ETIKETT PÅ BOKS

1. LEGEMIDLETS NAVN

Finlee 10 mg dispergerbare tabletter
dabrafenib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver dispergerbare tablett inneholder dabrafenibmesilat tilsvarende 10 mg dabrafenib.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder benzylalkohol. Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Dispergerbar tablett

210 dispergerbare tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk
Tablettene løses opp i vann før inntak.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP
Bruk innen 30 minutter etter tilberedning.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Novartis Europharm Limited

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/23/1767/001

1 boks med 210 dispergerbare tablettar + 2 begre

EU/1/23/1767/002

420 (2 bokser med 210) dispergerbare tablettar + 2 begre

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Finlee 10 mg dispergerbare tablett dabrafenib

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før barnet ditt begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til barnet ditt. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner barnet ditt sine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom barnet ditt opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.
- Informasjonen i dette pakningsvedlegget er tiltenkt deg eller barnet ditt, men det vil kun stå "barnet ditt" i pakningsvedlegget.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Finlee er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du gir Finlee
3. Hvordan du gir Finlee
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Finlee
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Finlee er og hva det brukes mot

Finlee er et legemiddel som inneholder virkestoffet dabrafenib.

Det brukes sammen med et annet legemiddel (trametinib mikstur) til å behandle barn som er 1 år og eldre med en type hjernesvulst kalt gliom.

Finlee kan brukes hos pasienter med:

- lavgradig gliom
- høygradig gliom når pasienten har fått minst én runde med strålebehandling og/eller cellegift.

Finlee brukes til å behandle pasienter med hjernesvulst som har en spesifikk mutasjon (endring) i et gen som kalles BRAF. Denne mutasjonen gjør at kroppen produserer defekte proteiner, som igjen kan få svulsten til å utvikle seg. Før behandlingsoppstart vil legen ta tester for denne mutasjonen.

Finlee er, i kombinasjon med trametinib, målrettet mot disse defekte proteinene, og forsinket eller stanser utviklingen av svulsten. **Les også pakningsvedlegget for trametinib mikstur.**

2. Hva du må vite før du gir Finlee

Gi ikke Finlee

- **dersom barnet ditt er allergisk** overfor dabrafenib eller noen av de andre innholdstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege før du gir Finlee. Legen må vite om barnet ditt:

- har **øyeproblemer**, inkludert blokkering av venen som drenerer øyet (retinal veneokklusjon) eller hevelse i øyet som kan være forårsaket av væskeblokkade (korioretinopati).
- har **hjerterproblemer**, slik som hjertesvikt eller problemer med måten hjertet slår på.
- har eller har hatt **problemer med nyrene**.
- har eller har hatt **problemer med leveren**.
- har eller har hatt **lunge- eller pusteproblemer**, inkludert pustevansker, ofte sammen med tørrhoste, kortpustethet og utmattelse (fatigue).
- har eller har hatt **mage-tarmproblemer**, slik som divertikulitt (betente utposninger i tykktarmen) eller svulster i mage-tarmkanalen (metastaser).

For å unngå komplikasjoner vil legen foreta undersøkelser av barnet ditt før, under og etter behandlingen.

Hudundersøkelse

Finlee kan forårsake hudkreft. Normalt vil disse hudforandringene forbli lokale og kan fjernes med kirurgi, og behandlingen med Finlee kan fortsette uten avbrudd. Legen kan undersøke huden til barnet ditt før og regelmessig under behandlingen.

Undersøk huden til barnet ditt månedlig under behandlingen og i 6 måneder etter den siste dosen. **Snakk med lege** snarest hvis du legger merke til noen endringer i huden til barnet ditt, slik som nye vorter, hudsår eller rødlige hevelser som blør eller ikke gror, eller endret størrelse eller farge på en føflekk.

Barn under 1 år

Effekten av Finlee på barn under 1 år er ikke kjent. Finlee anbefales derfor ikke til denne aldersgruppen.

Pasienter over 18 år

Det finnes begrenset informasjon om behandling av pasienter med gliom over 18 år, og fortsatt behandling inn i voksen alder bør derfor vurderes av legen.

Andre legemidler og Finlee

Snakk med lege, apotek eller sykepleier dersom barnet ditt bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler før det starter behandlingen. Dette gjelder også reseptfrie legemidler.

Noen legemidler kan påvirke effekten til Finlee eller gjøre det mer sannsynlig at barnet ditt vil få bivirkninger. Finlee kan også påvirke effekten til andre legemidler. Disse omfatter:

- hormonprevensjon (*antikonsepsjonsmidler*), som p-piller, injeksjoner eller plastre
- legemidler som fortynner blodet, som warfarin og acenokumarol
- legemidler mot hjertetilstander, som digoksin
- legemidler mot soppinfeksjoner, som itrakonazol, vorikonazol og posakonazol
- legemidler mot Cushings syndrom, som ketokonazol
- enkelte legemidler kjent som kalsiumkanalblokkere mot høyt blodtrykk, som diltiazem, felodipin, nikardipin, nifedipin eller verapamil
- legemidler mot kreft, som kabazitaksel
- enkelte legemidler brukt for å redusere fett (lipider) i blodet, som gemfibrozil
- enkelte legemidler mot enkelte psykiatriske tilstander, som haloperidol
- enkelte antibiotika, som klaritromycin, doksisyklin og telitromycin
- enkelte legemidler mot tuberkulose, som rifampicin
- enkelte legemidler som reduserer kolesterolnivået, som atorvastatin og simvastatin
- enkelte immundempende legemidler, som ciklosporin, takrolimus og sirolimus
- enkelte antiinflammatoriske (betennelsesdempende) legemidler, som deksametason og metylprednisolon
- enkelte legemidler mot hiv, som ritonavir, amprenavir, indinavir, darunavir, delavirdin, efavirenz, fosamprenavir, lopinavir, nelfinavir, tipranavir, sakinavir og atazanavir
- enkelte legemidler som hjelper til med søvn, som diazepam, midazolam, zolpidem
- enkelte legemidler brukt til smertelindring, som fentanyl og metadon
- legemidler mot anfall (epilepsi), som fenytoin, fenobarbital, primidon, valproinsyre eller karbamazepin
- antidepressive legemidler (mot depresjon), som nefazodon og naturlegemidlet johannesurt (*Hypericum perforatum*)

Snakk med lege, apotek eller sykepleier hvis barnet ditt bruker noen av disse (eller hvis du er usikker). Legen kan bestemme at dosen må reduseres.

Graviditet, amming og fertilitet

Graviditet

- Snakk med lege eller sykepleier før barnet ditt tar dette legemidlet dersom barnet ditt er gravid eller du tror at det kan være gravid. Finlee kan skade et ufødt barn.
- Informer lege umiddelbart hvis barnet ditt blir gravid mens det bruker dette legemidlet.

Amming

Det er ikke kjent om Finlee utskilles i morsmelk. Snakk med lege umiddelbart hvis barnet ditt ammer eller planlegger å amme. Du, barnet ditt og legen vil avgjøre om det skal ta Finlee eller amme.

Fertilitet

Finlee kan redusere antallet sædceller, og det er ikke sikkert at dette vil gå tilbake til normalnivå etter avsluttet behandling med Finlee.

Finlee i kombinasjon med trametinib mikstur: Trametinib kan svekke fertiliteten hos både menn og kvinner.

Snakk med legen vedrørende muligheter for å øke sjansen til barnet ditt for å få barn i fremtiden før det starter behandlingen med Finlee.

Prevensjon

- Hvis barnet ditt kan bli gravid, må det bruke sikker prevensjon mens det tar Finlee sammen med trametinib mikstur og i minst 16 uker etter siste dose med Finlee og trametinib.
- Det er mulig at hormonprevensjon (som p-piller, injeksjoner eller plastre) ikke vil være like effektiv når det tas i kombinasjon med Finlee og trametinib mikstur. Det bør brukes en alternativ sikker prevensjonsmetode for å unngå risikoen for graviditet når denne kombinasjonen av legemidler brukes. Snakk med lege eller sykepleier for råd.

Kjøring og bruk av maskiner

Finlee kan ha bivirkninger som kan påvirke barnet ditt sin evne til å kjøre bil eller motorsykkel, sykle, bruke maskiner, eller delta i andre aktiviteter som krever årvåkenhet. Hvis barnet ditt har synsproblemer, føler seg trett eller svak, eller har lavt energinivå, bør det unngå slike aktiviteter.

En beskrivelse av disse effektene finnes også i avsnitt 4. Les hele pakningsvedlegget for veiledning.

Snakk med lege, apotek eller sykepleier hvis det er noe du er usikker på. Sykdommen, symptomene og behandlingssituasjonen kan også påvirke barnet ditt sin evne til å delta i slike aktiviteter.

Finlee inneholder kalium

Dette legemidlet inneholder kalium, mindre enn 1 mmol (39 mg) per maksimale døgndose, dvs. så godt som "kaliumfritt".

Finlee inneholder benzylalkohol

Dette legemidlet inneholder < 0,00078 mg benzylalkohol i hver dispergerbare tablett.

Benzylalkohol kan forårsake allergiske reaksjoner.

Snakk med lege eller apotek for råd dersom barnet ditt er gravid eller ammer. Dette da store mengder benzylalkohol kan hope seg opp i kroppen til barnet ditt og forårsake bivirkninger (kalt metabolsk acidose).

Snakk med lege eller apotek for råd dersom barnet ditt har lever- eller nyresykdom. Dette da store mengder benzylalkohol kan hope seg opp i kroppen til barnet ditt og forårsake bivirkninger (kalt metabolsk acidose).

3. Hvordan du gir Finlee

Gi alltid dette legemidlet til barnet ditt nøyaktig slik legen, apoteket eller sykepleieren har fortalt deg. Kontakt lege, apotek eller sykepleier hvis du er usikker.

Hvor mye du skal gi

Legen vil avgjøre den rette dosen av Finlee basert på kroppsvekten til barnet ditt.

Legen kan bestemme at barnet ditt skal få en lavere dose hvis det opplever bivirkninger.

Hvordan du skal gi Finlee

Les bruksanvisningen på slutten av dette pakningsvedlegget for detaljer om tilberedning og administrering av oppløsningen med dispergerbare tabletter.

- **Gi Finlee to ganger daglig.** Finlee skal gis til samme tid hver dag for å hjelpe deg å huske å gi legemidlet. Hver dose med Finlee skal gis med 12 timers mellomrom. Trametinib mikstur skal kun tas én gang daglig. Gi trametinib mikstur **enten** med morgendosen **eller** kveldsdosen av Finlee.
- Gi Finlee på tom mage, minst én time før eller to timer etter et måltid. Dette betyr at:
 - etter at barnet ditt har tatt Finlee, må det vente **minst 1 time** før det spiser
 - etter at barnet ditt har spist, må det vente **minst 2 timer** før det tar Finlee
 - om nødvendig kan amming og/eller morsmelkerstatning gis ved behov.

Dersom du gir for mye av Finlee

Dersom du gir for mye Finlee, **snakk med lege, apotek eller sykepleier**. Vis dem om mulig Finlee-pakningen og dette pakningsvedlegget.

Dersom du har glemt å gi Finlee

Hvis det er mindre enn 6 timer siden du glemte å gi dosen, gi den så fort som mulig.

Hvis det er 6 timer eller mer siden du glemte å gi dosen, hopp over den glemte dosen. Gi den neste dosen til vanlig tid, og fortsett deretter med å gi Finlee til vanlig tid.

Du skal ikke gi dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

Hvis barnet ditt kaster opp etter å ha tatt Finlee

Hvis barnet ditt kaster opp etter å ha tatt Finlee, skal ikke en ekstra dose gis før neste planlagte dose.

Dersom barnet ditt avbryter behandling med Finlee

Gi Finlee så lenge legen anbefaler det. Ikke avbryt behandling med mindre legen råder deg til det.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Slutt å gi dette legemidlet og oppsøk øyeblikkelig medisinsk hjelp hvis barnet ditt har noen av følgende symptomer:

- hoster opp blod, blod i urin, oppkast med blod eller som ser ut som "kaffegrut", rød eller sort avføring som ligner på tjære. Det kan være tegn på blødning
- feber (temperatur på 38 °C eller mer)
- brystmerter eller kortpustethet, noen ganger feber eller hoste. Det kan være tegn på pneumonitt eller lungebetennelse (interstitiell lungesykdom)
- tåkesyn, synstap eller andre synsendringer. Det kan være tegn på netthinneløsning
- røde øyne, smerter i øynene, økt lysfølsomhet. Det kan være tegn på øyebetennelse (uveitt)
- uforklarlige muskelsmerter, -kramper eller -svakheter, mørk urin. Det kan være tegn på rabdomyolyse
- sterke magesmerter. Dette kan være tegn på bukspyttkjertelbetennelse (pankreatitt)
- feber, hovne lymfekjertler, blåmerker eller hudutslett på samme tid. Det kan være tegn på en tilstand hvor immunsystemet lager for mange infeksjonsbekjempende celler som kan føre til ulike symptomer (kalt hemofagocytisk lymfocytose)
- rødlige flekker på overkroppen som er sirkel- eller målskiveformede med eller uten blemmer i sentrum, avskalling av huden, sår i munn, hals, nese, kjønnsorganer eller øyne. Det kan være tegn på alvorlige hudutslett, som kan være livstruende og kan innledes med feber og influensalignende symptomer (Stevens-Johnsons syndrom), utbredt utslett, feber og forstørrede lymfeknuter (DRESS, legemiddelindusert hypersensitivitetssyndrom)

Andre mulige bivirkninger

Svært vanlige (kan påvirke flere enn 1 av 10 personer)

- Hodepine
- Svimmelhet
- Hoste
- Diaré, kvalme, oppkast, forstoppelse, magesmerter
- Hudproblemer, som utslett, akneliknende utslett, tørr eller kløende hud, rødhet i huden
- Neglesengbetennelse
- Smerter i armer, bein eller ledd
- Mangel på energi eller følelse av å være svak eller trøtt
- Vektøkning
- Forhøyede verdier av leverenzymmer på blodprøver
- Redusert antall hvite blodceller (nøytropeni, leukopeni)
- Redusert antall røde blodceller (anemi)

Vanlige (kan påvirke opptil 1 av 10 personer)

- Øvre luftveisinfeksjoner med symptomer som sår hals eller tett nese (nasofaryngitt)
- Hyppig vannlating med smerter eller brennende følelse (urinveisinfeksjon)
- Hudendringer inkludert hudinfeksjon (cellulitt), betennelse i hudens hårsekker, betent flassende hud (generalisert eksfoliativ dermatitt), vortelikende utvekster (hudpapillom), fortykning av hudens ytre lag (hyperkeratose)
- Nedsatt appetitt
- Lavt blodtrykk (hypotensjon)
- Høyt blodtrykk (hypertensjon)
- Kortpustethet
- Sår munn eller munnsår, betennelse i slimhinnen
- Betennelse i fettlaget under huden (pannikulitt)
- Unormalt hårtap eller -tynning
- Røde, smertefulle hender og føtter (hånd- og fotsyndrom)
- Muskelkramper
- Frysninger
- Allergisk reaksjon (overfølsomhet)
- Dehydrering
- Synsproblemer som tåkesyn
- Lav hjertefrekvens (bradykardi)
- Tretthet, brystubehag, ørhet, palpitasjoner (reduert ejectionsfraksjon)
- Hevelse i vev (ødem)
- Muskelsmerter (myalgi)
- Tretthet, frysninger, sår hals, ledd eller muskelverk (influensaliknende sykdom)
- Unormalt prøvesvar på kreatininfosfokinase, et enzym som hovedsakelig finnes i hjertet, hjernen og skjelettmuskulatur
- Økt blodsukkernivå
- Lavt nivå av natrium eller fosfat i blod
- Redusert blodplatenivå (celler som hjelper blodet å koagulere)

Mindre vanlige (kan påvirke opptil 1 av 100 personer)

- Betennelse i tarmen (kolitt)
- Sprekker i huden
- Nattesvette
- Overdreven svetting

I tillegg til bivirkningene beskrevet ovenfor, har følgende bivirkninger kun blitt sett hos voksne, men kan også oppstå hos barn:

- Tørr munn
- Økt følsomhet i huden for sol
- Nyresvikt
- Godartet hudtumor (hudtagg)
- Betennelseslidelse som hovedsakelig påvirker hud, lunger, øyne og lymfeknuter (sarkoidose)
- Nyrebetennelse
- Hull (perforasjon) i mage eller tarm
- Betennelse i hjertemuskel som kan medføre andpustethet, feber, palpitasjoner og brystmerter

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom barnet ditt opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Finlee

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på boksetiketten og esken etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden. Oppløsningen skal ges senest 30 minutter etter at tablettene er oppløst.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Finlee

- Virkestoff er dabrafenib. Hver dispergerbare tablett inneholder dabrafenibmesilat tilsvarende 10 mg dabrafenib.
- Andre innholdsstoffer er: mannitol (E 421), cellulose, mikrokrystallinsk (E 460), krysspovidon (E 1202), hypromellose (E 464), acesulfamkalium (E 950) (se avsnitt 2), magnesiumstearat (E 470b), kunstig bærsmak (maltodekstrin, propylenglykol [E 1520], kunstige smakstilsetninger, trietylsitrat [E 1505], benzylalkohol [E 1519] [se avsnitt 2]), og silika, kolloidal vannfri (E 551).

Hvordan Finlee ser ut og innholdet i pakningen

Finlee 10 mg dispergerbare tabletter er hvite til svakt gule, runde tabletter på 6 mm, preget med “D” på den ene siden og “NVR” på den andre siden.

Boksene er av hvit plast med gjengede plastlokk.

Boksene inneholder også tørkemiddel i små sylindrerformede beholdere. Tørkemidlet må oppbevares inni boksen og må ikke spises.

Finlee 10 mg dispergerbare tabletter er tilgjengelig i pakninger med 1 eller 2 bokser (210 eller 420 dispergerbare tabletter) og 2 doseringsbegre.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC

Verovškova ulica 57
1000, Ljubljana
Slovenia

Novartis Pharma GmbH

Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Tyskland

Novartis Farmacéutica S.A.

Gran Via de les Corts Catalanes 764
08013 Barcelona
Spania

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom (Northern Ireland)

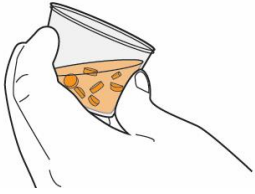
Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

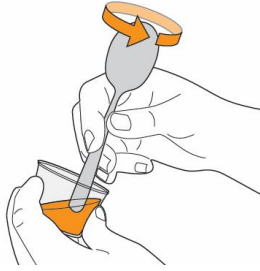

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

BRUKSANVISNING


AVSNITT A ADMINISTRERING MED DOSERINGSBEGER	
<p>Tablettene må løses opp i vann før Finlee gis. Følg bruksanvisningen nedenfor for å løse opp tablettene i vann.</p> <p>Hvis oppløsningen av Finlee kommer i kontakt med hud, vask området godt med såpe og vann.</p> <p>Hvis oppløsningen av Finlee kommer i kontakt med øyne, skyl dem godt med kaldt vann.</p> <p>Hvis oppløsningen av Finlee søles, følg informasjonen i avsnittet "VASK VED SØLING".</p>	
1	
Vask og tørk hendene dine før du administrerer Finlee.	
2	
Tilsett drikkevann uten kullsyre i doseringsbegeret: <ul style="list-style-type: none">○ Ca. 5 ml til 1 til 4 tabletter○ Ca. 10 ml til 5 til 15 tabletter	
3	
Ta av det barnesikrede skrulokket ved å presse lokket ned og vri det mot klokken.	
4	
<p>Tell opp til det forskrevne antallet tabletter i håndflaten din og legg dem i doseringsbegeret.</p> <p>Boksen inneholder 2 plastbeholdere med tørkemiddel som holder de dispergerbare tablettene tørre.</p> <p>Legg beholderne tilbake i boksen hvis de skulle falle ut.</p> <p>Ikke kast beholderne.</p> <p>Lukk boksen med lokket. Oppbevar den lukkede boksen i esken utilgjengelig for barn.</p>	

<p>5</p> <p>Vipp doseringskoppen lett og rør om forsiktig med håndtaket til en teskje av rustfritt stål inntil tablettene er fullstendig oppløst (dette kan ta 3 minutter eller mer). Oppløsningen vil være uklar og hvit når den er ferdig.</p> <p>Oppløsningen skal gis senest 30 minutter etter at tablettene er oppløst.</p>	
<p>6</p> <p>Sørg for at barnet ditt drikker opp all oppløsningen i doseringsbegeret.</p>	
<p>7</p> <p>Tilsett ca. 5 ml drikkevann uten kullsyre til det tomme doseringsbegeret og rør om med håndtaket til teskjeen av rustfritt stål (det vil være tablettrester igjen i doseringsbegeret som kan være vanskelig å se).</p>	
<p>8</p> <p>Sørg for at barnet ditt også drikker opp all denne oppløsningen i doseringsbegeret.</p>	
<p>9</p> <p>Hvis 5 til 15 tabletter er forskrevet: Gjenta trinn 7 til 8.</p>	
<p>10</p> <p>For fremgangsmåte for rengjøring, se "AVSNITT C".</p>	

AVSNITT B ADMINISTRERING MED ORAL SPRØYTE ELLER SONDE

Minstestørrelse av sonde:

Dosen din	Minstestørrelse
1 til 3 tabletter	10 French gauge
4 til 15 tabletter	12 French gauge

<p>1</p> <p>Følg trinn 1 til 5 i “AVSNITT A” for hvordan tablettene løses opp. Gå deretter til trinn 2 i dette avsnittet.</p>	
<p>2</p> <p>Trekk opp all oppløsningen fra doseringsbegeret i en sprøyte som er kompatibel med en sonde eller til oral administrering.</p>	
<p>3a</p> <p>Administrering med oral sprøyte: Plasser enden av den orale sprøyten på innsiden av munnen sånn at tuppen berører kinnet.</p> <p>Press sprøytetembelet langsomt helt ned for å gi hele dosen.</p> <p>ADVARSEL: Hvis Finlee gis direkte mot svelget eller dersom sprøytetembelet presses for raskt ned, kan det føre til kvelning.</p>	
<p>3b</p> <p>Administrering med sonde: Gi oppløsningen via sonden i henhold til produsentens bruksanvisning for sonden.</p>	
<p>4</p> <p>Tilsett ca. 5 ml drikkevann uten kullsyre til det tomme doseringsbegeret og rør om med håndtaket til teskjeen av rustfritt stål for å løsne opp restene (det vil være tablettrester igjen i doseringsbegeret som kan være vanskelig å se).</p>	
<p>5</p> <p>Trekk opp all oppløsning fra doseringsbegeret inn i sprøyten som er kompatibel med sonden eller til oral administrering.</p>	
<p>6</p> <p>Administrer oppløsningen i sonden eller i munnen inntil kinnet.</p>	

7	
Gjenta trinn 4 til 6 totalt 3 ganger for å gi hele dosen.	
8	
For fremgangsmåte for rengjøring, se "AVSNITT C".	

AVSNITT C RENGJØRING

Doseringsbeger

- Skyll doseringsbegeret med vann umiddelbart etter dosering. Ikke bruk varmt vann, da doseringsbegeret kan bli deformert.
- Rist av overflødig vann og tørk med rent tørkepapir.
- Oppbevar alltid doseringsbegeret adskilt fra annet kjøkkenutstyr for å unngå kontaminering.
- Kontakt apotek for et nytt doseringsbeger dersom begge doseringsbegrene er skitne og ikke kan vaskes kun med vann.

Teskje

- Håndvask teskjeen med varmt såpevann eller vask den i oppvaskmaskin.

Oral sprøyte

Vask den orale sprøyten på følgende måte hvis den er brukt:

1. Fyll et glass med varmt såpevann.
2. Plasser den orale sprøyten i glasset med varmt såpevann.
3. Trekk opp vann i den orale sprøyten og tøm den igjen. Gjenta 4 til 5 ganger.
4. Fjern sprøytstempelet fra sprøytesylindren.
5. Skyll glasset, stempelet og sylindren under varmt kranvann.
6. Legg stempelet og sylindren på en tørr overflate og la lufttørke inntil neste bruk.

Doseringsbegeret kan brukes i opptil 4 måneder etter første bruk. Etter 4 måneder skal doseringsbegeret kastes i husholdningsavfallet.

RENGJØRING AV SØL

Hvis oppløsning av Finlee søles, følg følgende trinn:

1. Ta på plasthansker.
2. Tørk opp oppløsningen med et absorberende materiale, slik som tørkepapir, som er fuktet med en blanding av vann og husholdningsdesinfeksjonsmiddel.
3. Gjenta rengjøringen med et nytt fuktet, absorberende materiale minst 3 ganger, inntil området er rent.
4. Tørk området med tørkepapir.
5. Kast det absorberende materialet som ble brukt til rengjøring i en forseglbar plastpose.
6. Spør på apoteket hvordan du skal kaste plastposen.
7. Vask hendene godt med såpe og vann.