

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Finlee 10 mg dispergerbara tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En dispergerbar tablett innehåller dabrafenibmesilat motsvarande 10 mg dabrafenib.

Hjälpämne med känd effekt

En dispergerbar tablett innehåller < 0,00078 mg bensylalkohol.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Dispergerbar tablett.

Vit till ljus gul, rund, bikonvex tablett, storlek 6 mm, med "D"präglat på ena sidan och "NVR" på andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Låggradigt gliom

Finlee i kombination med trametinib är avsett för behandling av pediatriska patienter från 1 års ålder med låggradigt gliom (LGG) med BRAF V600E-mutation, som kräver systemisk behandling.

Höggradigt gliom

Finlee i kombination med trametinib är avsett för behandling av pediatriska patienter från 1 års ålder med höggradigt gliom (HGG) med BRAF V600E-mutation, som tidigare har fått minst en behandling med radioterapi och/eller kemoterapi.

4.2 Dosering och administreringssätt

Behandling med Finlee ska inledas och övervakas av kvalificerad läkare med erfarenhet av användning av cancerläkemedel.

Innan patienterna tar Finlee måste de ha en bekräftelse på BRAF V600E-mutation bedömd med en CE-märkt medicinsk utrustning för *in vitro*-diagnostik (IVD) med motsvarande avsedda syfte. Om den CE-märkta IVD:n inte är tillgänglig, bör bekräftelsen på BRAF V600E bedömas med ett alternativt validerat test.

Finlee används i kombination med trametinib pulver till oral lösning. Se produktresumén angående dosering av trametinib pulver till oral lösning.

Finlee ska inte bytas ut mot andra beredningsformer av dabrafenib eftersom bioekvivalens inte har påvisats (se avsnitt 5.2).

Dosering

Rekommenderad dos Finlee två gånger dagligen är beroende av kroppsvikten (tabell 1).

Tabell 1 Dosregim baserad på kroppsvikt

Kroppsvikt*	Rekommenderad dos (mg dabrafenib) två gånger dagligen	Rekommenderad dos (antal 10 mg-tabletter) två gånger dagligen
8-9 kg	20 mg	2
10-13 kg	30 mg	3
14-17 kg	40 mg	4
18-21 kg	50 mg	5
22-25 kg	60 mg	6
26-29 kg	70 mg	7
30-33 kg	80 mg	8
34-37 kg	90 mg	9
38-41 kg	100 mg	10
42-45 kg	110 mg	11
46-50 kg	130 mg	13
≥ 51 kg	150 mg	15
*Kroppsvikten avrundas vid behov till närmaste kg. Rekommenderad dos till patienter som väger under 8 kg har inte fastställts. Doseringsanvisningar för behandling med trametinib i kombination med Finlee finns i produktresumén för trametinib pulver till oral lösning, avsnitten ”Dosering” och ”Administreringssätt”.		

Behandlingstid

Behandling med Finlee ska pågå fram till sjukdomsprogression eller tills oacceptabel toxicitet uppträder. Data för patienter över 18 år med gliom är begränsade. Fortsatt behandling i vuxen ålder ska därför baseras på av läkaren utförd nytta-riskbedömning för varje enskild patient.

Missade eller försenade doser

Om en dos Finlee missas ska den inte tas om det är mindre än 6 timmar till nästa planerade dos. Om patienten kräks efter att ha tagit Finlee ska inte någon extra dos tas utan nästa dos ska tas vid den planerade tiden.

Dosjustering

För att hantera biverkningar kan dossänkning, behandlingsuppehåll eller utsättning av behandlingen bli nödvändigt (se tabell 2 och 3).

Om behandlingsrelaterade toxiciteter uppträder ska både dabrafenib och trametinib dossänkas, avbrytas eller sättas ut samtidigt. Undantag där dosjusteringar är nödvändiga för endast en av de två behandlingarna beskrivs nedan för uveit, RAS-mutationspositiva icke-kutana maligniteter (främst relaterat till dabrafenib), reducerad vänsterkammarejektionsfraktion (LVEF), retinalvensockklusion (RVO), näthinneavlossning (RPED) och interstitiell lungsjukdom (ILD)/pneumonit (främst relaterat till trametinib).

Dosjusteringar eller behandlingsuppehåll rekommenderas inte vid biverkningar i form av kutana maligniteter (se avsnitt 4.4).

Tabell 2 Dosjusteringsschema baserat på graden av eventuella biverkningar (exklusive feber)

Grad (CTCAE)*	Rekommenderade justeringar av dabrafenibdosen
Grad 1 eller grad 2 (tolererbara)	Fortsätt behandlingen och följ upp efter kliniskt behov.
Grad 2 (ej tolererbara) eller grad 3	Avbryt behandlingen tills biverkningarna avtagit till grad 0 till 1 och sänk dosen med ett steg när behandlingen återupptas. Doseringsriktlinjer finns i tabell 3.
Grad 4	Avbryt behandlingen permanent, eller avbryt tills biverkningarna avtagit till grad 0 till 1 och sänk dosen med ett steg när behandlingen återupptas. Doseringsriktlinjer finns i tabell 3.
* Intensitet hos kliniska biverkningar graderade efter Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)	

Tabell 3 Rekommenderade dossänkningar på grund av biverkningar

Kroppsvikt	Rekommenderad dos (mg dabrafenib) två gånger dagligen	Reducerad dos (antal 10 mg-tabletter) två gånger dagligen		
		Första dos-sänkning	Andra dos-sänkning	Tredje dos-sänkning
8-9 kg	20 mg	1	N/A	N/A
10-13 kg	30 mg	2	1	N/A
14-17 kg	40 mg	3	2	1
18-21 kg	50 mg	3	2	1
22-25 kg	60 mg	4	3	2
26-29 kg	70 mg	5	4	2
30-33 kg	80 mg	5	4	3
34-37 kg	90 mg	6	5	3
38-41 kg	100 mg	7	5	3
42-45 kg	110 mg	7	6	4
46-50 kg	130 mg	9	7	4
≥ 51 kg	150 mg	10	8	5
N/A = ej relevant Sätt ut behandlingen med Finlee permanent om patienten inte tolererar 10 mg två gånger dagligen, eller efter högst 3 dossänkningar.				

När patientens biverkningar kan hanteras effektivt kan man överväga att åter öka dosen och därvid följa samma doseringssteg som användes vid dossänkningen. Dabrafenibdosen ska inte överstiga den rekommenderade dosen i tabell 1.

Dosjusteringar vid utvalda biverkningar

Feber

Om en patients kroppstemperatur är ≥ 38 °C ska behandlingen med dabrafenib och trametinib avbrytas. Vid återfall kan behandlingen också avbrytas vid det första symtomet på feber. Behandling med antipyretika såsom ibuprofen eller paracetamol ska inledas. Användning av orala kortikosteroider ska övervägas i de fall där antipyretika är otillräckliga. Patienterna ska utvärderas för tecken och symtom på infektion och vid behov behandlas i linje med lokal praxis (se avsnitt 4.4). Behandlingen ska återinsättas om patienten är symtomfri i minst 24 timmar antingen 1) på samma dosnivå eller 2) reducerad med en dosnivå om febern är återkommande och/eller åtföljs av andra allvarliga symtom såsom uttorkning, hypotoni eller njursvikt.

Undantag från dosjustering (där endast en av två behandlingar är dossänkt) för utvalda biverkningar Uveit

Inga dosjusteringar krävs för uveit så länge effektiva lokala behandlingar kan kontrollera inflammation i ögonen. Vid uteblivet svar på lokal ögonbehandling ska uppehåll med dabrafenib göras tills ögoninflammationen läkt. Därefter kan dabrafenib återinsättas, reducerat med en dosnivå. Ingen dosjustering av trametinib krävs när det tas i kombination med dabrafenib (se avsnitt 4.4).

RAS-mutationspositiva icke-kutana maligniteter

Nytan och riskerna måste övervägas innan behandling med dabrafenib fortsätter hos patienter med icke-kutan malignitet som har en RAS-mutation. Ingen dosjustering av trametinib krävs när det tas i kombination med dabrafenib (se avsnitt 4.4).

Reducerad vänsterkammarejektionsfraktion (LVEF)/vänsterkammardysfunktion

Vid absolut minskning av LVEF på > 10 % jämfört med vid baslinjen och om ejektionsfraktionen ligger under institutionens lägsta normalvärde (LLN), se produktresumén för trametinib pulver till oral lösning (avsnitt 4.2) för instruktioner om dosjustering för trametinib. Ingen dosjustering av dabrafenib krävs när det tas i kombination med trametinib (se avsnitt 4.4).

Retinalvensocklusion (RVO) och näthinneavlossning (RPED)

Om patienterna rapporterar nya synstörningar, såsom centralt skotom, dimsyn eller synförlust någon gång under kombinationsbehandling med dabrafenib och trametinib, se produktresumén för trametinib pulver till oral lösning (avsnitt 4.2) för instruktioner om dosjustering för trametinib. Ingen dosjustering av dabrafenib krävs när det tas i kombination med trametinib vid bekräftade fall av RVO eller RPED.

Interstitiell lungsjukdom (ILD)/pneumonit

Hos patienter behandlade med dabrafenib i kombination med trametinib med misstänkt ILD eller pneumonit, inklusive patienter med nya eller progressiva pulmonella symtom och symtom som hosta, dyspné, hypoxi, pleurautgjutning eller -infiltrat, i avvaktan på kliniska undersökningar, se produktresumén för trametinib pulver till oral lösning (avsnitt 4.2) för instruktioner om dosjustering för trametinib. Ingen dosjustering av dabrafenib krävs när det tas i kombination med trametinib vid fall av ILD eller pneumonit.

Särskilda populationer

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med lätt nedsatt leverfunktion. Det finns inga kliniska data för patienter med måttlig till kraftig leverfunktionsnedsättning och eventuellt behov av dosjustering kan inte fastställas (se avsnitt 5.2). Metabolism i levern och utsöndring via gallan är de primära elimineringsvägarna för dabrafenib och dess metaboliter och exponeringen kan vara förhöjd hos patienter med måttlig till kraftig leverfunktionsnedsättning. Dabrafenib ska användas med försiktighet till patienter med måttlig till kraftig leverfunktionsnedsättning.

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med lätt eller måttligt nedsatt njurfunktion. Det finns inga kliniska data för patienter med kraftig njurfunktionsnedsättning och eventuellt behov av dosjustering kan inte fastställas (se avsnitt 5.2). Dabrafenib ska användas med försiktighet till patienter med kraftig njurfunktionsnedsättning.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för kombinationsbehandling med dabrafenib och trametinib för barn under 1 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga. Studier på unga djur har visat på påverkan av dabrafenib som inte sågs hos vuxna djur (se avsnitt 5.3). Data om långtidssäkerhet hos pediatrika patienter är för närvarande begränsade.

Administreringssätt

Finlee är avsedd för oral användning.

Finlee ska tas utan föda, minst en timme före eller två timmar efter måltid (se avsnitt 5.2). Bröstmjolk och/eller modersmjölkersättning kan ges vid behov om en patient inte tolererar fasta.

Det rekommenderas att doserna av Finlee tas vid ungefär samma tidpunkt varje dag, med ett mellanrum på cirka 12 timmar mellan doserna. Den dagliga engångsdosen av trametinib ska tas tillsammans med antingen morgon- eller kvälldosen av Finlee, vid samma tidpunkt varje dag.

Om patienten inte kan svälja och har nasogastrisk sond kan en suspension av Finlee-tabletten ges via sonden.

Anvisningar för beredning och administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Finlee är avsett att användas i kombination med trametinib pulver till oral lösning då det finns begränsade effektdata för dabrafenib i monoterapi och för trametinib i monoterapi vid BRAF V600-mutationspositivt gliom. Produktresumén för trametinib pulver till oral lösning måste läsas innan behandling påbörjas. För ytterligare information om varningar och försiktighet associerat med behandling med trametinib, se produktresumén för trametinib pulver till oral lösning.

BRAF V600E-test

Effekt och säkerhet för dabrafenib har inte fastställts hos patienter med gliom av vildtyp-BRAF. Dabrafenib ska inte användas till patienter med gliom av vildtyp-BRAF (se avsnitt 5.1).

Nya maligniteter

Nya maligniteter, kutana och icke-kutana, kan uppkomma när dabrafenib används i kombination med trametinib.

Kutana maligniteter

Kutana maligniteter som kutant skivepitelkarcinom (cuSCC), inklusive keratoakantom och nytt primärt melanom, har observerats hos vuxna patienter som behandlats med dabrafenib i kombination med trametinib (se avsnitt 4.8). Undersökning av huden rekommenderas innan behandling med dabrafenib sätts in och varje månad under behandlingsperioden och i upp till sex månader efter behandling. Övervakningen ska fortsätta i 6 månader efter utsättning av dabrafenib eller fram tills annan cancerbehandling sätts in.

Misstänkta hudlesioner ska behandlas genom dermatologisk excision och ingen justering av behandlingen krävs. Patienterna ska instrueras att informera läkaren omedelbart om nya hudlesioner utvecklas.

Icke-kutana maligniteter

In vitro-experiment har visat paradoxal aktivering av mitogenaktiverade proteinkinassignaler (MAP-kinas) i vildtyp BRAF-celler med RAS-mutationer när dessa exponerades för BRAF-hämmare. Detta kan leda till ökad risk för icke-kutana maligniteter vid dabrafenibexponering (se avsnitt 4.8) hos patienter med RAS-mutationer. RAS-associerade maligniteter har rapporterats i kliniska studier på vuxna, både med andra BRAF-hämmare (kronisk myelomonocytisk leukemi och icke-kutant skivepitelkarcinom på huvud och hals) liksom med dabrafenib i monoterapi (pankreasadenokarcinom, gallgångsadenokarcinom) och med dabrafenib i kombination med trametinib (kolorektalcancer, pankreascancer).

Nyttan och riskerna ska övervägas innan dabrafenib administreras till patienter med en tidigare eller pågående cancer associerad med RAS-mutationer. Patienterna ska screenas för ockulta redan befintliga maligniteter.

Efter utsättning av dabrafenib ska övervakning av icke-kutana sekundära/recidiverande maligniteter utföras under upp till 6 månader eller tills annan cancerbehandling sätts in. Onormala fynd ska behandlas enligt klinisk praxis.

Blödning

Blödningar har rapporterats hos vuxna och pediatrika patienter som tagit dabrafenib i kombination med trametinib (se avsnitt 4.8). Större blödningar och blödningar med dödlig utgång har förekommit hos vuxna patienter som behandlas med dabrafenib i kombination med trametinib. Risken för dessa händelser hos patienter med lågt antal trombocyter ($< 75\,000/\text{mm}^3$) har inte fastställts eftersom sådana patienter exkluderades från kliniska studier. Blödningsrisken kan öka vid samtidig användning av trombocythämmare eller vid antikoagulantibehandling. Om blödningar uppstår ska patienten behandlas efter kliniskt behov.

Synnedsättning

Oftalmologiska reaktioner, såsom uveit och iridocyklit, har rapporterats hos pediatrika patienter som tar dabrafenib i kombination med trametinib (se avsnitt 4.8), som i vissa fall debuterade efter flera månader. I kliniska studier på vuxna patienter som behandlas med dabrafenib har oftalmologiska reaktioner, inklusive uveit, iridocyklit och irit, rapporterats. Patienterna ska regelbundet kontrolleras med avseende på synliga tecken och symtom (såsom synförändringar, fotofobi och ögonsmärta) medan de behandlas.

Inga dosjusteringar krävs så länge ögoninflammationen kan kontrolleras med effektiva lokala behandlingar. Om uveit inte svarar på lokal ögonbehandling ska uppehåll med dabrafenib göras tills ögoninflammationen läkt ut. Därefter kan dabrafenib återinsättas, reducerat med en dosnivå. Vid diagnostiserad uveit krävs inga dosjusteringar av trametinib när det tas i kombination med dabrafenib.

Fall av bilateral panuveit eller bilateral iridocyklit som tyder på Vogt-Koyanagi-Haradas syndrom har rapporterats hos patienter som behandlats med dabrafenib i kombination med trametinib. Pausa behandling med dabrafenib tills ögoninflammationen har försvunnit och överväg att konsultera en ögonläkare. Systemisk kortikosteroidbehandling kan vara nödvändig.

RPED och RVO kan uppträda med dabrafenib i kombination med trametinib. Se produktresumén för trametinib pulver till oral lösning (avsnitt 4.4). Vid diagnostiserad RVO eller PRED krävs ingen dosjustering av dabrafenib när det tas i kombination med trametinib.

Feber

Feber har rapporterats i kliniska studier med dabrafenib hos vuxna och pediatrika patienter (se avsnitt 4.8). Allvarliga, icke-infektiösa feberhändelser noterades (definierade som feber tillsammans med svåra frossbrytningar, uttorkning, hypotoni och/eller akut njurinsufficiens av pre-renalt ursprung, förekom hos patienter med normal njurfunktion innan behandling). Hos pediatrika patienter som fick dabrafenib i kombination med trametinib var mediantiden till feberdebut 1,5 månader. Hos vuxna patienter med icke-resekterbart eller metastaserat melanom som fick dabrafenib i kombination med trametinib och som fick feber, inträffade ungefär hälften av de första feberhändelserna under den första behandlingsmånaden och ungefär en tredjedel av patienterna fick feber tre eller fler gånger. Patienter med allvarliga, icke-infektiösa feberhändelser svarade väl på doseringsuppehåll och/eller dosreducering och understödjande behandling.

Behandling med dabrafenib och trametinib ska avbrytas om patientens kroppstemperatur är $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (se avsnitt 5.1). Vid återfall kan behandlingen också avbrytas vid det första symtomet på feber. Behandling med antipyretika såsom ibuprofen eller paracetamol ska inledas. Användning av orala kortikosteroider ska övervägas i de fall där antipyretika är otillräckliga. Patienterna ska utvärderas för tecken och symtom på infektion. Behandlingen kan återinsättas när febern försvinner. Om febern är förknippad med andra allvarliga symtom ska behandlingen återinsättas med reducerad dos när febern väl upphört och enligt vad som är kliniskt lämpligt (se avsnitt 4.2).

Reducerad vänsterkammarejektionsfraktion LVEF/vänsterkammardysfunktion

Dabrafenib i kombination med trametinib har rapporterats reducera LVEF hos både vuxna och pediatrika patienter (se avsnitt 4.8). I kliniska studier på pediatrika patienter var mediantiden till debut av första förekomsten av LVEF-minskning cirka en månad. I kliniska studier på vuxna patienter var mediantiden till debut av första förekomsten av vänsterkammardysfunktion, hjärtsvikt och reducerad LVEF mellan 2 och 5 månader.

Hos patienter som behandlas med dabrafenib i kombination med trametinib har det förekommit enstaka rapporter om akut, svår vänsterkammardysfunktion på grund av myokardit. Fullständig återhämtning observerades vid avbrytande av behandlingen. Läkarna ska vara uppmärksamma på risken för myokardit hos patienter som utvecklar nya eller förvärrade tecken eller symtom på hjärtbesvär. Se produktresumén (avsnitt 4.4) för trametinib pulver till oral lösning för ytterligare information. Ingen dosjustering av dabrafenib krävs när det tas i kombination med trametinib.

Njursvikt

Njursvikt har identifierats hos $\leq 1\%$ av de vuxna patienterna som behandlades med dabrafenib i kombination med trametinib. Observerade fall hos vuxna patienter förknippades i allmänhet med feber och dehydrering och svarade väl på doseringsavbrott och allmän stödjande behandling. Granulomatös nefrit har också rapporterats hos vuxna patienter. Patienternas serumkreatinin ska rutinemässigt övervakas då de är under behandling. Om kreatininet ökar kan det vara kliniskt lämpligt att avbryta behandlingen. Dabrafenib har inte studerats hos patienter med njurinsufficiens (definierat som kreatinin $> 1,5 \times \text{ULN}$) och ska därför hanteras med stor försiktighet under dessa omständigheter (se avsnitt 5.2).

Leverpåverkan

Leverbiverkningar har rapporterats hos vuxna och pediatrika patienter i kliniska studier med dabrafenib i kombination med trametinib (se avsnitt 4.8). Kontroll av leverfunktionen rekommenderas var fjärde vecka under 6 månader från behandlingsstarten. Därefter kan leverkontroller göras efter kliniskt behov.

Förändrat blodtryck

Såväl hypertoni som hypotoni har rapporterats hos patienter i kliniska studier med dabrafenib i kombination med trametinib (se avsnitt 4.8). Blodtrycket ska mätas vid behandlingsstarten och övervakas under behandlingen och hypertoni åtgärdas vid behov med gängse behandling.

Interstitiell lungsjukdom(ILD)/pneumonit

Fall av pneumonit eller ILD har rapporterats hos vuxna patienter i kliniska studier med dabrafenib i kombination med trametinib. Se produktresumén för trametinib pulver till oral lösning för ytterligare information.

Hudutslag

Hudutslag har observerats hos 49 % av de pediatrika patienterna i kliniska studier när dabrafenib användes i kombination med trametinib (se avsnitt 4.8). Majoriteten av dessa fall var av grad 1 eller 2 och krävde inte behandlingsavbrott eller dossänkning.

Allvarliga hudbiverkningar

Fall av allvarliga hudbiverkningar (SCAR), inklusive Stevens-Johnsons syndrom och läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), som kan vara livshotande eller ha dödlig utgång, har rapporterats hos vuxna patienter vid kombinationsbehandling med dabrafenib och trametinib. Innan behandling påbörjas ska patienterna informeras om tecken och symtom och övervakas noga för hudreaktioner. Om tecken och symtom som tyder på SCAR uppträder ska behandlingen sättas ut.

Rabdomyolys

Rabdomyolys har rapporterats hos vuxna patienter som tar dabrafenib i kombination med trametinib. Tecken och symtom på rabdomyolys ska utgöra grund för lämplig klinisk utredning och behandling enligt indikation. Se produktresumén för trametinib pulver till oral lösning för ytterligare information.

Pankreatit

Pankreatit har rapporterats hos vuxna och pediatrika patienter som behandlats med dabrafenib i kombination med trametinib i kliniska studier (se avsnitt 4.8). Oförklarliga buksmärter ska utredas skyndsamt och inkludera mätning av serumamylas och -lipas. Patienterna ska följas noga när behandlingen återinsätts efter en pankreatitepisod.

Djup ventrombos (DVT)/lungemboli (PE)

Lungemboli eller djup ventrombos kan förekomma. Om patienterna utvecklar symtom på djup ventrombos eller lungemboli såsom andnöd, bröstsmärta eller arm- eller bensvullnad ska de omedelbart söka sjukvård. Behandlingen ska sättas ut permanent vid livshotande lungemboli.

Gastrointestinala störningar

Kolit och enterokolit har rapporterats hos pediatrika patienter som behandlats med dabrafenib i kombination med trametinib (se avsnitt 4.8). Kolit och gastrointestinal perforation, inklusive fall med dödlig utgång, har rapporterats hos vuxna patienter som tar dabrafenib i kombination med trametinib. Se produktresumén för trametinib pulver till oral lösning för ytterligare information.

Sarkoidos

Fall av sarkoidos har rapporterats hos vuxna patienter som behandlats med dabrafenib i kombination med trametinib, oftast i hud, lungor, ögon och lymfkörtlar. I de flesta fallen fortsatte behandlingen med dabrafenib och trametinib. Om sarkoidos fastställs ska lämplig behandling övervägas. Det är viktigt att sarkoidos inte misstolkas som sjukdomsprogression.

Fertila kvinnor/fertilitet hos män

Innan behandling sätts in hos fertila kvinnor ska lämplig rådgivning om effektiva preventivmetoder ges. Fertila kvinnor måste använda effektiva preventivmetoder under behandlingen och 2 veckor efter avslutad behandling med dabrafenib och under 16 veckor efter avslutad behandling med trametinib. Manliga patienter som tar dabrafenib i kombination med trametinib ska informeras om den potentiella risken för försämrad spermatogenes, som kan vara irreversibel (se avsnitt 4.6).

Hemofagocyterande lymfohistiocytos

Efter godkännandet för försäljning har hemofagocyterande lymfohistiocytos (HLH) observerats hos vuxna patienter som behandlats med dabrafenib i kombination med trametinib. Försiktighet ska iakttas när dabrafenib administreras i kombination med trametinib. Om HLH bekräftas ska administreringen av dabrafenib och trametinib avbrytas och behandling av HLH inledas.

Tumörlyssyndrom (TLS)

Förekomsten av TLS, som kan vara dödlig, har associerats med användning av dabrafenib i kombination med trametinib (se avsnitt 4.8). Riskfaktorer för TLS inkluderar hög tumörbörda, redan existerande kronisk njurinsufficiens, oliguri, uttorkning, hypotoni och sur urin. Patienter med riskfaktorer för TLS ska övervakas noggrant och profylaktisk hydrering ska övervägas. TLS ska behandlas omedelbart, enligt klinisk indikation.

Andra läkemedels effekt på dabrafenib

Dabrafenib är substrat till CYP2C8 och CYP3A4. Potenta inducerare av dessa enzymer ska undvikas när så är möjligt eftersom dessa substanser kan minska effekten av dabrafenib (se avsnitt 4.5).

Dabrafenibs effekter på andra läkemedel

Dabrafenib inducerar metaboliserande enzymer, vilket kan leda till försämrad effekt hos många vanliga läkemedel (se exempel i avsnitt 4.5). En genomgång av läkemedelsanvändningen är därför av största vikt när dabrafenibbehandling sätts in. Samtidig användning av dabrafenib och läkemedel som är känsliga substrat till vissa metaboliserande enzymer eller transportörer (se avsnitt 4.5) ska som regel undvikas om kontroll av effekten och dosjustering inte är möjligt.

Samtidig administrering av dabrafenib och warfarin resulterar i minskad exponering för warfarin. Försiktighet ska iakttas och ytterligare kontroller av International Normalised Ratio (INR) rekommenderas när dabrafenib används samtidigt med warfarin och vid utsättning av dabrafenib (se avsnitt 4.5).

Samtidig administrering av dabrafenib och digoxin kan resultera i minskad exponering för digoxin. Försiktighet ska iakttas och ytterligare övervakning av digoxin (ett transportproteinsubstrat) rekommenderas om dabrafenib används samtidigt med digoxin och vid utsättning av dabrafenib (se avsnitt 4.5).

Hjälpämnen

Kalium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (39 mg) kalium per maximal daglig dos, d.v.s. är näst intill ”kaliumfritt”.

Bensylalkohol

Detta läkemedel innehåller < 0,00078 mg bensylalkohol per dispergerbar tablett.

Bensylalkohol kan orsaka allergiska reaktioner.

Patienter under 3 år ska övervakas avseende symtom från andningsvägarna.

Patienter som är eller kan bli gravida ska informeras om den potentiella risken för fostret på grund av innehållsämnet bensylalkohol, vilket kan ansamlas över tid och orsaka metabol acidos.

Dabrafenib dispergerbara tabletter ska användas med försiktighet till patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion eftersom bensylalkohol kan ansamlas över tid och orsaka metabol acidos.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

Andra läkemedels effekt på dabrafenib

Dabrafenib är substrat till de metaboliserande enzymerna CYP2C8 och CYP3A4, medan de aktiva metaboliterna hydroxidabrafenib och desmetyldabrafenib är CYP3A4-substrat. Läkemedel som är starka hämmare eller inducerare av CYP2C8 eller CYP3A4 ökar respektive minskar sannolikt dabrafenibkoncentrationen. Alternativa läkemedel ska övervägas under administrering av dabrafenib när så är möjligt. Dabrafenib ska användas med försiktighet om starka hämmare (t.ex. ketokonazol, gemfibrozil, nefazodon, klaritromycin, ritonavir, sakvinavir, telitromycin, itraconazol, vorikonazol, posakonazol och atazanavir) administreras samtidigt som dabrafenib. Samtidig administrering av dabrafenib och potenta inducerare av CYP2C8 eller CYP3A4 (t.ex. rifampicin, fenytoin, karbamazepin, fenobarbital eller johannesört (*Hypericum perforatum*)) ska undvikas.

Administrering av ketokonazol (en CYP3A4-hämmare) 400 mg en gång dagligen med dabrafenib 75 mg två gånger dagligen resulterade i en ökning med 71 % av dabrafenibs AUC och en ökning med 33 % av dabrafenibs C_{max} jämfört med administrering av enbart dabrafenib. Samtidig administrering resulterade i öknings av AUC för hydroxi- och desmetyldabrafenib (ökningar om 82 % respektive 68 %). En minskning på 16 % i AUC sågs för karboxidabrafenib.

Administrering av gemfibrozil (en CYP2C8-hämmare) 600 mg två gånger dagligen med dabrafenib 75 mg två gånger dagligen resulterade i en ökning på 47 % av AUC för dabrafenib men ändrade inte C_{max} för dabrafenib jämfört med administrering av enbart dabrafenib. Gemfibrozil hade ingen kliniskt relevant effekt på den systemiska exponeringen för dabrafenibmetaboliter (< 13 %).

Administrering av rifampin (en CYP3A4-/CYP2C8-inducerare) 600 mg dagligen med dabrafenib 150 mg två gånger dagligen resulterade i en minskning av dabrafenibs C_{max} (27 %) och AUC (34 %) efter upprepad dosering. Det noterades ingen relevant skillnad i AUC för hydroxidabrafenib. AUC ökade med 73 % för karboxidabrafenib och minskade med 30 % för desmetyldabrafenib.

Samtidig administrering av upprepade doser av dabrafenib 150 mg två gånger dagligen och det pH-höjande läkemedlet rabeprazol 40 mg dagligen resulterade i en ökning på 3 % av AUC och minskning på 12 % av dabrafenibs C_{max} . Dessa förändringar av dabrafenibs AUC och C_{max} anses inte ha någon klinisk betydelse. Läkemedel som påverkar pH i övre gastrointestinalkanalen (t.ex. protonpumpshämmare, H_2 -receptorantagonister, antacida) förväntas inte påverka biotillgängligheten av dabrafenib.

Dabrafenibs effekt på andra läkemedel

Dabrafenib är en enzyminducerare som ökar syntesen av läkemedelsmetaboliserande enzymer som CYP3A4, CYP2C:er och CYP2B6 och kan öka syntesen av transportproteiner. Detta leder till sänkta plasmanivåer av läkemedel som metaboliseras av dessa enzymer och kan påverka vissa transporterade läkemedel. De sänkta plasmakoncentrationerna kan leda till utebliven eller försämrad klinisk effekt av dessa läkemedel. Det finns också en risk för att ökad mängd aktiva metaboliter av dessa läkemedel bildas. Enzymer som kan induceras är CYP3A i lever och tarmar, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 och UGT (glukuronidkonjugerande enzymer). Transportproteinet P-gp kan också induceras, liksom andra transportörer, t.ex. MRP-2. Induktion av OATP1B1/-1B3 och BCRP är inte sannolikt, vilket baseras på observationerna från en klinisk studie med rosuvastatin.

In vitro framkallar dabrafenib dosberoende ökning av CYP2B6 och CYP3A4. I en klinisk studie av läkemedelsinteraktioner minskade C_{max} och AUC för oralt midazolam (ett CYP3A4-substrat) med 47 % respektive 65 % när det administrerades samtidigt som upprepade doser dabrafenib.

Administrering av dabrafenib och warfarin resulterade i en minskning av AUC för S- och R-warfarin med 37 % respektive 33 % jämfört med administrering av enbart warfarin. C_{max} för S- och R-warfarin ökade med 18 % respektive 19 %.

Man kan förvänta sig interaktioner med många läkemedel som elimineras genom metabolism eller aktiv transport. Om den terapeutiska effekten av dessa är av stor vikt för patienten och dosjustering inte lätt kan göras grundat på kontroll av effekt eller plasmakoncentration, ska dessa läkemedel undvikas eller användas med försiktighet. Risken för leverskada efter administrering av paracetamol förväntas vara högre hos patienter som samtidigt behandlas med enzyminducerare.

Antalet berörda läkemedel förväntas vara högt, även om interaktionens omfattning kan variera. Läkemedelsgrupper som kan vara berörda är bland andra följande:

- analgetika (t.ex. fentanyl, metadon)
- antibiotika (t.ex. klaritromycin, doxycyklin)
- cancerläkemedel (t.ex. kabazitaxel)
- antikoagulantia (t.ex. acenokumarol, warfarin, se avsnitt 4.4)
- antiepileptika (t.ex. karbamazepin, fenytoin, primidon, valproinsyra)
- antipsykotika (t.ex. haloperidol)
- kalciumkanalblockerare (t.ex. diltiazem, felodipin, nikardipin, nifedipin, verapamil)
- hjärtglykosider (t.ex. digoxin, se avsnitt 4.4)
- kortikosteroider (t.ex. dexametason, metylprednisolon)
- antivirala hivläkemedel (t.ex. amprenavir, atazanavir, darunavir, delavirdin, efavirenz, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, sakvinavir, tipranavir)
- hormonella preventivmedel (se avsnitt 4.6)
- hypnotika (t.ex. diazepam, midazolam, zolpidem)
- immunsuppressiva (t.ex. ciklosporin, takrolimus, sirolimus)
- statiner metaboliserade av CYP3A4 (t.ex. atorvastatin, simvastatin).

Induktion inträder sannolikt efter 3 dagars upprepade dosering med dabrafenib. När dabrafenib sätts ut upphör induktionen successivt. Koncentrationerna av känsliga substrat till CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 och CYP2C19, UDP glukuronosyltransferas (UGT) och transportörer (t.ex. P-gp eller MRP-2) kan öka och patienterna ska övervakas avseende toxicitet. Doserna av dessa läkemedel kan behöva justeras.

In vitro är dabrafenib en mekanismbaserad hämmare av CYP3A4. Övergående hämning av CYP3A4 kan därför eventuellt ses under de första behandlingsdagarna.

Dabrafenibs effekter på transportsystem för läkemedelssubstanser

In vitro hämmar dabrafenib human organisk anjontransportpolypeptid (OATP) 1B1 (OATP1B1), OATP1B3 och BCRP. Efter samtidig administrering av en enstaka dos av rosuvastatin (OATP1B1-, OATP1B3- och BCRP-substrat) med upprepad dos dabrafenib till vuxna patienter, ökade $C_{\max}$ för rosuvastatin 2,6-faldigt, medan AUC var endast minimalt förändrad (7 % ökning). Det är osannolikt att ökningen av $C_{\max}$ för rosuvastatin har klinisk relevans.

Se även riktlinjerna för läkemedelsinteraktioner vid användning av trametinib i avsnitt 4.4 och 4.5 i produktresumén för trametinib pulver till oral lösning.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/preventivmedel för kvinnor

Fertila kvinnor måste använda effektiva preventivmetoder under behandlingen och i 2 veckor efter avslutad behandling av dabrafenib och i 16 veckor efter avslutad behandling av trametinib.

Dabrafenib kan minska effekten av orala eller andra systemiska, hormonella preventivmedel och en effektiv, alternativ preventivmetod, t.ex. en barriärmetod, ska användas (se avsnitt 4.5).

Graviditet

Det finns inga data gällande användning av dabrafenib till gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter och toxiska effekter på embryofetal utveckling, inklusive teratogena effekter (se avsnitt 5.3). Dabrafenib ska inte ges till gravida kvinnor om inte den potentiella nyttan för modern överstiger den eventuella risken för fostret. Om patienten blir gravid under behandlingen med dabrafenib ska patienten informeras om den eventuella risken för fostret. Se även produktresumén för trametinib pulver till oral lösning (avsnitt 4.6) för ytterligare information om trametinib.

Amning

Det är okänt om dabrafenib utsöndras i bröstmjölkl. En risk för det ammade barnet kan inte uteslutas. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta behandlingen med dabrafenib efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Det finns inga data som gäller människa för dabrafenib i kombination med trametinib. Dabrafenib skulle kunna försämra manlig och kvinnlig fertilitet eftersom påverkan på reproduktionsorganen har observerats hos djur (se avsnitt 5.3). Manliga patienter som tar dabrafenib i kombination med trametinib ska informeras om den potentiella risken för försämrade spermatogenes, som kan vara irreversibel. Se produktresumén för trametinib pulver till oral lösning för ytterligare information.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Dabrafenib har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patientens kliniska status och dabrafenibs biverkningsprofil ska beaktas vid bedömning av patientens förmåga att utföra uppgifter som kräver omdöme, motorisk eller kognitiv förmåga. Patienterna ska uppmärksammas på risken för att trötthet, yrsel och ögonproblem kan inverka på dessa aktiviteter.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

I kliniska studier med pediatrika patienter som behandlades med dabrafenib i kombination med trametinib var de vanligaste biverkningarna (rapporterade med en frekvens på $\geq 20\%$) feber (70 %), hudutslag (49 %), huvudvärk (47 %), kräkningar (40 %), trötthet (36 %), torr hud (35 %), diarré (34 %), blödningar (34 %), illamående (29 %), akneiform dermatit (29 %), buksmärtor (28 %), neutropeni (26 %), hosta (24 %) och förhöjda transaminaser (22 %). De vanligaste allvarliga biverkningarna (grad 3/4) var neutropeni (15 %), feber (11 %), förhöjda transaminaser (6 %) och viktökning (5 %). Långtidsdata vad gäller tillväxt och benmognad hos pediatrika patienter är för närvarande begränsade (se avsnitt 5.3).

Säkerhetsprofilen för pediatrika patienter var i stort sett densamma som den som tidigare fastställts för vuxna patienter. Följande ytterligare biverkningar har hittills endast rapporterats hos vuxna patienter som behandlats med dabrafenibkapslar och trametinibtabletter: kutant skivepitelkarinom, seborroisk keratos, perifer neuropati (inklusive sensorisk och motorisk neuropati), lymfödem, muntorrhet, aktinisk keratos, njursvikt (vanliga), melanom, akrokordon, sarkoidos, korioretinopati, pneumonit, akut njursvikt, nefrit, hjärtsvikt, vänsterkammardysfunktion, interstitiell lungsjukdom, rabdomyolys (mindre vanliga), gastrointestinal perforation, hemofagocytisk lymfocytos (sällsynta), tumörlöslighetssyndrom, myokardit, Stevens-Johnsons syndrom, läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (ingen känd frekvens). Dessutom har fall av bilateral panuveit eller bilateral iridocyklit som tyder på Vogt-Koyanagi-Haradas syndrom rapporterats hos vuxna patienter.

Tabell över biverkningar

Säkerheten för dabrafenib i kombination med trametinib har utvärderats i en poolad säkerhetspopulation bestående av 171 pediatrika patienter i två studier av patienter med avancerade solida tumörer med BRAF V600-mutation. Fyra patienter (2,3 %) var 1 till < 2 år gamla, 39 patienter (22,8 %) var 2 till < 6 år gamla, 54 patienter (31,6 %) var 6 till < 12 år gamla och 74 patienter (43,3 %) var 12 till < 18 år gamla vid rekryteringen. Genomsnittlig varaktighet var 2,3 år.

Biverkningar (tabell 4) redovisas nedan indelade efter MedDRA:s organsystem och efter frekvens enligt följande princip: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, < $1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, < $1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, < $1/1\,000$), mycket sällsynta (< $1/10\,000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna i fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 4 Biverkningar med dabrafenib i kombination med trametinib

Infektioner och infestationer	
Mycket vanliga	Paronyki, nasofaryngit* ¹
Vanliga	Urinvägsinfektion, cellulit
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (inkl. cystor och polyper)	
Mycket vanliga	Hudpapillom
Blodet och lymfsystemet	
Mycket vanliga	Neutropeni* ² , anemi, leukopeni*
Vanliga	Trombocytopeni*
Immunsystemet	
Vanliga	Överkänslighet
Metabolism och nutrition	
Vanliga	Dehydrering, minskad aptit
Centrala och perifera nervsystemet	
Mycket vanliga	Huvudvärk, yrsel* ³
Ögon	
Vanliga	Dimsyn, synnedsättning, uveit* ⁴
Mindre vanliga	Näthinneavlossning, periorbitalt ödem
Hjärtat	
Vanliga	Minskad ejektionsfraktion, bradykardi*
Mindre vanliga	Atrioventrikulärt block ⁵
Blodkärl	
Mycket vanliga	Blödning* ⁶
Vanliga	Hypertoni, hypotoni
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
Mycket vanliga	Hosta*
Vanliga	Dyspné
Magtarmkanalen	
Mycket vanliga	Buksmäta*, förstoppning, diarré, illamående, kräkningar
Vanliga	Pankreatit, stomatit
Mindre vanliga	Kolit*
Hud och subkutan vävnad	
Mycket vanliga	Akneiform dermatit* ⁷ , torr hud* ⁸ , klåda, utslag* ⁹ , erytem
Vanliga	Generaliserad exfoliativ dermatit* ¹⁰ , alopeci, palmoplantar erytrodysestesi, follikulit, hudlesion, pannikulit, hyperkeratos, ljuskänslighet* ¹¹
Mindre vanliga	Akut febril neutrofil dermatos ¹² , hudfissurer, nattliga svettningar, hyperhidros
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Mycket vanliga	Artralgi, smärta i extremiteter
Vanliga	Myalgi*, muskelspasmer* ¹³
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Mycket vanliga	Feber*, trötthet* ¹⁴ , viktökning
Vanliga	Slemhinneinflammation, ansiktsödem*, frossa, perifert ödem, influensaliknande sjukdom

Undersökningar	
Mycket vanliga	Förhöjda transaminaser* ¹⁵
Vanliga	Hyponatremi, hypofosfatemi, hyperglykemi, förhöjt alkaliskt fosfat i blodet, förhöjt gammaglutamyltransferas, förhöjt kreatinfosfokinas i blodet
*Indikerar sammanslagning av två eller fler MedDRA-termer som bedömts som kliniskt likartade. 1 nasofaryngit inkluderar faryngit 2 neutropeni inkluderar minskat antal neutrofiler samt febril neutropen 3 yrsel inkluderar vertigo 4 uveit inkluderar iridocyklit 5 atrioventrikulärt block inkluderar atrioventrikulärt block, första graden 6 blödning inkluderar epistaxis, hematuri, kontusion, hematom, förhöjt INR (international normalised ratio), analblödning, blödning vid kateterställe, cerebral blödning, ekkymos, extraduralt hematom, gastrointestinal blödning, hematochezi, petekier, blödning efter ingrepp, rektalblödning, minskat antal röda blodkroppar, blödning i övre magtarmkanalen, uterin blödning, kraftiga menstruationsblödningar samt purpura 7 akneform dermatit inkluderar akne och pustulös akne 8 torr hud inkluderar xeros och xeroderma 9 utslag inkluderar makulopapulöst, pustulöst, erytematöst, papulöst och makulärt utslag 10 generaliserad exfoliativ dermatit inkluderar hudexfoliering och exfoliativ dermatit 11 ljuskänslighet inkluderar ljuskänslighetsreaktion och solbränna 12 akut febril neutrofil dermatos är en biverkning som även ses vid monoterapi med dabrafenib (Tafinlar) 13 muskelspasmer inkluderar muskuloskeletal stelhet 14 trötthet inkluderar sjukdomskänsla och asteni 15 förhöjda transaminaser inkluderar förhöjt aspartataminotransferas (ASAT), förhöjt alaninaminotransferas (ALAT) och hypertransaminasemi	

Beskrivning av utvalda biverkningar

Viktökning

Viktökning har endast rapporterats i den pediatriiska populationen. Den rapporterades som en biverkning hos 16 % av de pediatriiska patienterna, med svårighetsgrad 3 hos 5 % av patienterna, och med en utsättningsfrekvens på 0,6 % av patienterna. Mediantid till den första rapporterade viktökningen hos pediatriiska patienter som fick dabrafenib i kombination med trametinib var 3,5 månader. Viktökning från baslinjen på ≥ 2 BMI (kroppsmasseindex) för ålderspercentilen observerades hos 36 % av patienterna.

Blödning

Blödningar har observerats hos 34 % av de pediatriiska patienterna, med svårighetsgrad 3 hos 1,2 % av patienterna. Den vanligaste typen av blödning (epistaxis) rapporterades hos 18 % av de pediatriiska patienterna. Mediantid till första blödningen hos pediatriiska patienter var 2,6 månader. Blödningar, inklusive större blödningar och blödningar med dödlig utgång, har förekommit hos vuxna patienter som tar dabrafenib i kombination med trametinib.

Blödningsrisken kan vara förhöjd vid samtidig användning av trombocythämmare eller antikoagulantia. Vid blödning ska patienten behandlas enligt kliniska indikationer (se avsnitt 4.4).

Reducerad vänsterkammarejektionsfraktion (LVEF)/vänsterkammardysfunktion

Reducerad LVEF har rapporterats hos 5,3 % av de pediatriiska patienterna, med svårighetsgrad 3 hos < 1 % av patienterna. Mediantiden till första LVEF-reduceringen var cirka en månad.

Patienter med LVEF som understeg institutionellt lägsta normalvärde inkluderades inte i kliniska studier med dabrafenib. Dabrafenib i kombination med trametinib ska användas med försiktighet till patienter med tillstånd som kan försämra vänsterkammarfunktionen (se avsnitt 4.2 och 4.4). Se produktresumén för trametinib pulver till oral lösning (avsnitt 4.4).

Feber

Feber har rapporterats i kliniska studier med dabrafenib i kombination med trametinib (se avsnitt 4.4). Feber rapporterades hos 70 % av de pediatrika patienterna, med svårighetsgrad 3 hos 11 % av patienterna. Ungefär hälften av de första feberepisoderna hos vuxna patienter inträffade under den första behandlingsmånaden, och cirka en tredjedel av patienterna hade 3 eller fler händelser. Hos 1 % av patienterna som fick dabrafenib som monoterapi i den integrerade vuxna säkerhetspopulationen noterades allvarliga icke-infektiösa biverkningar (definierade som feber åtföljt av svår frossa, uttorkning, hypotoni och/eller akut njurinsufficiens eller av pre-renalt ursprung hos patienter med normal njurfunktion före behandlingsstarten). Dessa allvarliga icke-infektiösa febrila händelser debuterade i typiska fall under den första behandlingsmånaden. Patienter med allvarliga icke-infektiösa febrila händelser svarade väl på dosavbrott och/eller dossänkning och understödjande behandling (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Leverpåverkan

Leverbiverkningar har rapporterats hos vuxna och pediatrika patienter i kliniska studier med dabrafenib i kombination med trametinib. I den pediatrika säkerhetspopulationen var förhöjt ALAT och ASAT mycket vanligt, rapporterat hos 13 respektive 16 % av patienterna (se avsnitt 4.4). Se produktresumén för trametinib pulver till oral lösning för ytterligare information.

Förändrat blodtryck

Hypertoni har rapporterats hos 2,3 % av de pediatrika patienterna, med svårighetsgrad 3 hos 1,2 % av patienterna. Mediantiden till första tillfället av hypertoni hos pediatrika patienter var 5,4 månader.

Hypotoni har rapporterats hos 4,1 % av de pediatrika patienterna, med svårighetsgrad ≥ 3 hos 2,3 % av patienterna. Mediantiden till första tillfället av hypotoni hos pediatrika patienter var 2,2 månader.

Blodtrycket ska mätas vid baslinjen och kontrolleras under behandling, med standardbehandling för att hålla hypertonin under kontroll efter behov (se avsnitt 4.4).

Artralgi

Artralgi rapporterades som en mycket vanlig biverkning i den integrerade säkerhetspopulationen med vuxna och pediatrika patienter som fick dabrafenib i kombination med trametinib. I den pediatrika säkerhetspopulationen rapporterades artralgi hos 13 % av patienterna, med svårighetsgrad 3 hos < 1 % av patienterna. Artralgi rapporterades hos 25 % av de vuxna patienterna, även om fallen oftast var av svårighetsgrad 1 eller 2. Grad 3 var mindre vanliga (< 1 %).

Hypofosfatemi

Hypofosfatemi rapporterades som en mycket vanlig biverkning i den integrerade säkerhetspopulationen med vuxna och pediatrika patienter som fick dabrafenib i kombination med trametinib, hos 4 % respektive 5,8 % av patienterna. Hos vuxna patienter var 1 % av fallen av svårighetsgrad 3, vilket bör noteras. Hos pediatrika patienter förekom hypofosfatemi endast med svårighetsgrad 1 eller 2.

Pankreatit

Pankreatit rapporterades hos 1,2 % av de pediatrika patienterna, med svårighetsgrad 3 hos < 1 % av patienterna. I kliniska studier på vuxna patienter inträffade ett fall av pankreatit på den första dagen med dabrafenibbehandling hos en patient med metastaserat melanom, och återkom vid förnyad behandling med lägre dos. Oförklarliga buksmärter ska undersökas skyndsamt och omfatta mätning av serumamylas och -lipas. Patienterna ska följas upp noga när behandlingen återinsätts efter en pankreatitepisod (se avsnitt 4.4).

Kutana maligniteter

I den integrerade vuxna säkerhetspopulationen för dabrafenib i kombination med trametinib utvecklade 2 % av patienterna kutant skivepitelkarcinom (cuSCC) med en mediantid till debut på 18 till 31 veckor. Mediantiden till diagnos av första inträffade cuSCC var 223 dagar (intervall: 56 till 510 dagar). Alla vuxna patienter som utvecklat cuSCC eller nytt primärt melanom fortsatte med behandlingen utan dosjustering (se avsnitt 4.4).

Icke-kutana maligniteter

Aktivering av MAP-kinassignalering hos BRAF-vildtypceller som exponeras för BRAF-hämmare kan leda till ökad risk för icke-kutana maligniteter, även sådana med RAS-mutationer (se avsnitt 4.4). Icke-kutana maligniteter rapporterades hos < 1 % av patienterna i den integrerade vuxna säkerhetspopulationen som fick dabrafenib i kombination med trametinib. Fall av RAS-inducerad malignitet har setts vid användning av dabrafenib i kombination med trametinib. Patienterna ska följas enligt klinisk bedömning.

Njursvikt

Njursvikt orsakad av feberorsakad prerenal azotemi eller granulomatös nefrit var mindre vanligt hos vuxna patienter. Dabrafenib har dock inte studerats hos patienter med nedsatt njurfunktion (definierad som kreatinin > 1,5 x ULN). Försiktighet ska iakttas under dessa förutsättningar (se avsnitt 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Inga akuta symtom relaterade till överdosering har rapporterats hos pediatrika patienter som fått dabrafenib i kombination med trametinib i kliniska studier. Det finns ingen specifik behandling av överdosering. Vid överdosering ska patienten ges understödande vård med lämplig övervakning efter behov.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastiska medel, proteinkinashämmare, B-Raf serin/treonin-kinas (BRAF) hämmare, ATC-kod: L01EC02

Verkningsmekanism

Dabrafenib hämmar RAF-kinaser. Onkogena mutationer i BRAF leder till konstitutiv aktivering av RAS-/RAF-/MEK-/ERK-signalvägen. Den vanligaste BRAF-mutationen är V600E, som identifierats i cirka 19 % av pediatrika LGG och cirka 5 % av pediatrika HGG.

Kombination med trametinib

Trametinib är en reversibel, starkt selektiv, alloster hämmare av aktiveringen av mitogenaktiverat extracellulärt signalreglerat kinas 1 (MEK1) och MEK2 och kinasaktivitet. MEK-proteiner är komponenter i signalvägen för extracellulärt signalreglerat kinas (ERK). I humana cancerformer aktiveras denna väg ofta av muterade former av BRAF som aktiverar MEK. Trametinib hämmar aktivering av MEK av BRAF och hämmar MEK-kinasaktivitet.

Sålunda inhiberar trametinib och dabrafenib två kinaser i denna väg, MEK och RAF och därför ger kombinationen samtidig hämning av signalvägen. Kombinationen av dabrafenib och trametinib har visat antitumöraktivitet i BRAF V600-mutationspositiva cancercellinjer *in vitro* och försenar uppkomsten av resistens *in vivo* i BRAF V600-mutationspositiva xenografter.

Farmakodynamisk effekt

Prekliniska data från biokemiska analyser visade att dabrafenib hämmar BRAF-kinaser med aktiverande mutationer i kodon 600 (tabell 5).

Tabell 5 Dabrafenibs kinashämmande effekt mot RAF-kinaser

Kinas	Hämmande koncentration 50 (nM)
BRAF V600E	0,65
BRAF WT	3,2
CRAF WT	5,0

Klinisk effekt och säkerhet

Pediatrisk population

Klinisk effekt och säkerhet för kombinationsbehandling med dabrafenib plus trametinib hos pediatriska patienter i åldern 1 till < 18 år med BRAF V600-mutationspositivt gliom har utvärderats i en öppen, klinisk multicenterstudie i fas 2 (EudraCT 2015-004015-20). Patienter med låggradigt gliom (grad 1 eller 2 enligt WHO 2016) som behövde en första systemisk behandling randomiserades i förhållandet 2:1 till dabrafenib plus trametinib eller karboplatin plus vinkristin, medan patienter med recidiverat eller refraktärt höggradigt gliom (grad 3 eller 4 enligt WHO 2016) placerades i en kohort med en singelarm som fick dabrafenib plus trametinib.

BRAF-mutationsstatus fastställdes prospektivt genom ett lokalt test eller, om lokalt test inte var möjligt, genom polymeraskedjereaktionstest (PCR-test) utfört av centrallaboratorium. Dessutom utfördes retrospektiva tester av tillgängliga tumörprover av centrallaboratorium för att bekräfta BRAF V600E-mutation.

Dosen av dabrafenib och trametinib i den kliniska studien var beroende av ålder och vikt. Dabrafenib gavs peroralt med en dos på 2,625 mg/kg två gånger dagligen till åldersgruppen < 12 år och med 2,25 mg/kg två gånger dagligen till åldersgruppen 12 år och äldre. Trametinib gavs peroralt med dosen 0,032 mg/kg en gång dagligen till åldersgruppen < 6 år och med 0,025 mg/kg en gång dagligen till åldersgruppen 6 år och äldre. Dabrafenibdoserna begränsades till 150 mg två gånger dagligen och trametinibdoserna till 2 mg en gång dagligen. Karboplatin och vinkristin doserades baserat på ålder och kroppsytta och gavs som veckovis infusion med dosen 175 mg/m² respektive 1,5 mg/m². Karboplatin och vinkristin administrerades som en 10-veckors induktionsbehandling med efterföljande underhållsbehandling i åtta 6-veckorscykler.

Primärt effektmått i båda kohorterna var total responsfrekvens (ORR, summan av bekräftad komplett respons [CR] och partiell respons [PR]), bedömt genom oberoende granskning baserat på RANO-kriterierna (2017) för LGG-kohorten och RANO-kriterierna (2010) för HGG-kohorten. Den primära analysen utfördes när samtliga patienter i båda kohorterna hade fått minst 32 veckors behandling. Den slutliga analysen utfördes 2 år efter avslutad registrering av deltagande i båda kohorterna.

BRAF-mutationspositivt pediatriskt låggradigt gliom (WHO grad 1 och 2)

I kohorten med låggradigt gliom randomiserades 110 patienter till dabrafenib plus trametinib (n = 73) eller karboplatin plus vinkristin (n = 37). Medianåldern var 9,5 år, med 34 patienter (30,9 %) i åldern 12 månader till < 6 år, 36 patienter (32,7 %) i åldern 6 till < 12 år och 40 patienter (36,4 %) i åldern 12 till < 18 år. 60 % var flickor. Majoriteten (80 %) hade gliom av grad 1 när första diagnosen ställdes. De vanligaste patologierna var astrocytom (30,9 %), gangliogliom (27,3 %) och LGG utan närmare specifikation (NOS) (18,2 %). Metastaser fanns hos 9 patienter (8,2 %). 91 patienter (82,7 %) hade tidigare opererats, hos 28 av dessa patienter (25,5 %) var den senaste operationen resektion. Systemiska kortikosteroider användes av 44 patienter (41,5 %).

Vid tidpunkten för den primära analysen, visade ORR i dabrafenib- plus trametinib-armen en statistiskt signifikant förbättring som översteg karboplatin plus vinkristin. Efterföljande hierarkisk testning visade också på en statistiskt signifikant förbättring vad gällde progressionsfri överlevnad (PFS) jämfört med kemoterapi (tabell 6).

Vid tidpunkten för den primära analysen, som utfördes när samtliga patienter hade genomgått minst 32 veckors behandling eller hade avbrutit tidigare, var data för total överlevnad (OS) fortfarande inte mogna (ett dödsfall hade rapporterats i karboplatin- plus vinkristin-armen [C+V]).

Tabell 6 Respons och progressionsfri överlevnad baserat på oberoende granskning i den pivotala studien G2201 (LGG-kohort, primär analys)

	Dabrafenib + trametinib (D+T) N = 73	Karboplatin + vinkristin (C+V) N = 37
Bästa totala respons		
Komplett respons (CR), n (%)	2 (2,7)	1 (2,7)
Partiell respons (PR), n (%)	32 (43,8)	3 (8,1)
Stabil sjukdom (SD), n (%)	30 (41,1)	15 (40,5)
Progressiv sjukdom (PD), n (%)	8 (11,0)	12 (32,4)
Okänd, n (%)	1 (1,4)	6 (16,2) ¹
Total responsfrekvens		
ORR (CR+PR), (95 % CI)	46,6 % (34,8-58,6 %)	10,8 % (3,0-25,4 %)
Oddsquot ² , p-värde	7,19 (2,3-22,4); p < 0,001	
Riskskillnad	35,8 % (20,6-51,0)	
Progressionsfri överlevnad (PFS)		
Median (månader), (95 % CI)	20,1 (12,8-NE)	7,4 (3,6-11,8)
Risikkvot (95 % CI), p-värde	0,31 (0,17-0,55); p < 0,001	

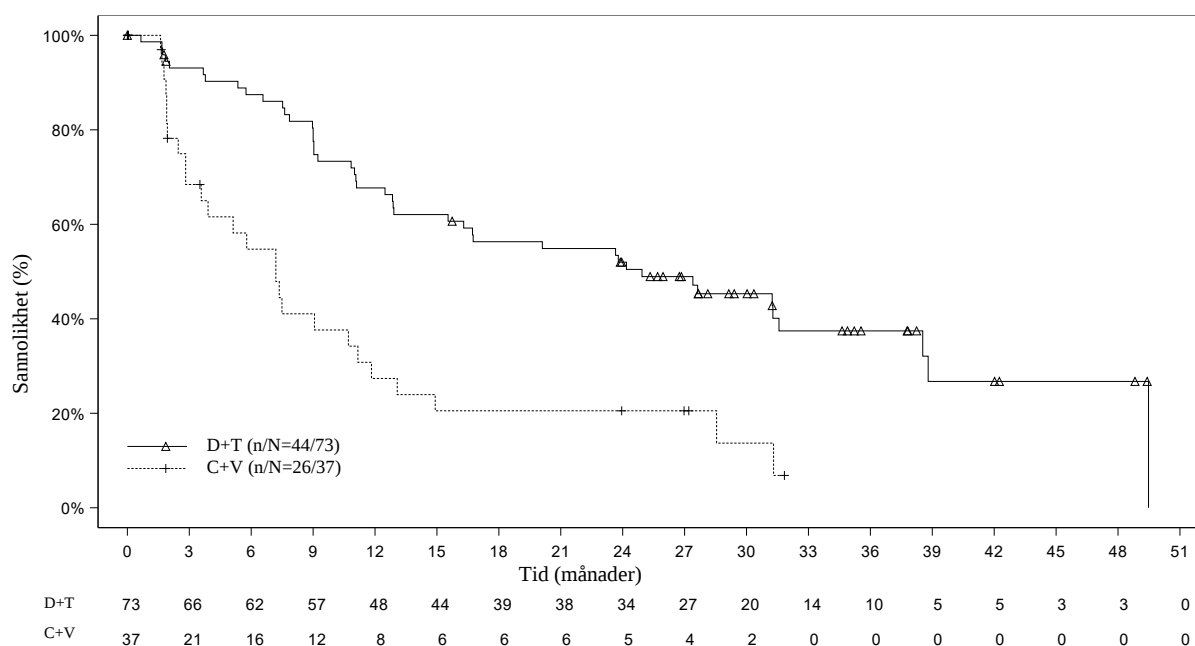
NE = kan ej uppskattas

¹ 4 patienter randomiserade till C+V avbröt innan de fått behandling.

² Oddskvot (D+T vs C+V) och 95 % CI beräknad genom logistisk regression med behandling som enda kovariat, dvs. oddsen för observation av respons i D+T-armen jämfört med oddsen för observation av respons i C+V-armen. Oddskvot > 1 innebär fördel för D+T.

Vid tidpunkten för den slutliga analysen (medianlängd för uppföljning: 39,0 månader) var ORR baserad på oberoende granskning 54,8 % i D+T-armen och 16,2 % i C+V-armen med en oddsquot på 6,26. Analysen bekräftade också förbättrad PFS jämfört med kemoterapi baserat på oberoende granskning med en uppskattad 64 % riskreduktion i progression/död (risquot 0,36). Median PFS var 24,9 månader i D+T-armen och 7,2 månader i C+V-armen. Inga ytterligare dödsfall rapporterades i någon av armarna vid tidpunkten för den slutliga analysen.

Figur 1 Kaplan–Meier-kurvor för progressionsfri överlevnad baserade på oberoende granskning i den pivotala studien G2201 (LGG-kohort, slutlig analys)



BRAF-mutationspositivt pediatrikt höggradigt gliom (WHO grad 3 och 4)

Till kohorten med en singelarm med höggradigt gliom rekryterades 41 patienter med recidiverat eller refraktärt HGG och behandlades med dabrafenib plus trametinib. Medianåldern var 13,0 år, med 5 patienter (12,2 %) i åldern 12 månader till < 6 år, 10 patienter (24,4 %) i åldern 6 till < 12 år och 26 patienter (63,4 %) i åldern 12 till < 18 år. 56 % var flickor. Histologisk grad när diagnosen först ställdes var grad 4 hos 20 patienter (48,8 %), grad 3 hos 13 patienter (31,7 %), grad 2 hos 4 patienter (9,8 %), grad 1 hos 3 patienter (7,3 %) och saknades hos 1 patient (2,4 %). De vanligaste patologierna var glioblastoma multiforme (31,7 %), anaplastiskt pleomorft xantoastrocytom (14,6 %), HGG NOS (9,8 %) och pleomorft xantoastrocytom (9,8 %). Tidigare kirurgi rapporterades hos 40 patienter (97,6 %), hos 24 av dessa (58,5 %) var den senaste operationen resektion. 33 patienter (80,5 %) hade tidigare fått antineoplastisk kemoterapi och 37 patienter (90,2 %) hade tidigare strålbehandlats. Systemiska kortikosteroider under studiebehandlingen rapporterades för 24 patienter (58,5 %).

Vid tidpunkten för den slutliga analysen (medianlängd för uppföljning: 45,2 månader) var ORR baserat på oberoende granskning 56,1 % (23/41), (95 %CI: 39,7; 71,5): CR hos 14 patienter (34,1 %) och PR hos 9 patienter (22,0 %). Medianvärde för responsduration (DOR) var 27,4 månader (95 % CI: 9,2; NE).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Dabrafenibs farmakokinetiska egenskaper har till största delen fastställt för vuxna patienter med användning av läkemedlet i fast form (kapslar). Dabrafenibs farmakokinetik efter viktanpassad engångs- eller upprepad dosering har dessutom utvärderats hos 243 pediatrika patienter. Den populationsfarmakokinetiska analysen omfattade 61 patienter i åldern 1 till < 6 år, 77 patienter i åldern 6 till < 12 år och 105 patienter i åldern 12 till < 18 år. Clearance var jämförbar med clearance hos vuxna patienter. Vikten identifierades som en betydande kovariat för clearance av dabrafenib. Ålder utgjorde inte någon signifikant kovariat. Farmakokinetisk exponering för dabrafenib vid den rekommenderade viktanpassade dosen till pediatrika patienter låg inom samma intervall som hos vuxna.

Absorption

Suspensionen av dabrafenib dispergerbar tablett absorberades snabbt med en mediantid till högsta plasmakoncentration på 1,5 timmar efter dosen. Genomsnittlig absolut oral biotillgänglighet för dabrafenibkapslar var 94,5 %. Suspensionen förväntas ha 20 % lägre biotillgänglighet. Baserat på data från vuxna patienter som fått kapslar sågs lägre exponering vid upprepad dosering, sannolikt på grund av induktion av metabolisering av läkemedlet. AUC-kvoten för genomsnittlig ackumulering dag 18/dag 1 var 0,73.

Dabrafenibexponeringen ($C_{\max}$ och AUC) ökade dosproportionellt mellan 12 mg och 300 mg efter administrering av en engångsdos, men ökningen var mindre än dosproportionell efter upprepad dosering två gånger dagligen.

I den pivotala pediatrika studien var geometriskt medelvärde (% CV) för $C_{\max}$ och AUC_{τ} vid steady state 1 330 ng/ml (93,5 %) respektive 4 910 ng*h/ml (54,0 %) i LGG-kohorten och 1 520 ng/ml (65,9 %) respektive 4 300 ng*h/ml (44,7 %) i HGG-kohorten.

Effekt av föda

I en studie på friska frivilliga försökspersoner ledde administrering av en engångsdos på 150 mg av suspensionen av dispergerbara tabletter tillsammans med en måltid med låg fetthalt och lågt kaloriinnehåll till minskad biotillgänglighet ($C_{\max}$ och AUC minskade med 35 % respektive 29 %) och fördröjd absorption av dabrafenib jämfört med vid fastande tillstånd.

Distribution

Dabrafenib är bundet till humana plasmaproteiner till 99,7 %. Distributionsvolym vid steady state efter intravenös administrering av en mikrodos till vuxna var 46 l.

Metabolism

Metabolismen av dabrafenib medieras främst av CYP2C8 och CYP3A4 varvid hydroxidabrafenib bildas, som sedan oxideras vidare via CYP3A4 och bildar karboxidabrafenib. Karboxidabrafenib kan dekarboxyleras via en icke-enzymatisk process varvid desmetyldabrafenib bildas. Karboxidabrafenib utsöndras i galla och urin. Desmetyldabrafenib kan även bildas i tarmen och återabsorberas. Desmetyldabrafenib metaboliseras av CYP3A4 till oxidativa metaboliter. Terminal halveringstid för hydroxidabrafenib motsvarar modersubstansens med en halveringstid på 10 timmar, medan karboxi- och desmetylmetaboliterna har längre halveringstider (21 till 22 timmar). Hos pediatrika patienter var den genomsnittliga kvoten för AUC för metabolit/modersubstans (% CV) efter upprepad dosering av kapslar eller suspensionen av dispergerbara tabletter 0,64 (28 %), 15,6 (49 %) och 0,69 (62 %) för hydroxi-, karboxi- respektive desmetyldabrafenib. Baserat på exponering, relativ potens och farmakokinetiska egenskaper, bidrar sannolikt såväl hydroxidabrafenib som desmetyldabrafenib till dabrafenibs kliniska verkan, medan karboxidabrafenib troligen inte har någon signifikant aktivitet.

Eliminering

Den terminala halveringstiden för dabrafenib efter en intravenös engångsmikrodos var 2,6 timmar hos vuxna patienter. Terminal halveringstid för dabrafenib efter en oral engångsdos av den dispergerbara tablett var 11,5 timmar (CV 67,7 %) i en studie på vuxna friska frivilliga forskningspersoner. Skenbar clearance av dabrafenib var hos pediatrika patienter (median kroppsvikt: 38,7 kg) 11,8 l/h (CV 49 %).

Efter en peroral dos elimineras dabrafenib främst genom metabolism, medierad via CYP3A4 och CYP2C8. Dabrafenibrelaterat material utsöndrades främst i feces, där 71 % av en peroral dos återfanns i feces medan 23 % av dosen återfanns i urinen, enbart i form av metaboliter.

Läkemedelsinteraktioner

Andra läkemedels effekt på dabrafenib

Dabrafenib är ett substrat av humant P-glykoprotein (P-gp) och humant BCRP *in vitro*. Dessa transportörer har dock minimal inverkan på oral biotillgänglighet och eliminering av dabrafenib och risken för kliniskt relevanta läkemedelsinteraktioner med hämmare av P-gp eller BCRP är låg. Varken dabrafenib eller dess tre huvudmetaboliter har visats vara hämmare av P-gp *in vitro*.

Dabrafenibs effekt på andra läkemedel

Även om dabrafenib och dess metaboliter, hydroxi-dabrafenib, karboxi-dabrafenib och desmetyl-dabrafenib, var hämmare av human organisk anjontransportör 1 (OAT1) och OAT3 *in vitro*, och dabrafenib och dess desmetylm metabolit visade sig vara hämmare av organisk katjontransportör 2 (OCT2) *in vitro* är risken för en läkemedelsinteraktion med dessa transportörer minimal baserat på klinisk exponering av dabrafenib och dess metaboliter.

Särskilda patientpopulationer

Nedsatt leverfunktion

En populationsfarmakokinetisk analys på vuxna patienter visar att lätt förhöjda bilirubin- och/eller ASAT-värden (baserat på National Cancer Institute [NCI] klassificering) inte signifikant påverkar oral clearance för dabrafenib. Inte heller hade lätt nedsatt leverfunktion, definierat med hjälp av bilirubin- och ASAT-värden, någon signifikant effekt på plasmakoncentrationen av dabrafenibs metaboliter. Det finns inga data tillgängliga om patienter med måttligt till kraftigt nedsatt leverfunktion. Eftersom hepatisk metabolism och utsöndring via gallan är de primära elimineringsvägarna för dabrafenib och dess metaboliter ska administrering av dabrafenib ske med försiktighet till patienter med måttlig till kraftig leverfunktionsnedsättning (se avsnitt 4.2).

Nedsatt njurfunktion

En populationsfarmakokinetisk analys på vuxna patienter tyder på att lätt nedsatt njurfunktion inte påverkar oral clearance av dabrafenib. Även om det endast finns begränsade data om måttlig njurfunktionsnedsättning kan detta tyda på att det inte föreligger någon kliniskt relevant effekt. Det finns inga data för patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2).

Etnisk tillhörighet

En populationsfarmakokinetisk analys på vuxna patienter visade inga signifikanta skillnader i farmakokinetiken för dabrafenib mellan asiatiska och kaukasiska patienter. Data är otillräckliga för att den potentiella effekten av andra raser på farmakokinetiken för dabrafenib ska kunna utvärderas.

Kön

Baserat på populationsfarmakokinetiska analyser på vuxna och pediatrika patienter var beräknad clearance av dabrafenib något lägre hos kvinnliga patienter, men skillnaden ansågs inte vara kliniskt relevant.

5.3 Prekliniska säkerhetsguppgifter

Inga karcinogenicitetsstudier med dabrafenib har genomförts. Dabrafenib hade inga mutagena eller klastogena effekter vid *in vitro*-tester av bakterier och odlade däggdjursceller, eller i en mikronukleusanalys på gnagare *in vivo*.

Vid kombinerade studier av honornas fertilitet samt tidig embryonal och embryofetal utveckling hos rätta minskade antalet gulkroppar i ovarierna hos dräktiga honor vid 300 mg/kg/dag (ungefär 3 gånger den kliniska exponeringen hos människa baserat på AUC), men man såg inga effekter på östruscykel, parning eller fertilitetsindex. Utvecklingstoxiska effekter, inkluderande embryoletalitet och kammarseptumdefekter och variation i form på tymus, sågs vid 300 mg/kg/dag. Försenad skelettutveckling och reducerad kroppsvikt hos fostret sågs vid ≥ 20 mg/kg/dag ($\geq 0,5$ gånger den kliniska exponeringen hos människa, baserat på AUC).

Inga studier av manlig fertilitet med dabrafenib har genomförts. I toxicitetsstudier med upprepad dosering har dock testikeldegeneration/-depletion observerats hos råtta och hund ($\geq 0,2$ gånger den kliniska exponeringen hos människa, baserat på AUC). Testikelförändringar hos råtta och hund förelåg fortfarande efter en 4 veckor lång återhämningsperiod (se avsnitt 4.6).

Kardiovaskulära effekter, däribland degeneration/nekros och/eller blödning i kransartärer, hypertrofi/blödning i atrioventrikulära klaffar samt atriell fibrovaskulär prolifération sågs hos hundar (≥ 2 gånger den kliniska exponeringen hos människa, baserat på AUC). Fokal arteriell/perivaskulär inflammation i olika vävnader observerades hos möss och en ökad incidens av degeneration av leverartärer och spontan kardiomyocytdeneration med inflammation (spontan kardiomyopati) observerades hos råttor ($\geq 0,5$ och $0,6$ gånger den kliniska exponeringen hos människa för råttor respektive möss). Effekter på levern, däribland hepatocellulär nekros och inflammation, observerades hos möss ($\geq 0,6$ gånger den kliniska exponeringen hos människa). Bronkoalveolär inflammation i lungorna observerades hos flera hundar vid ≥ 20 mg/kg/dag (≥ 9 gånger den kliniska exponeringen hos människa, baserat på AUC) och var kopplad till ytlig och/eller ansträngd andning.

Reversibla hematologiska effekter har observerats hos hund och råtta som givits dabrafenib. I studier som varat upp till 13 veckor sågs minskat antal retikulocyter och/eller röd blodkroppsmassa hos hund och råtta (≥ 10 respektive $1,4$ gånger den kliniska exponeringen hos människa).

I toxicitetsstudier på juvenila råttor observerades effekter på tillväxten (kortare rörben), njurtoxicitet (tubulär inlagring, ökad incidens av kortikala cystor och tubulär basofili samt reversibla ökningar av urea- och/eller kreatininkoncentrationen) och testikeltoxicitet (degeneration och dilaterade tubuli) ($\geq 0,2$ gånger den kliniska exponeringen hos människa baserat på AUC).

Dabrafenib var fototoxiskt i en *in vitro*-analys av upptaget av 3T3 neutralrött (NRU) i musfibroblaster och *in vivo* vid doser ≥ 100 mg/kg (> 44 gånger den kliniska exponeringen hos människa baserat på C_{max}) i en oral fototoxicitetsstudie på hårlösa möss.

Kombination med trametinib

I en studie på hundar där dabrafenib och trametinib gavs i kombination under 4 veckor observerades tecken på gastrointestinal toxicitet samt minskad lymfoid cellularitet i tymus vid lägre exponeringsgrad än hos hundar som fått trametinib ensamt. I övrigt har liknande toxicitet observerats som i jämförbara monoterapi-studier.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mannitol (E 421)
Mikrokristallin cellulosa (E 460)
Krospovidon (E 1202)
Hypromellos (E 464)
Acesulfamkalium (E 950)
Magnesiumstearat (E 470b)
Artificiell bärsmak (maltodextrin, propylenglykol [E1520], artificiella smakämnen, trietylcitrat [E 1505], bensylalkohol [E 1519])
Kolloidal vattenfri kiseldioxid (E 551)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Dispergerbar tablett

2 år.

Suspension av dispergerbar tablett

Använd inom 30 minuter efter beredning.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda temperaturanvisningar.
Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Burk av ogenomskinligt vitt högdensitetspolyeten (HDPE) med barnskyddande skruvlock av polypropen och torkmedel av kiselgel.

En burk innehåller 210 dispergerbara tabletter och två 2 g-behållare med torkmedel. Patienterna ska instrueras att låta torkmedlet ligga kvar i burken och att inte svälja ner det.

Förpackningens innehåll:

- 1 burk (210 dispergerbara tabletter) och 2 dosbägare.
- 2 burkar (420 dispergerbara tabletter) och 2 dosbägare.

En dosbägare rymmer 30 ml och är graderad i 5 ml-steg.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Beredning av suspension av den dispergerbara tabletten

- Den ordinerade dosen av Finlee dispergerbara tabletter läggs i dosbägaren som innehåller cirka 5 ml eller 10 ml vatten (icke kolsyrat).
- Mängden vatten beror på hur många dispergerbara tabletter som ordinerats. Om dosen är 1 till 4 dispergerbara tabletter ska cirka 5 ml vatten användas. Om dosen är 5 till 15 dispergerbara tabletter ska cirka 10 ml vatten användas.
- Det kan ta 3 minuter (eller mer) för tabletterna att lösas upp helt.
- Rör om innehållet försiktigt med skaftet till en rostfri tesked och ge det sedan omedelbart.
- Suspensionen ska inte ges senare än 30 minuter efter beredning (efter att tabletterna har lösts upp helt). Om det har gått mer än 30 minuter ska suspensionen inte användas.
- När patienten har tagit den färdigberedda suspensionen kommer det att finnas rester av tabletten kvar i dosbägaren. Dessa kan ibland vara svåra att se. För att lösa upp eventuella kvarstående partiklar i den tömda dosbägaren ska ungefär 5 ml vatten tillsättas och röras om med skaftet till den rostfria teskeden. Allt innehåll i dosbägaren ska administreras.

Administrering med en näringssond eller oral spruta

- När suspensionen är beredd dras all suspension i dosbägaren upp i en spruta som kan kopplas till en näringssond eller är avsedd för oral administrering.
- Om läkemedlet ska ges via näringssond ska näringssonden spolas igenom med vatten (icke kolsyrat) innan administrering, och därefter ges suspensionen via sonden i enlighet med anvisningarna från tillverkaren. Efter administrering ska näringssonden spolas igenom med vatten.
- Om läkemedlet ska ges med oral spruta placeras sprutan i munnen så att spetsen vidrör insidan av ena kinden. Tryck långsamt in kolven helt så att hela dosen avges.

Fullständig bruksanvisning med illustrationer finns i slutet av bipacksedeln under ”Bruksanvisning”.

Destruktion

Dosbägaren kan användas i upp till 4 månader efter det första användningstillfället. Efter 4 månader kan dosbägaren kastas bland hushållsavfall.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/23/1767/001-002

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

15 november 2023

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <https://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV
TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE
OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR
FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH
EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

**A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV
TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningssats

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

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova ulica 57
1000, Ljubljana
Slovenien

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Tyskland

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

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

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningssatsen anges.

**B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH
ANVÄNDNING**

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

- **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Finlee 10 mg dispergerbara tabletter
dabrafenib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En dispergerbar tablett innehåller dabrafenibmesilat motsvarande 10 mg dabrafenib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller bensylalkohol. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Dispergerbar tablett

1 burk med 210 dispergerbara tabletter + 2 dosbägare
420 (2 burkar med 210) dispergerbara tabletter + 2 dosbägare

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning
Tabletterna ska lösas upp i vatten före nedsväljning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Innehåller torkmedel, får ej avlägsnas eller förtäras.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP
Används inom 30 minuter efter beredning.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/23/1767/001	1 burk med 210 dispergerbara tabletter + 2 dosbägere
EU/1/23/1767/002	420 (2 burkar med 210) dispergerbara tabletter + 2 dosbägere

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Finlee 10 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN**ETIKETT PÅ BURK****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Finlee 10 mg dispergerbara tabletter
dabrafenib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En dispergerbar tablett innehåller dabrafenibmesilat motsvarande 10 mg dabrafenib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller bensylalkohol. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Dispergerbara tabletter

210 dispergerbara tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning
Tabletterna ska lösas upp i vatten före nedsväljning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP
Används inom 30 minuter efter beredning.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

10. SÄRKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Novartis Europharm Limited

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/23/1767/001

1 burk med 210 dispergerbara tabletter + 2 dosbägare

EU/1/23/1767/002

420 (2 burkar med 210) dispergerbara tabletter + 2 dosbägare

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Finlee 10 mg dispergerbara tabletter dabrafenib

Läs noga igenom denna bipacksedel innan ditt barn börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor, vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt ditt barn. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar ditt barns.
- Om ditt barn får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.
- Informationen i denna bipacksedel är till dig eller ditt barn – men i bipacksedeln kommer det endast stå ”ditt barn”.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Finlee är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du ger Finlee
3. Hur du ger Finlee
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Finlee ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Finlee är och vad det används för

Finlee är ett läkemedel som innehåller den aktiva substansen dabrafenib.

Det används till barn från 1 års ålder i kombination med ett annat läkemedel (trametinib oral lösning) för behandling av en typ av hjärntumör som kallas gliom:

Finlee kan användas hos patienter med:

- låggradigt gliom
- höggradigt gliom, när patienten har erhållit minst en tidigare behandling med strålning eller kemoterapi (cytostatika).

Finlee används för att behandla patienter vars hjärntumör har en särskild mutation (förändring) i den så kallade BRAF-genen. Denna mutation får kroppen att tillverka felaktiga proteiner som i sin tur kan orsaka att tumören utvecklas. Läkaren kommer testa för denna mutation innan behandling påbörjas.

Finlee, i kombination med trametinib, riktar sig mot dessa felaktiga proteiner och fördröjer eller stoppar tumörens utveckling. **Läs även bipacksedeln för trametinib oral lösning.**

2. Vad du behöver veta innan du ger Finlee

Ge inte Finlee

- **om ditt barn är allergiskt** mot dabrafenib eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Varningar och försiktighet

Tala med läkaren innan du ger Finlee. Läkaren behöver veta om ditt barn:

- har **ögonproblem** såsom blockering av venen som dränerar ögat (retinalvensockklusion) eller svullnad i ögat som kan vara orsakad av vätskeläckage (korieotinopati).
- har **hjärtproblem** såsom hjärtsvikt eller problem med hur hjärtat slår.
- har eller har haft några **njurproblem**.
- har eller har haft några **leverproblem**.
- har eller har haft **problem med lungorna eller andningen**, såsom andningssvårigheter ofta med åtföljande torrhosta, andnöd och trötthet.
- har eller har haft **problem med mage och tarm** såsom divertikulit (inflammerade fickor i tjocktarmen) eller metastaser i magtarmkanalen.

Innan ditt barn påbörjar behandling med Finlee, under och efter behandlingen kommer läkaren att göra kontroller för att undvika komplikationer.

Undersökning av huden

Finlee kan orsaka hudcancer. Vanligtvis förblir dessa hudförändringar lokala och kan tas bort med kirurgi och behandling med Finlee kan fortsätta utan avbrott. Läkaren kanske kontrollerar ditt barns hud innan och med jämna mellanrum under behandling.

Kontrollera ditt barns hud varje månad under behandlingen och i 6 månader efter att de slutat ta detta läkemedel. **Tala om för läkare** så fort som möjligt om du märker några hudförändringar hos ditt barn som en ny vårta, hudsår eller rödaktig bula som blöder eller inte läker, eller en förändring i storleken eller färgen på ett födelsemärke.

Tumörlyssyndrom

Om ditt barn upplever följande symtom, berätta omedelbart för din läkare eftersom detta kan vara ett livshotande tillstånd: illamående, andnöd, oregelbunden hjärtrytm, muskelkramper, kramper, grumlig urin, minskad urinproduktion och trötthet. Dessa kan orsakas av en grupp metaboliska komplikationer som kan uppstå under behandling av cancer som orsakas av nedbrytningsprodukter från döende cancerceller (tumörlyssyndrom eller TLS) och kan leda till förändringar i njurfunktionen (se även avsnitt 4).

Barn under 1 år

Effekten av Finlee hos barn under 1 år är okänd. Finlee rekommenderas därför inte till denna åldersgrupp.

Patienter över 18 år

Information om behandling av patienter över 18 år som har gliom är begränsad, varför fortsatt behandling i vuxen ålder ska bedömas av läkare.

Andra läkemedel och Finlee

Innan behandlingen inleds ska du tala om för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om ditt barn tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Detta gäller även receptfria läkemedel.

Vissa läkemedel kan påverka hur Finlee verkar, eller öka risken för att få biverkningar. Finlee kan också påverka vissa andra läkemedel. Dessa läkemedel är:

- läkemedel som används som preventivmedel och innehåller hormoner, t.ex. p-piller, p-sprutor och p-plåster
- läkemedel som är blodförtunnande, t.ex. warfarin och acenokumarol
- läkemedel som används för att behandla hjärtproblem t.ex. digoxin
- läkemedel som används mot svampinfektioner, t.ex. itrakonazol, vorikonazol och posakonazol
- läkemedel som används mot Cushings sjukdom, t.ex. ketokonazol
- vissa läkemedel som kallas kalciumkanalblockerare, som används mot högt blodtryck, t.ex. diltiazem, felodipin, nikardipin, nifedipin eller verapamil
- läkemedel som används mot cancer, t.ex. kabazitaxel
- vissa läkemedel som används för att sänka blodfetterna (lipiderna) i blodet, t.ex. gemfibrozil
- vissa läkemedel som används vid vissa psykiatriska tillstånd, t.ex. haloperidol
- vissa läkemedel som kallas antibiotika, t.ex. klaritromycin, doxycyklin och telitromycin
- vissa läkemedel som används mot tuberkulos (TB), t.ex. rifampicin
- vissa läkemedel som sänker kolesterolhalten, t.ex. atorvastatin och simvastatin
- vissa läkemedel som hämmar immunförsvaret, t.ex. ciklosporin, takrolimus och sirolimus
- vissa antiinflammatoriska läkemedel, t.ex. dexametason och metylprednisolon
- vissa läkemedel som används mot hiv, t.ex. ritonavir, amprenavir, indinavir, darunavir, delavirdin, efavirenz, fosamprenavir, lopinavir, nelfinavir, tipranavir, sakvinavir och atazanavir
- vissa läkemedel som används mot sömnproblem, t.ex. diazepam, midazolam och zolpidem
- vissa läkemedel som är smärtstillande, t.ex. fentanyl och metadon
- läkemedel som används mot krampanfall (epilepsi), t.ex. fenytoin, fenobarbital, primidon, valproinsyra och karbamazepin
- läkemedel som kallas antidepressiva medel, t.ex. nefazodon och (traditionella) växtbaserade läkemedel som innehåller johannesört (*Hypericum perforatum*) som används vid lätt nedstämdhet.

Tala om för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om ditt barn tar något av dessa läkemedel (eller om du är osäker). Läkaren kan besluta att ändra dosen.

Graviditet, amning och fertilitet

Graviditet

- Om ditt barn är gravid eller om du tror att ditt barn kan vara gravid, rådfråga läkare eller sjuksköterska innan ditt barn använder detta läkemedel. Det finns en risk att Finlee skadar det ofödda barnet.
- Om ditt barn skulle bli gravid medan detta läkemedel används, tala omedelbart om det för läkaren.

Amning

Det är okänt om Finlee kan utsöndras i bröstmjolk. Om ditt barn ammar eller planerar att amma, tala om det för läkaren. Du, ditt barn och läkaren avgör om de ska ta Finlee eller amma.

Fertilitet

Finlee kan minska antalet spermier och det är inte säkert att det återgår till det normala efter avslutad behandling med Finlee.

Finlee i kombination med trametinib oral lösning: Trametinib kan försämra fertiliteten hos både män och kvinnor.

Tala med läkaren före behandlingsstart med Finlee om vilka möjligheter det finns att förbättra ditt barns chanser att få barn i framtiden.

Preventivmedel

- Om ditt barn kan bli gravid måste det använda ett pålitligt preventivmedel medan Finlee tas i kombination med trametinib oral lösning och i minst 16 veckor efter den sista dosen av Finlee i kombination med trametinib.
- Preventivmedel som innehåller hormoner (såsom p-piller, injektioner eller plåster) kanske inte fungerar lika bra när du tar Finlee i kombination med trametinib oral lösning. Ett alternativt, effektivt preventivmedel ska användas för att undvika risken för graviditet när du tar denna kombination av läkemedel. Fråga läkare eller sjuksköterska om råd.

Körförmåga och användning av maskiner

Finlee kan ha biverkningar som kan påverka ditt barns körförmåga, cykla, köra sparkcykel och förmåga att använda maskiner eller delta i andra aktiviteter som kräver uppmärksamhet. Om ditt barn har problem med synen eller känner sig trött eller svag eller om deras energinivåer är låga, bör de undvika sådana aktiviteter.

Beskrivningar av dessa effekter finns i avsnitt 4. Läs all information i denna bipacksedel för vägledning.

Diskutera med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du undrar över något. Ditt barns sjukdom, symtomen och behandlingssituationen kan också påverka deras förmåga att delta i sådana aktiviteter.

Finlee innehåller kalium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (39 mg) kalium per maximal daglig dos, d.v.s. är näst intill ”kaliumfritt”.

Finlee innehåller bensylalkohol

Detta läkemedel innehåller < 0,00078 mg bensylalkohol per dispergerbar tablett.

Bensylalkohol kan orsaka allergiska reaktioner.

Om ditt barn är gravid eller ammar, rådfråga läkare eller apotekspersonal. Stora mängder bensylalkohol kan byggas upp i ditt barns kropp och orsaka biverkningar (metabolisk acidosis).

Om ditt barn har nedsatt leverfunktion eller nedsatt njurfunktion, rådfråga läkare eller apotekspersonal. Stora mängder bensylalkohol kan byggas upp i ditt barns kropp och orsaka biverkningar (metabolisk acidosis).

3. Hur du ger Finlee

Ge alltid detta läkemedel till ditt barn enligt läkarens, apotekspersonalens eller sjuksköterskans anvisningar. Rådfråga läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du är osäker.

Hur mycket du ska ge

Läkaren bestämmer lämplig dos Finlee baserat på ditt barns kroppsvikt.

Om ditt barn får biverkningar kan läkaren besluta att de ska ges en lägre dos.

Hur du ger Finlee

Läs bruksanvisningen i slutet av denna bipacksedel för mer information om hur du bereder och ger lösningen av de dispergerbara tabletterna.

- **Ge Finlee två gånger dagligen.** Att ge Finlee vid samma tid varje dag hjälper dig att komma ihåg när du ska ge läkemedlet. Ge varje dos av Finlee med cirka 12 timmars mellanrum. Trametinib oral lösning tas endast en gång om dagen. Ge trametinib oral lösning med **antingen** morgondosen **eller** med kvälldosen av Finlee.
- Ge Finlee på tom mage, minst en timme före eller två timmer efter måltid. Det innebär att:
 - ditt barn måste vänta **minst 1 timme** efter att de har tagit Finlee innan de äter något
 - ditt barn måste vänta **minst 2 timmar** efter att de har ätit innan de tar Finlee
 - bröstmjolk eller modersmjölksersättning får ges vid behov.

Om du gett för stor mängd av Finlee

Om du gett för mycket Finlee, **kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska för rådgivning**. Visa om möjligt upp Finlee-förpackningen och bipacksedeln.

Om du har glömt att ge Finlee

Om den missade dosen är mindre än 6 timmar försenad, ge den så snart du kommer ihåg.

Om den missade dosen är 6 timmar eller mer försenad, hoppa över den dosen. Ge nästa dos vid vanlig tid och fortsätt sedan ge Finlee vid regelbundna tider.

Ge inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Om ditt barn kräks efter att ha tagit Finlee

Om ditt barn kräks efter att ha tagit Finlee ska du inte ge en ny dos utan vänta tills det är dags för nästa dos.

Om du slutar att ge Finlee

Ge Finlee så länge som läkaren rekommenderar. Sluta inte om inte läkaren råder dig att göra det.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Sluta ge detta läkemedel och sök akut läkarvård om ditt barn har något av följande symtom:

- hostar upp blod, blod i urinen, kräkning som innehåller blod eller ser ut som kaffesump, röd eller svart avföring som ser ut som tjära. Dessa kan vara tecken på blödning.
- feber (temperatur 38 °C eller högre).
- bröstsmärtor eller andnöd, ibland med feber eller hosta. Dessa kan vara tecken på pneumonit eller inflammerade lungor (interstitiell lungsjukdom).
- dimsyn, synförlust eller andra synförändringar. Dessa kan vara tecken på näthinneavlossning.
- ögonrodnad, ögonsmärta, ökad känslighet för ljus. Dessa kan vara tecken på uveit.
- oförklarlig muskelsmärta, muskelkramper eller muskelsvaghet, mörk urin. Dessa kan vara tecken på rabdomyolys.
- kraftig buksmärta. Detta kan vara ett tecken på pankreatit.
- feber, svullna lymfkörtlar, blåmärken eller hudutslag samtidigt. Dessa kan vara tecken på ett tillstånd där immunsystemet bildar för många infektionsbekämpande celler som kan orsaka olika symtom (hemofagocytisk lymfohistiocytos).
- illamående, andnöd, oregelbunden hjärtrytm, muskelkramper, kramper, grumlig urin, minskad urinproduktion och trötthet. Dessa kan vara tecken på ett tillstånd som beror på en snabb nedbrytning av cancerceller, som hos vissa personer kan vara dödlig (tumörlyssyndrom eller TLS).
- rödaktiga fläckar på bålen som är cirkulära eller målformade, med eller utan centrala blåsor, hudfjällning, sår i mun, svalg, näsa, könsorgan och ögon. Dessa kan vara tecken på allvarliga hudutslag, som kan vara livshotande, och kan föregås av feber och influensaliknande symtom (Stevens-Johnsons syndrom), utbredda utslag, feber och förstörade lymfkörtlar (DRESS).

Andra eventuella biverkningar

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer)

- huvudvärk
- yrsel
- hosta
- diarré, illamående, kräkningar, förstopning, magsmärter
- hudproblem såsom hudutslag, akneliknande utslag, torr eller kliande hud, hudrodnad
- vårtliknande utväxter (hudpapillom)
- nagelbandsinfektion
- smärta i händer eller fötter eller leder
- kraftlöshet, svaghetskänsla eller trötthet
- viktökning
- övre luftvägsinfektioner med symtom som halsont och nästäppa (nasofaryngit)
- ökning av leverenzymmer som ses i blodprover
- minskat antal vita blodkroppar (neutropeni, leukopeni)
- minskat antal röda blodkroppar (anemi).

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)

- du kissar ofta och med smärta eller sveda (urinvägsinfektion)
- effekter på huden såsom infektion i huden (cellulit), inflammation i hårsäckarna i huden, inflammerad och flagande hud (generaliserad exfoliativ dermatit), förtjockning av yttre hudskiktet (hyperkeratos)
- minskad aptit
- lågt blodtryck (hypotoni)
- högt blodtryck (hypertoni)
- andfåddhet
- munsår eller sår i munnen, inflammation i slemhinnor
- inflammation i fettlagret under huden (pannikulit)
- onormalt håravfall eller tunnare hår
- rodnade, smärtande händer och fötter ("hand-fot"-syndrom)
- muskelryckningar
- frossa
- allergisk reaktion (överkänslighet)
- uttorkning
- synproblem, bland annat dimsyn
- minskad hjärtfrekvens (bradykardi)
- trötthet, obehag i bröstet, yrsel, hjärklappning (minskad ejektionsfraktion)
- vävnadssvullnad (ödem)
- muskelsmärta (myalgi)
- trötthet, frossa, ont i halsen, värk i leder eller muskler (influenسالiknande sjukdom)
- onormala testresultat avseende kreatinfosfokinas, ett enzym som främst finns i hjärtat, hjärnan och skelettmuskulaturen
- förhöjt blodsocker
- låga natriumvärden eller fosfatvärden i blodet
- minskad nivå av blodplättar (celler som hjälper blodet att koagulera)
- ökad solkänslighet i huden.

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer)

- oregelbunden hjärtrytm (atrioventrikulärt block)
- inflammation i tarmen (kolit)
- hudsprickor
- nattliga svettningar
- överdriven svettning
- upphöjda, smärtsamma, röda till mörka rödlila hudfläckar eller sår som främst förekommer på armar, ben, ansikte och hals, med feber (tecken på akut febril neutrofil dermatos).

Förutom de biverkningar som beskrivs ovan har följande biverkningar hittills enbart rapporterats hos vuxna patienter, men skulle även kunna förekomma hos barn:

- problem med nerver som kan orsaka smärta, förlorad känsel eller stickningar i händer och fötter och/eller muskelsvaghet (perifer neuropati)
- muntorrhet
- njursvikt
- godartad hudtumör (acrochordon)
- inflammatorisk sjukdom som främst drabbar huden, lungorna, ögonen och lymfkörtlarna (sarkoidos)
- njurinflammation
- hål (perforation) i magsäcken eller tarmarna
- inflammation i hjärtmuskeln (myokardit) vilket kan leda till andfåddhet, feber, hjärklappning och bröstsmärtor.

Rapportering av biverkningar

Om ditt barn får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Finlee ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på etiketten på burken och på kartongen efter EXP.

Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Administrera lösningen senast 30 minuter efter att tabletterna har lösts upp.

Inga särskilda temperaturanvisningar.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är dabrafenib. En dispergerbar tablett innehåller dabrafenibmesilat motsvarande 10 mg dabrafenib.
- Övriga innehållsämnen är: mannitol (E 421), mikrokristallin cellulosa (E 460), krospovidon (E 1202), hypromellos (E 464), acesulfamkalium (E 950) (se avsnitt 2), magnesiumstearat (E 470b), artificiell bärsmak (maltodextrin, propylenglykol [E 1520], artificiella smakämnen, trietylцитrat [E 1505], bensylalkohol [E 1519] [se avsnitt 2]) och kolloidal vattenfri kiseldioxid (E 551).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Finlee 10 mg dispergerbara tabletter är vita till ljus gula runda tabletter, storlek 6 mm, märkta med "D" på ena sidan och "NVR" på andra sidan.

Burkarna är av vit plast och har skruvlock av plast.

Burkarna innehåller även torkmedel av kiselgel i små cylinderformade behållare. Torkmedlet måste ligga kvar i burken och får inte förtäras.

Finlee 10 mg dispergerbara tabletter finns i förpackningar med 1 eller 2 burkar (210 eller 420 dispergerbara tabletter) och 2 dosbägare.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova ulica 57
1000, Ljubljana
Slovenien

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Tyskland

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

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

España

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

Polska

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

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

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

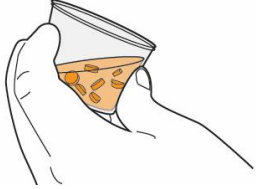
Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

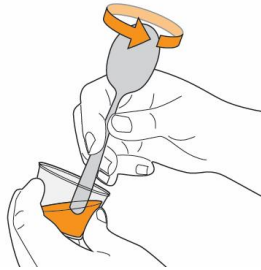
Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<https://www.ema.europa.eu>.

BRUKSANVISNING

AVSNITT A ADMINISTRERING VIA DOSBÄGARE	
Du måste lösa upp tabletterna i vatten innan du ger Finlee. Följ anvisningarna nedan för att lösa upp tabletterna i vatten. Om Finlee-lösning kommer på huden, tvätta området väl med tvål och vatten. Om Finlee-lösning kommer i ögonen, skölj ögonen väl med kallt vatten. I händelse av spill, följ informationen i avsnittet ”RENGÖRING AV SPILL”.	
1 Tvätta och torka händerna innan du administrerar Finlee.	
2 Tillsätt vatten (ej kolsyrat) till dosbägaren: ○ Cirka 5 ml för 1 till 4 tabletter ○ Cirka 10 ml för 5 till 15 tabletter	
3 Ta bort det barnskyddande locket genom att trycka ned locket och vrida det moturs.	
4 Ta ut det antal tabletter som läkaren har ordinerat och lägg dem i dosbägaren. Burken innehåller två plastbehållare med torkmedel av kiselgel som ska hålla tabletterna torra. Lägg tillbaka behållarna i burken om de ramlar ut. Kasta inte behållarna. Sätt på locket på burken. Förvara den stängda burken i kartongen utom syn- och räckhåll för barn.	

5 Luta dosbägaren något och rör försiktigt med skaftet på en tesked av rostfritt stål tills tabletterna är helt upplösta (det kan ta 3 minuter eller mer). Lösningen blir grumligt vit när den är klar. Du måste ge lösningen inom 30 minuter efter att tabletterna har lösts upp.	
6 Se till att ditt barn dricker all lösning från dosbägaren.	
7 Tillsätt ca 5 ml vatten (ej kolsyrat) i den tomma dosbägaren och rör om med skaftet på den rostfria teskeden (det kommer att finnas tablettrester inuti dosbägaren som kan vara svåra att se).	
8 Se till att ditt barn också dricker all denna lösning från dosbägaren.	
9 Om 5 till 15 tabletter ordinerats: upprepa steg 7-8.	
10 För rengöringsanvisningar, se ”AVSNITT C”.	

AVSNITT B ADMINISTRERING VIA ORAL SPRUTA ELLER NÄRINGSSOND**Minsta storlek på näringssonden:**

Din dos	Minsta storlek
1 till 3 tabletter	10 French gauge
4 till 15 tabletter	12 French gauge

1

Följ steg 1-5 i "AVSNITT A" för att lösa upp tabletterna. Gå sedan vidare till steg 2 i det här avsnittet.

2

Dra upp all lösning i dosbägaren i en spruta som kan kopplas till en näringssond eller är avsedd att ges via munnen.

3a

Administrering via oral spruta: Placera sprutan i munnen så att spetsen vidrör insidan av ena kinden.

Tryck långsamt in kolven helt för att ge hela dosen.

VARNING: Om Finlee ges direkt i halsen eller om kolven trycks in för snabbt kan patienten sätta i halsen eller kvävas.



3b

Administrering via näringssond: Ge lösningen i enlighet med anvisningarna från tillverkaren av sonden.

4

Tillsätt ca 5 ml vatten (ej kolsyrat) i den tomma dosbägaren och rör om med skaftet på den rostfria teskeden för att lösa upp resterna (det kommer att finnas tablettrester inuti dosbägaren som kan vara svåra att se).

5

Dra upp all lösning i dosbägaren i en spruta som kan kopplas till en näringssond eller är avsedd att ges via munnen.

6	
Spruta in lösningen i näringssonden eller ge den mot insidan av kinden.	
7	
Upprepa steg 4-6 totalt 3 gånger för att ge en full dos.	
8	
För rengöringsanvisningar, se "AVSNITT C".	

AVSNITT C RENGÖRING

Dosbägare

- Skölj dosbägaren med vatten omedelbart efter att du gett dosen. Använd inte hett vatten eftersom dosbägaren kan deformeras.
- Skaka bort överflödigt vatten och torka bägaren torr med rent hushållspapper.
- Håll alltid dosbägaren borta från andra köksartiklar för att undvika kontaminering.
- Om båda dina dosbägare blir smutsiga och inte kan rengöras med enbart vatten, kontakta apotekspersonalen för en ny dosbägare.

Tesked

- Tvätta teskeden för hand med varmt vatten och diskmedel eller diska den i diskmaskin.

Oral spruta

Om oral spruta använts ska den rengöras enligt följande:

1. Fyll ett glas med varmt vatten och diskmedel.
2. Placera den orala sprutan i glaset med varmt vatten och diskmedel.
3. Dra in vatten i sprutan och tryck ut det igen 4 till 5 gånger.
4. Ta ut kolven ur sprutcyllindern.
5. Skölj glaset, kolven och sprutcyllindern under varmt kranvatten.
6. Låt kolven och sprutcyllindern lufttorka på en torr yta före nästa användning.

Du kan använda dosbägaren i upp till 4 månader efter första användningen. Kasta dosbägaren i hushållsavfallet efter 4 månader.

RENGÖRING AV SPILL

Följ dessa steg om du spillar någon Finlee-lösning:

1. Ta på plasthandskar.
2. Torka upp all lösning med ett absorberande material, t.ex. hushållspapper/pappersservett som dränkts in med en blandning av vatten och ytdesinfektion.
3. Upprepa rengöringen med nytt indränkt absorberande material minst 3 gånger tills området är rent.
4. Torka med hushållspapper.
5. Kasta allt engångsmaterial som använts för rengöringen i förslutningsbar plastpåse.
6. Fråga apotekspersonalen hur man slänger plastpåsen.
7. Tvätta händerna noga med tvål och vatten.