

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Finlee® 10 mg Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen.

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

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Niedriggradig malignes Gliom

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

Hochgradig malignes Gliom

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

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

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

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

Dosierung

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

Tabelle 1 Dosierungsschema nach Körpergewicht

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

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

Dauer der Behandlung

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

Versäumte oder verspätete Dosen

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

Dosisanpassung

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

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

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

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

| Grad (CTCAE)* | Empfohlene Dosisanpassung für Dabrafenib |
|----------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Grad 1 oder Grad 2 (tolerierbar) | Fortsetzung der Behandlung und Überwachung des Patienten, wie klinisch angezeigt. |
| Grad 2 (nicht tolerierbar) oder Grad 3 | Unterbrechung der Therapie, bis sich die Toxizität auf Grad 0 bis 1 verbessert hat, und Wiederaufnahme der Therapie mit um eine Stufe reduzierter Dosis. Hinweise zu Dosisstufen siehe Tabelle 3. |
| Grad 4 | Dauerhafter Behandlungsabbruch oder Unterbrechung der Therapie, bis sich die Toxizität auf Grad 0 bis 1 verbessert hat, und Wiederaufnahme der Therapie mit um eine Stufe reduzierter Dosis. Hinweise zu Dosisstufen siehe Tabelle 3. |

* Einteilung des Schweregrads klinischer Nebenwirkungen nach den „Common Terminology Criteria for Adverse Events“ (CTCAE)

Tabelle 3 Empfohlene Dosisreduktionsstufen bei Nebenwirkungen

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

N/A = nicht anwendbar
Dauerhafter Behandlungsabbruch von Finlee, wenn eine Dosis von 10 mg zweimal täglich oder maximal 3 Dosisreduktionen nicht vertragen werden.

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

Dosisanpassungen bei ausgewählten Nebenwirkungen

Pyrexie

Wenn die Körpertemperatur des Patienten ≥ 38 °C beträgt, sollte die Therapie mit Dabrafenib und Trametinib unterbrochen werden. Im Falle eines Wiederauftretens kann die Therapie auch beim ersten Symptom einer Pyrexie unterbrochen werden. Eine Behandlung mit Antipyretika wie Ibuprofen oder Paracetamol sollte eingeleitet werden. Die Gabe oraler Kortikosteroide sollte für solche Fälle in Betracht gezogen werden, in denen Antipyretika nicht ausreichend sind. Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Infektion hin untersucht und falls erforderlich entsprechend lokaler Praxis behandelt werden (siehe Abschnitt 4.4). Die Behandlung sollte wieder aufgenommen werden,

wenn der Patient für mindestens 24 Stunden symptomfrei ist, entweder (1) in der gleichen Dosisstufe oder (2) um eine Dosisstufe reduziert, wenn die Pyrexie rezidivierend ist und/oder von anderen schwerwiegenden Symptomen wie Dehydratation, Hypotonie oder Nierenversagen begleitet war.

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

Uveitis

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

Nicht-kutane maligne Erkrankungen mit RAS-Mutation

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

Verringerung der linksventrikulären Auswurfraction (LVEF)/linksventrikuläre Dysfunktion

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

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

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

Interstitielle Lungenkrankheit (ILK)/Pneumonitis

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

Besondere Patientengruppen

Leberfunktionsstörungen

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

Nierenfunktionsstörungen

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

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

Finlee ist zum Einnehmen bestimmt.

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

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

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

Hinweise zur Zubereitung und Anwendung siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Bestimmung des BRAF-V600E-Status

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

Neue maligne Erkrankungen

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

Kutane maligne Erkrankungen

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

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

Nicht-kutane maligne Erkrankungen

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

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

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

Blutungen

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

Sehstörungen

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

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

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

Pyrexie

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

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

Verringerung der linksventrikulären Auswurffraktion (LVEF)/linksventrikuläre Dysfunktion

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

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

Nierenversagen

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

Hepatische Ereignisse

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

Blutdruckveränderungen

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

Interstitielle Lungenkrankheit (ILK)/Pneumonitis

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

Hautausschlag

Hautausschlag ist bei etwa 47 % der pädiatrischen Patienten in klinischen Studien mit Dabrafenib in Kombination mit Trametinib beobachtet worden (siehe Abschnitt 4.8). Die Mehrheit dieser Fälle war vom Grad 1 oder 2 und erforderte keine Therapieunterbrechung oder Dosisreduktion.

Schwere kutane Nebenwirkungen

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

Rhabdomyolyse

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

Pankreatitis

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

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

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

Gastrointestinale Störungen

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

Sarkoidose

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

Frauen im gebärfähigen Alter/Fertilität bei Männern

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

Hämophagozytische Lymphohistiozytose

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

Tumorlyse-Syndrom (TLS)

Das Auftreten eines TLS, welches potenziell tödlich verlaufen kann, wurde mit der Verwendung von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib in Verbindung gebracht (siehe Abschnitt 4.8). Zu den Risikofaktoren für TLS gehören eine hohe Tumorlast, eine bereits bestehende chronische Niereninsuffizienz, Oligurie, Dehydratation, Hypotonie und saurer Urin. Patienten mit Risikofaktoren

für TLS sollten engmaschig überwacht werden und eine prophylaktische Flüssigkeitszufuhr sollte erwogen werden. Das TLS sollte je nach klinischer Indikation umgehend behandelt werden.

Wirkungen anderer Arzneimittel auf Dabrafenib

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

Wirkungen von Dabrafenib auf andere Arzneimittel

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

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

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

Sonstige Bestandteile

Kalium

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

Benzylalkohol

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

Benzylalkohol kann allergische Reaktionen hervorrufen.

Patienten unter 3 Jahren sollten auf respiratorische Symptome beobachtet werden.

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

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Wirkungen anderer Arzneimittel auf Dabrafenib

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

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

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

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

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

Wirkungen von Dabrafenib auf andere Arzneimittel

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

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

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

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

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

- Analgetika (z. B. Fentanyl, Methadon)
- Antibiotika (z. B. Clarithromycin, Doxycyclin)
- Antineoplastische Arzneimittel (z. B. Cabazitaxel)
- Antikoagulantien (z. B. Acenocoumarol, Warfarin, siehe Abschnitt 4.4)
- Antiepileptika (z. B. Carbamazepin, Phenytoin, Primidon, Valproinsäure)
- Antipsychotika (z. B. Haloperidol)
- Kalziumkanalblocker (z. B. Diltiazem, Felodipin, Nicardipin, Nifedipin, Verapamil)
- Herzglykoside (z. B. Digoxin, siehe Abschnitt 4.4)
- Kortikosteroide (z. B. Dexamethason, Methylprednisolon)
- Antivirale Mittel gegen HIV (z. B. Amprenavir, Atazanavir, Darunavir, Delavirdin, Efavirenz, Fosamprenavir, Indinavir, Lopinavir, Nelfinavir, Saquinavir, Tipranavir)
- Hormonelle Kontrazeptiva (siehe Abschnitt 4.6)
- Hypnotika (z. B. Diazepam, Midazolam, Zolpidem)
- Immunsuppressiva (z. B. Ciclosporin, Tacrolimus, Sirolimus)
- Statine, die über CYP3A4 verstoffwechselt werden (z. B. Atorvastatin, Simvastatin)

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

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

Wirkung von Dabrafenib auf Stoff-Transportsysteme

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

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Verhütung bei Frauen

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

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

Schwangerschaft

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

Stillzeit

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

Fertilität

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Nebenwirkungsprofils

In klinischen Studien mit pädiatrischen Patienten, die mit Dabrafenib in Kombination mit Trametinib behandelt wurden, waren die häufigsten Nebenwirkungen (mit einer Häufigkeit von $\geq 20\%$ berichtet): Pyrexie (65 %), Hautausschlag (47 %), Kopfschmerzen (40 %), Erbrechen (38 %), Fatigue (35 %), Hauttrockenheit (34 %), Diarrhoe (31 %), Blutung (30 %), Übelkeit (26 %), akneiforme Dermatitis (26 %), Neutropenie (25 %), Abdominalschmerz (23 %) und Husten (22 %). Bei den am häufigsten berichteten schwerwiegenden (Grad 3/4) Nebenwirkungen handelte es sich um: Neutropenie (15 %), Pyrexie (9 %), erhöhte Transaminasen (6 %) und Gewichtszunahme (5 %). Langzeitdaten zu Wachstum und Skelettreifung bei pädiatrischen Patienten sind derzeit begrenzt (siehe Abschnitt 5.3).

Das Sicherheitsprofil bei pädiatrischen Patienten stimmte weitgehend mit dem Sicherheitsprofil überein, das zuvor bei erwachsenen Patienten beobachtet wurde. Die folgenden zusätzlichen Nebenwirkungen wurden bisher nur bei erwachsenen Patienten berichtet, die mit Dabrafenib-Kapseln und Trametinib-Tabletten behandelt wurden: kutanes Plattenepithelkarzinom, seborrhoische Keratose, periphere Neuropathie (einschließlich sensorische und motorische Neuropathie), Lymphödem, Mundtrockenheit, aktinische Keratose, Lichtempfindlichkeit, Nierenversagen (häufig), Melanom, Akrochordon, Sarkoidose, Chorioretinopathie, Pneumonitis, akutes Nierenversagen, Nephritis, Herzinsuffizienz, linksventrikuläre Dysfunktion, interstitielle Lungenkrankheit, Rhabdomyolyse (gelegentlich), gastrointestinale Perforation, hämophagozytische Lymphohistiozytose (selten), Tumorlyse-Syndrom, Myokarditis, Stevens-Johnson-Syndrom, Arzneimittellexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (Häufigkeit nicht bekannt).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Sicherheit von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib wurde in einem gepoolten Sicherheitsset von 171 pädiatrischen Patienten in zwei Studien bei Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positiven fortgeschrittenen soliden Tumoren untersucht. Bei Studienaufnahme waren vier (2,3 %) Patienten 1 bis < 2 Jahre alt, 39 (22,8 %) Patienten waren 2 bis < 6 Jahre alt, 54 (31,6 %) Patienten waren 6 bis < 12 Jahre alt und 74 (43,3 %) Patienten waren 12 bis < 18 Jahre alt. Die mittlere Behandlungsdauer betrug 80 Wochen.

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

Tabelle 4 Nebenwirkungen, über die in der integrierten pädiatrischen Sicherheitspopulation unter Dabrafenib in Kombination mit Trametinib berichtet wurde (n = 171)

| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| Sehr häufig | Paronychie |
| Häufig | Harnwegsinfektion, Zellulitis, Nasopharyngitis* ¹ |
| Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) | |
| Häufig | Hautpapillom |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | |
| Sehr häufig | Neutropenie* ² , Anämie, Leukopenie* |
| Häufig | Thrombozytopenie* |
| Erkrankungen des Immunsystems | |
| Häufig | Überempfindlichkeit |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | |
| Häufig | Dehydratation, verminderter Appetit |

| | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Erkrankungen des Nervensystems | |
| Sehr häufig | Kopfschmerzen, Schwindel* ³ |
| Augenerkrankungen | |
| Häufig | Verschwommenes Sehen, Sehstörung, Uveitis* ⁴ |
| Gelegentlich | Netzhautablösung, periorbitales Ödem |
| Herzerkrankungen | |
| Häufig | Verringerte Auswurfraction, Bradykardie* |
| Gelegentlich | Atrioventrikulärer Block ⁵ |
| Gefäßerkrankungen | |
| Sehr häufig | Blutung* ⁶ |
| Häufig | Hypertonie, Hypotonie |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | |
| Sehr häufig | Husten* |
| Häufig | Atemnot |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | |
| Sehr häufig | Bauchschmerzen*, Verstopfung, Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen |
| Häufig | Pankreatitis, Stomatitis |
| Gelegentlich | Kolitis* |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes | |
| Sehr häufig | Akneiforme Dermatitis* ⁷ , trockene Haut* ⁸ , Juckreiz, Hautausschlag* ⁹ , Erythem |
| Häufig | Generalisierte exfoliative Dermatitis* ¹⁰ , Haarausfall, palmar-plantares Erythrodyästhesie-Syndrom, Follikulitis, Hautläsion, Pannikulitis, Hyperkeratose |
| Gelegentlich | Hautfissuren, nächtliches Schwitzen, Hyperhidrose |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen | |
| Sehr häufig | Arthralgie, Schmerzen in einer Extremität |
| Häufig | Myalgie*, Muskelkrämpfe* ¹¹ |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | |
| Sehr häufig | Pyrexie*, Fatigue* ¹² , Gewichtszunahme |
| Häufig | Schleimhautentzündung, Gesichtsoedem*, Schüttelfrost, peripheres Ödem, grippeartige Erkrankung |
| Untersuchungen | |
| Sehr häufig | Transaminasen erhöht* ¹³ |
| Häufig | Hyponatriämie, Hypophosphatämie, Hyperglykämie, alkalische Phosphatase im Blut erhöht, Gammaglutamyltransferase erhöht, Kreatin-Phosphokinase im Blut erhöht |
| *Bezeichnet einen Gruppenbegriff aus zwei oder mehr bevorzugten Begriffen nach MedDRA, die als klinisch ähnlich angesehen wurden. | |
| 1 Nasopharyngitis schließt Pharyngitis mit ein | |
| 2 Neutropenie schließt Neutrophilenzahl vermindert und febrile Neutropenie mit ein | |
| 3 Schwindel schließt Vertigo mit ein | |
| 4 Uveitis schließt Iridozyklitis mit ein | |
| 5 Atrioventrikulärer Block schließt atrioventrikulären Block 1. Grades mit ein | |
| 6 Blutung schließt Epistaxis, Hämaturie, Kontusion, Hämatom, International Normalised Ratio erhöht, anale Blutung, Blutung an der Katheterstelle, zerebrale Blutung, Ekchymose, extradurales Hämatom, gastrointestinale Blutung, Hämatochezie, Petechien, Blutung nach einem Eingriff, rektale Blutung, Erythrozytenzahl vermindert, Blutung im oberen Gastrointestinaltrakt und Uterusblutung mit ein | |
| 7 Akneiforme Dermatitis schließt Akne und pustulöse Akne mit ein | |
| 8 Trockene Haut schließt Xerose und Xerodermie mit ein | |
| 9 Hautausschlag schließt makulopapulösen Hautausschlag, pustulösen Hautausschlag, erythematösen Hautausschlag, papulösen Hautausschlag und makulösen Hautausschlag mit ein | |
| 10 Generalisierte exfoliative Dermatitis schließt Hautabschälung und exfoliative Dermatitis mit ein | |
| 11 Muskelkrämpfe schließt Steifigkeit des Bewegungsapparats mit ein | |
| 12 Fatigue schließt Krankheitsgefühl und Asthenie mit ein | |
| 13 Transaminasen erhöht umfasst Aspartataminotransferase (AST) erhöht und Alaninaminotransferase (ALT) erhöht | |

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Gewichtszunahme

Eine Gewichtszunahme wurde nur in der pädiatrischen Population dokumentiert. Sie wurde als Nebenwirkung bei 16 % der pädiatrischen Patienten berichtet, darunter Fälle des Grads 3 bei 4,7 % der Patienten, mit einer Abbruchquote von 0,6 % der Patienten. Die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten der berichteten Gewichtszunahme bei pädiatrischen Patienten, die Dabrafenib in Kombination mit Trametinib erhielten, betrug 3,1 Monate. Eine Gewichtszunahme um ≥ 2 Perzentil-Kategorien des altersabhängigen BMI (*Body Mass Index*) gegenüber dem Ausgangswert wurde bei 29,8 % der Patienten beobachtet.

Blutung

Hämorrhagische Ereignisse wurden bei 30 % der pädiatrischen Patienten beobachtet, wobei bei 1,2 % der Patienten Ereignisse vom Grad 3 auftraten. Das häufigste hämorrhagische Ereignis (Epistaxis) wurde bei 18 % der pädiatrischen Patienten berichtet. Die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten eines hämorrhagischen Ereignisses bei pädiatrischen Patienten lag bei 2,4 Monaten. Hämorrhagische Ereignisse, einschließlich größerer hämorrhagischer Ereignisse und Blutungen mit tödlichem Ausgang, sind bei erwachsenen Patienten nach Einnahme von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib aufgetreten.

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

Verringerung der linksventrikulären Auswurfraction (LVEF)/linksventrikuläre Dysfunktion

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

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

Pyrexie

In klinischen Studien mit Dabrafenib in Kombination mit Trametinib wurde über Fieber berichtet (siehe Abschnitt 4.4). Über Fieber wurde bei 65 % der pädiatrischen Patienten berichtet, wobei Ereignisse vom Grad 3 bei 8,8 % der Patienten auftraten. Bei erwachsenen Patienten war das erstmalige Auftreten von Fieber in ungefähr der Hälfte der Fälle innerhalb des ersten Behandlungsmonats zu beobachten, ungefähr ein Drittel der Patienten hatte 3 oder mehr Ereignisse. Bei 1 % der Patienten unter Dabrafenib-Monotherapie in der erwachsenen integrierten Sicherheitspopulation wurden schwerwiegende, nicht-infektiöse fiebrige Ereignisse identifiziert (definiert als Fieber, begleitet von schwerem Rigor, Dehydration, niedrigem Blutdruck und/oder akuter Niereninsuffizienz prärenalen Ursprungs bei Patienten mit normalen Ausgangswerten für die Nierenfunktion). Diese schwerwiegenden nicht-infektiösen fiebrigen Ereignisse traten üblicherweise innerhalb des ersten Behandlungsmonats auf. Patienten mit schwerwiegenden nicht-infektiösen fiebrigen Ereignissen sprachen gut auf eine Therapieunterbrechung und/oder Dosisreduktion und unterstützende Maßnahmen an (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Hepatische Ereignisse

Über hepatische Nebenwirkungen wurde in klinischen Studien bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit Dabrafenib in Kombination mit Trametinib berichtet. In der pädiatrischen Sicherheitspopulation waren ALT- und AST-Erhöhung sehr häufig, d. h. es wurde bei 12,3 % bzw. 15,2 % der Patienten darüber berichtet (siehe Abschnitt 4.4). Weitere Informationen sind der Fachinformation von Trametinib Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen zu entnehmen.

Blutdruckveränderungen

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

Über eine Hypotonie wurde bei 3,5 % der pädiatrischen Patienten berichtet, wobei Ereignisse vom Grad ≥ 3 bei 2,3 % der Patienten auftraten. Die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten einer Hypotonie bei pädiatrischen Patienten lag bei 1,5 Monaten.

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

Arthralgien

Arthralgien wurden in der integrierten erwachsenen und pädiatrischen Sicherheitspopulation unter Behandlung mit Dabrafenib in Kombination mit Trametinib sehr häufig berichtet. In der pädiatrischen Sicherheitspopulation wurde über eine Arthralgie bei 12,3 % der Patienten berichtet, bei < 1 % der Patienten wies diese einen Schweregrad 3 auf. Arthralgien wurden bei 25 % der erwachsenen Patienten berichtet, wobei diese hauptsächlich vom Schweregrad 1 oder 2 waren; nur gelegentlich (< 1 %) wurde vom Grad 3 berichtet.

Hypophosphatämie

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

Pankreatitis

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

Kutane maligne Erkrankungen

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

Nicht-kutane maligne Erkrankungen

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

Nierenversagen

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

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

Kombination mit Trametinib

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

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

Pharmakodynamische Wirkungen

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

Tabelle 5 Kinaseinhibitorische Aktivität von Dabrafenib gegen verschiedene RAF-Kinasen

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

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Kinder und Jugendliche

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

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

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

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

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

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

beim letzten chirurgischen Eingriff um eine Resektion. Über eine Anwendung systemischer Kortikosteroide wurde bei 36 Patienten (32,7 %) berichtet.

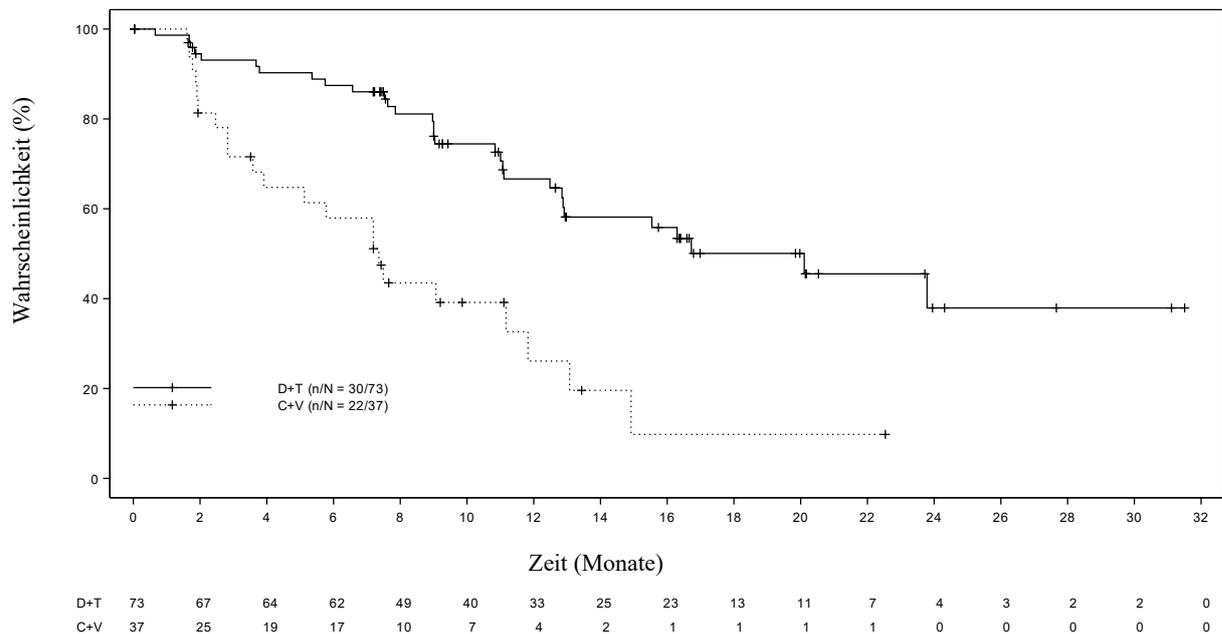
Die ORR im Arm mit Dabrafenib plus Trametinib war statistisch signifikant verbessert gegenüber der Gruppe mit Carboplatin plus Vincristin. Die anschließende hierarchische Testung zeigte außerdem eine statistisch signifikante Verbesserung des progressionsfreien Überlebens (*Progression-free survival*,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

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

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

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

Abbildung 1 Kaplan-Meier-Kurven für das progressionsfreie Überleben in der pivotalen Studie G2201 (LGG-Kohorte, primäre Analyse)



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

In der Einzelarmkohorte der Patienten mit hochgradig malignem Gliom wurden 41 Patienten mit einem rezidierten oder refraktären HGG eingeschlossen und für eine mediane Dauer von 72,7 Wochen mit Dabrafenib plus Trametinib behandelt. Das mediane Alter lag bei 13,0 Jahren, wobei 5 Patienten (12,2 %) 12 Monate bis < 6 Jahre, 10 Patienten (24,4 %) 6 bis < 12 Jahre und 26 Patienten (63,4 %) 12 bis < 18 Jahre alt waren. 56 % waren weiblich. Der histologische Grad bei Erstdiagnose entsprach Grad 4 bei 20 Patienten (48,8 %), Grad 3 bei 13 Patienten (31,7 %), Grad 2 bei 4 Patienten (9,8 %), Grad 1 bei 3 Patienten (7,3 %), und bei einem Patienten (2,4 %) lag der Grad nicht vor. Die häufigsten Subtypen waren Glioblastoma multiforme (31,7 %), anaplastisches pleomorphes Xanthoastrozytom (14,6 %), HGG NOS (9,8 %) und pleomorphes Xanthoastrozytom (9,8 %). Bei 40 Patienten (97,6 %) wurde über einen vorangegangenen chirurgischen Eingriff berichtet, wobei es sich bei 24 dieser Patienten (58,5 %) beim letzten chirurgischen Eingriff um eine Resektion handelte. 33 Patienten (80,5 %) hatten sich einer vorherigen antineoplastischen Chemotherapie unterzogen. Über eine vorherige Strahlentherapie wurde bei 37 Patienten (90,2 %) berichtet. 21 Patienten (51,2 %) erhielten während der Studienbehandlung eine systemische Kortikosteroid-Therapie.

Die ORR in dieser Kohorte betrug 56,1 % (23/41), 95%-KI (39,7%; 71,5 %): CR bei 12 Patienten (29,3 %) und PR bei 11 Patienten (26,8 %). Die mediane Dauer des Ansprechens (DOR) betrug 22,2 Monate (95%-KI: 7,6 - NE), wobei 15 Patienten (65,2 %) zum Zeitpunkt der primären Analyse zensiert wurden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

Resorption

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

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

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

Einfluss von Nahrung

Der Einfluss von Nahrung auf die Pharmakokinetik der aus den Tabletten hergestellten Suspension wurde nicht untersucht. Die Anwendung von Dabrafenib (Kapselformulierung) mit einer Mahlzeit reduzierte die Bioverfügbarkeit (C_{\max} und AUC um 51 % bzw. 31 % reduziert) und verzögerte die Resorption von Dabrafenib im Vergleich zum Nüchternzustand in einer Studie an gesunden erwachsenen Probanden.

Verteilung

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

Biotransformation

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

Elimination

Die terminale Halbwertszeit von Dabrafenib nach einer einzelnen intravenösen Mikrodosis beträgt bei erwachsenen Patienten 2,6 Stunden. Die terminale Halbwertszeit von Dabrafenib nach einer oralen Einzeldosis der Formulierung als Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen betrug in einer Studie mit erwachsenen gesunden Freiwilligen 11,5 Stunden (VK 67,7 %). Die scheinbare

Clearance von Dabrafenib bei pädiatrischen Patienten (medianes Körpergewicht: 38,7 kg) lag bei 11,8 l/h (VK 49 %).

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

Arzneimittelwechselwirkungen

Wirkungen anderer Arzneimittel auf Dabrafenib

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

Wirkungen von Dabrafenib auf andere Arzneimittel

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

Besondere Patientengruppen

Leberfunktionsstörungen

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

Nierenfunktionsstörungen

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

Ethnische Gruppen

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

Geschlecht

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

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

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

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

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

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

Kombination mit Trametinib

In einer Studie an Hunden, in der Dabrafenib und Trametinib als Kombination über 4 Wochen gegeben wurden, wurden Anzeichen einer gastrointestinalen Toxizität und einer verringerten lymphatischen Thymus-Zellstruktur bei niedrigerer Exposition beobachtet als bei Hunden nach

alleiniger Gabe von Trametinib. Ansonsten wurde ein ähnliches Toxizitätsprofil wie in vergleichbaren Monotherapie-Studien beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

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

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

2 Jahre.

Aus den Tabletten hergestellte Suspension zum Einnehmen

Innerhalb von 30 Minuten nach der Zubereitung verwenden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

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

Die Packungen enthalten:

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

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

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

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

Verabreichung mit einer Ernährungssonde oder einer Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen

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

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

Entsorgung

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

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/23/1767/001-002

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

15. November 2023

10. STAND DER INFORMATION

05/2024

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

VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten