

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Finlee 10 mg dispergeerbare tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke dispergeerbare tablet bevat dabrafenibmesilaat overeenkomend met 10 mg dabrafenib.

Hulpstof met bekend effect

Elke dispergeerbare tablet bevat <0,00078 mg benzylalcohol.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Dispergeerbare tablet.

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

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Laaggradig glioom

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

Hooggradig glioom

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

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

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

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

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

Dosering

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

Tabel 1 Doseringsschema naar lichaamsgewicht

Lichaamsgewicht*	Aanbevolen dosis (mg dabrafenib) tweemaal daags	Aanbevolen dosis (aantal 10 mg tabletten) tweemaal daags
8 tot 9 kg	20 mg	2
10 tot 13 kg	30 mg	3
14 tot 17 kg	40 mg	4
18 tot 21 kg	50 mg	5
22 tot 25 kg	60 mg	6
26 tot 29 kg	70 mg	7
30 tot 33 kg	80 mg	8
34 tot 37 kg	90 mg	9
38 tot 41 kg	100 mg	10
42 tot 45 kg	110 mg	11
46 tot 50 kg	130 mg	13
≥51 kg	150 mg	15

*Rond het lichaamsgewicht af tot de dichtstbijzijnde kg, indien nodig.
De aanbevolen dosering voor patiënten met een lichaamsgewicht lager dan 8 kg is niet vastgesteld.
Raadpleeg de trametinib poeder voor drank SPC, "Dosering" en "Wijze van toediening", voor doseringsinstructies voor behandeling met trametinib bij gebruik in combinatie met Finlee.

Duur van de behandeling

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

Gemiste of vertraagde doses

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

Dosisaanpassing

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

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

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

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

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

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

Tabel 3 Aanbevolen dosisverlagingsniveaus voor bijwerkingen

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

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

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

Dosisaanpassingen voor specifieke bijwerkingen

Pyrexie

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

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

Uveïtis

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

RAS-mutatie-positieve niet-cutane maligniteiten

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

Verlaging van de linkerventriek-ejectiefractie (LVEF)/linkerventrikeldisfunctie

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

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

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

Interstitiële longziekte (ILD)/pneumonitis

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

Speciale patiëntengroepen

Verminderde leverfunctie

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

Verminderde nierfunctie

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

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van de combinatiebehandeling met dabrafenib en trametinib bij kinderen jonger dan 1 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar. In

onderzoeken bij jonge dieren zijn effecten van dabrafenib waargenomen die niet werden waargenomen bij volwassen dieren (zie rubriek 5.3). De gegevens over de veiligheid op langere termijn bij pediatrische patiënten zijn momenteel beperkt.

Wijze van toediening

Finlee is voor oraal gebruik.

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

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

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

Instructies voor bereiding en toediening worden gegeven in rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

BRAF V600E-tests

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

Nieuwe maligniteiten

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

Cutane maligniteiten

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

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

Niet-cutane maligniteiten

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

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

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

Hemorragie

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

Visusstoornis

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

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

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

Pyrexie

Koorts is gemeld in klinische onderzoeken met dabrafenib bij volwassenen en kinderen (zie rubriek 4.8). Ernstige niet-infectieuze koortsaanvallen werden geïdentificeerd (gedefinieerd als koorts met ernstige rigor, dehydratie, hypotensie en/of acute nierinsufficiëntie van prerenale oorsprong bij

patiënten met een normale nierfunctie bij baseline). Bij pediatrische patiënten die dabrafenib in combinatie met trametinib kregen, was de mediane tijd tot het begin van het eerste optreden van pyrexie 1,5 maanden. Bij volwassen patiënten met niet-reseceerbaar of gemetastaseerd melanoom die dabrafenib in combinatie met trametinib kregen en pyrexie ontwikkelden, trad ongeveer de helft van de eerste pyrexie-aanvallen op binnen de eerste behandelmaand en ongeveer een derde van de patiënten had 3 of meer aanvallen. Patiënten met ernstige niet-infectieuze koortsaanvallen reageerden goed op dosisonderbreking en/of dosisverlaging en ondersteunende zorg.

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

Verlaging van de linkerventrieklejectiefraction (LVEF)/linkerventrikeldisfunctie

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

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

Nierfalen

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

Hepatische bijwerkingen

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

Bloeddrukveranderingen

Zowel hypertensie als hypotensie zijn gemeld bij patiënten in klinische onderzoeken met dabrafenib in combinatie met trametinib (zie rubriek 4.8). Bloeddruk moet gemeten worden op baseline en

gecontroleerd worden tijdens de behandeling, waarbij de hypertensie zo nodig door middel van een standaardbehandeling onder controle gehouden moet worden.

Interstitiële longziekte (ILD)/pneumonitis

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

Rash

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

Ernstige huidreacties

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

Rabdomyolyse

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

Pancreatitis

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

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

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

Maag-darmstelselaandoeningen

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

Sarcoïdose

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

Vrouwen die zwanger kunnen worden/ vruchtbaarheid bij mannen

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

Hemofagocytair lymfohistiocytose

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

Tumorlyssyndroom (TLS)

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

Invloeden van andere geneesmiddelen op dabrafenib

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

Invloeden van dabrafenib op andere geneesmiddelen

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

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

Gelijktijdig gebruik van dabrafenib met digoxine kan resulteren in een verminderde blootstelling aan digoxine. Voorzichtigheid is geboden en extra controle van digoxine is aanbevolen wanneer digoxine

(een transportersubstraat) wordt gebruikt tegelijkertijd met dabrafenib en na het staken van dabrafenib (zie rubriek 4.5).

Hulpstoffen

Kalium

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

Benzylalcohol

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

Benzylalcohol kan allergische reacties veroorzaken.

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

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

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

Effecten van andere geneesmiddelen op dabrafenib

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

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

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

Toediening van eenmaal daags 600 mg rifampicine (een CYP3A4/CYP2C8-inductor) met tweemaal daags 150 mg dabrafenib resulteerde in een vermindering van de dabrafenib C_{max} (27%) en AUC (34%) bij herhaalde doses. Er werd geen relevante verandering waargenomen in de AUC van

hydroxy-dabrafenib. Er was een verhoging van 73% van de AUC voor carboxy-dabrafenib en een verlaging van de AUC van 30% voor desmethyl-dabrafenib.

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

Effecten van dabrafenib op andere geneesmiddelen

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

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

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

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

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

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

- Hypnotica (bijvoorbeeld diazepam, midazolam, zolpidem)
- Immunosuppressiva (bijvoorbeeld ciclosporine, tacrolimus, sirolimus)
- Statines gemetaboliseerd door CYP3A4 (bijvoorbeeld atorvastatine, simvastatine)

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

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

Effecten van dabrafenib op transportsystemen van geneesmiddelen

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

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden/anticonceptie bij vrouwen

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

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

Zwangerschap

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

Borstvoeding

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

Vruchtbaarheid

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

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

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

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

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

Het veiligheidsprofiel bij pediatrie patiënten was grotendeels in overeenstemming met het veiligheidsprofiel dat eerder is vastgesteld bij volwassen patiënten. De volgende additionele bijwerkingen zijn tot nu toe alleen gemeld bij volwassen patiënten die behandeld werden met dabrafenib-capsules en trametinib-tabletten: plaveiselcelcarcinoom van de huid, seborroïsche keratose, perifere neuropathie (waaronder sensorische en motorische neuropathie), lymfoedeem, droge mond, actinische keratose, nierfalen (vaak), melanoom, acrochordon, sarcoidose, chorioretinopathie, pneumonitis, acuut nierfalen, nefritis, hartfalen, linkerventrikeldisfunctie, interstitiële longziekte, rhabdomyolyse (soms), gastro-intestinale perforatie, hemofagocytair lymfocytose (zelden), tumorlyssyndroom, myocarditis, Stevens-Johnson-syndroom, geneesmiddelexantheem met eosinofilie en systemische symptomen (frequentie niet bekend).

Lijst met bijwerkingen in tabelvorm

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

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

Tabel 4 Bijwerkingen bij dabrafenib in combinatie met trametinib

Infecties en parasitaire aandoeningen	
Zeer vaak	Paronychia, nasofaryngitis* ¹
Vaak	Urineweginfectie, cellulitis
Neoplasmata, benigne, maligne, en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)	
Zeer vaak	Huidpapilloom
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
Zeer vaak	Neutropenie* ² , anemie, leukopenie*
Vaak	Trombocytopenie*
Immuunsysteemaandoeningen	
Vaak	Overgevoeligheid
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Vaak	Dehydratie, verminderde eetlust
Zenuwstelselaandoeningen	
Zeer vaak	Hoofdpijn, duizeligheid* ³
Oogaandoeningen	
Vaak	Wazig zien, afgenomen gezichtsvermogen, uveïtis* ⁴
Soms	Retinaloslating, periorbitaal oedeem
Hartaandoeningen	
Vaak	Ejectiefractie afname, bradycardie*
Soms	Atrioventriculair blok ⁵
Bloedvataandoeningen	
Zeer vaak	Hemorragie* ⁶
Vaak	Hypertensie, hypotensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas-, en mediastinumaandoeningen	
Zeer vaak	Hoest*
Vaak	Dyspneu
Maagdarmstelselaandoeningen	
Zeer vaak	Buikpijn*, constipatie, diarree, nausea, braken
Vaak	Pancreatitis, stomatitis
Soms	Colitis*
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Zeer vaak	Acneïforme dermatitis* ⁷ , droge huid* ⁸ , pruritus, rash* ⁹ , erytheem
Vaak	Gegeneraliseerde exfoliatieve dermatitis* ¹⁰ , alopecia, palmoplantair erythrodysesthesiesyndroom, folliculitis, huidlaesie, panniculitis, hyperkeratose, fotosensitiviteit* ¹¹
Soms	Acute febriële neutrofiele dermatose ¹² , fissuren in de huid, nachtzweeten, hyperhidrose
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	
Zeer vaak	Artralgie, pijn in ledemaat
Vaak	Myalgie*, spierspasmen* ¹³
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Zeer vaak	Pyrexie*, vermoeidheid* ¹⁴ , gewichtstoename
Vaak	Slijmvliesontsteking, gezichtsoedeem*, koude rillingen, perifeer oedeem, influenza-achtige ziekte

Onderzoeken	
Zeer vaak	Transaminasen verhoogd* ¹⁵
Vaak	Hyponatriëmie, hypofosfatemie, hyperglykemie, bloed alkalinefosfatase verhoogd, gammaglutamyltransferase verhoogd, bloed creatinefosfokinase verhoogd
<p>*Geeft gegroepeerde termen aan van twee of meer MedDRA-voorkeurstermen die als klinisch vergelijkbaar werden beschouwd.</p> <p>¹ nasofaryngitis omvat faryngitis</p> <p>² neutropenie omvat verlaagd aantal neutrofielen en febrile neutropenie</p> <p>³ duizeligheid omvat vertigo</p> <p>⁴ uveïtis omvat iridocyclitis</p> <p>⁵ atrioventriculair blok omvat eerstegraads atrioventriculair blok</p> <p>⁶ hemorragie omvat epistaxis, hematurie, kneuzing, hematoom, internationaal genormaliseerde ratio verhoogd, anale bloeding, bloeding op de plaats van de katheter, hersenbloeding, ecchymose, extraduraal hematoom, gastro-intestinale bloeding, hematochezie, petechiën, post procedurele bloeding, rectale bloeding, verlaagd aantal rode bloedcellen, bovenste gastro-intestinale bloeding, baarmoederbloeding en zware menstruele bloeding en purpura</p> <p>⁷ acneïforme dermatitis omvat acne en pustuleuze acne</p> <p>⁸ droge huid omvat xerosis en xerodermie</p> <p>⁹ rash omvat rash maculopapulair, pustuleuze rash, erythematuze rash, papulaire rash, maculaire rash</p> <p>¹⁰ gegeneraliseerde exfoliatieve dermatitis omvat exfoliatie van de huid en exfoliatieve dermatitis</p> <p>¹¹ fotosensitiviteit omvat fotosensitiviteit en zonnebrand</p> <p>¹² acute febrile neutrofiele dermatose is een bijwerking die ook wordt waargenomen wanneer dabrafenib als monotherapie wordt gegeven (Tafinlar)</p> <p>¹³ spierspasmen omvat musculoskeletale stijfheid</p> <p>¹⁴ vermoeidheid omvat malaise en asthenie</p> <p>¹⁵ transaminasen verhoogd omvat aspartaataminotransferase (ASAT) verhoogd en alanine-aminotransferase (ALAT) verhoogd en hypertransaminasemie</p>	

Omschrijving van specifieke bijwerkingen

Gewichtstoename

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

Hemorragie

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

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

Verlaging van de linkerventrieklejectiefractie (LVEF)/linkerventrikeldisfunctie

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

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

Pyrexie

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

Hepatische bijwerkingen

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

Bloeddrukveranderingen

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

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

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

Artralgie

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

Hypofosfatemie

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

Pancreatitis

Pancreatitis is gemeld bij 1,2% van de pediatrie patiënten, met $<1\%$ van de patiënten met graad 3. In klinische onderzoeken bij volwassen patiënten deed zich één voorval van pancreatitis voor op de eerste dag van de dabrafenib-dosering van een patiënt met gemetastaseerde melanoom, die terugkeerde na rechallengen bij een verlaagde dosis. Onverklaarbare abdominale pijn moet onmiddellijk onderzocht worden, met meting van de serumamylase en -lipase. Patiënten moeten nauwkeurig worden

gecontroleerd wanneer behandeling na een aanval van pancreatitis opnieuw wordt gestart (zie rubriek 4.4).

Cutane maligniteiten

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

Niet-cutane maligniteit

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

Nierfalen

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

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Werkingsmechanisme

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

Combinatie met trametinib

Trametinib is een reversibele, uiterst selectieve, allosterische remmer van activering en kinaseactiviteit door mitogeen-geactiveerd extracellulair signaalgerereguleerd kinase 1 (MEK1) en MEK2. MEK-eiwitten zijn bestanddelen van de extracellulair signaalgerereguleerd kinase (ERK)-route. Bij menselijke

kankers wordt deze route vaak geactiveerd door gemuteerde vormen van BRAF, waardoor MEK geactiveerd wordt. Trametinib remt MEK-activering door BRAF en remt de MEK-kinaseactiviteit.

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

Farmacodynamische effecten

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

Tabel 5 Kinaseremmende werking van dabrafenib tegen RAF-kinasen

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

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Pediatrische patiënten

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

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

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

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

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

In het laaggradig-glioomcohort werden 110 patiënten gerandomiseerd naar dabrafenib plus trametinib (n=73) of carboplatine plus vincristine (n=37). De mediane leeftijd was 9,5 jaar, met 34 patiënten

(30,9%) in de leeftijd van 12 maanden tot <6 jaar, 36 patiënten (32,7%) van 6 tot <12 jaar en 40 patiënten (36,4%) van 12 tot <18 jaar; 60% was vrouwelijk. De meerderheid van de patiënten (80%) had graad 1 glioom bij de eerste diagnose. De meest voorkomende pathologieën waren pilocytair astrocytoma (30,9%), ganglioglioma (27,3%) en LGG niet anders gespecificeerd (18,2%). Metastasen waren aanwezig bij 9 patiënten (8,2%). Eerdere chirurgie werd gemeld bij 91 patiënten (82,7%); onder die patiënten was bij 28 patiënten (25,5%) resectie de procedure bij laatste operatie. Het gebruik van systemische corticosteroiden werd gemeld bij 44 patiënten (41,5%).

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

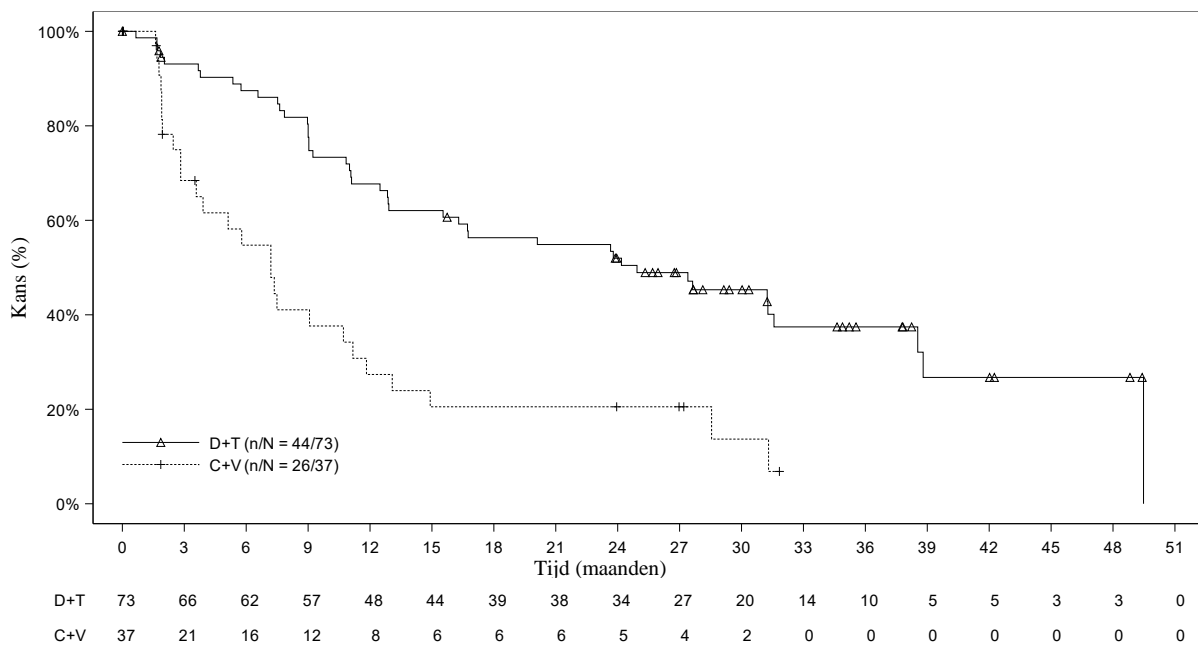
Op het moment van de primaire analyse, uitgevoerd nadat alle patiënten ten minste 32 weken behandeling hadden voltooid of eerder waren gestopt, waren de gegevens over totale overleving (*overall survival*, OS) nog onvolledig (één overlijden werd gemeld in de arm met carboplatine plus vincristine [C+V-arm]).

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

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

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

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



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

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

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

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

Absorptie

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

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

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

Effect van voedsel

De invloed van voedsel op de farmacokinetiek van de suspensie van de dispergeerbare tablet is niet onderzocht. Toediening van dabrafenib (capsuleformulering) met voedsel verminderde de biologische beschikbaarheid (met een afname in C_{max} en AUC van respectievelijk 51% en 31%) en vertraagde de absorptie van dabrafenib in vergelijking met de nuchtere toestand in een onderzoek met volwassen gezonde vrijwilligers.

Distributie

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

Biotransformatie

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

Eliminatie

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

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

Geneesmiddelinteracties

Effecten van andere geneesmiddelen op dabrafenib

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

Effecten van dabrafenib op andere geneesmiddelen

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

Speciale patiëntengroepen

Verminderde leverfunctie

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

Verminderde nierfunctie

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

Ras

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

Geslacht

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

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

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

Cardiovasculaire effecten, waaronder coronairarteriële degeneratie/necrose en/of bloeding, hypertrofie/bloeding van de atrioventriculaire klep en atriale fibrovasculaire proliferatie, werden gezien bij honden (≥ 2 keer de humane klinische blootstelling op basis van AUC). Focale arteriële/perivasculaire ontsteking in diverse weefsels is waargenomen bij muizen en een verhoogde incidentie van hepatische arteriële degeneratie en spontane cardiomyocytd degeneratie met ontsteking (spontane cardiomyopathie) werd waargenomen bij ratten (respectievelijk $\geq 0,5$ en $0,6$ keer de humane klinische blootstelling voor ratten en muizen). Hepatische effecten, waaronder hepatocellulaire necrose en ontsteking, zijn waargenomen bij muizen ($\geq 0,6$ keer de humane klinische blootstelling). Bronchoalveolaire ontsteking van de longen werd waargenomen bij verschillende honden bij ≥ 20 mg/kg/dag (≥ 9 keer de humane klinische blootstelling op basis van AUC) en ging gepaard met oppervlakkige en/of moeizame ademhaling.

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

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

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

Combinatie met trametinib

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Mannitol (E 421)

Microkristallijne cellulose (E 460)

Crospovidon (E 1202)

Hypromellose (E 464)

Acesulfaamkalium (E 950)

Magnesiumstearaat (E 470b)

Kunstmatige bessensmaak (maltodextrine, propyleenglycol [E 1520], kunstmatige aroma's, triethylcitraat [E 1505], benzylalcohol [E 1519])

Silica, colloïdaal watervrij (E 551)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Dispergeerbare tablet

2 jaar.

Suspensie van de dispergeerbare tablet

Gebruik binnen 30 minuten na bereiding.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

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

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

Verpakking bevat:

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

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

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Bereiding van de suspensie van de dispergeerbare tablet

- De voorgeschreven dosering van Finlee dispergeerbare tabletten moet in het maatbekertje worden gedaan, die ongeveer 5 ml of 10 ml plat drinkwater bevat.

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

Toediening met een voedingssonde of een doseerspuit voor orale toediening

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

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

Verwijdering

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

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

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

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

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

EU/1/23/1767/001-002

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

15 november 2023

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

07 augustus 2024

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

