

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tafinlar 50 mg capsule rigide

Tafinlar 75 mg capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Tafinlar 50 mg capsule rigide

Ogni capsula rigida contiene dabrafenib mesilato equivalente a 50 mg di dabrafenib.

Tafinlar 75 mg capsule rigide

Ogni capsula rigida contiene dabrafenib mesilato equivalente a 75 mg di dabrafenib.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida (capsula).

Tafinlar 50 mg capsule rigide

Capsula di colore rosso scuro, opaca, lunga circa 18 mm, sull'involucro della capsula è impresso 'GS TEW' e '50 mg'.

Tafinlar 75 mg capsule rigide

Capsula di colore rosso scuro, opaca, lunga circa 19 mm, sull'involucro della capsula è impresso 'GS LHF' e '75 mg'.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Melanoma

Dabrafenib in monoterapia o in associazione con trametinib è indicato per il trattamento di pazienti adulti con melanoma inoperabile o metastatico positivo alla mutazione BRAF V600 (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC)

Dabrafenib in associazione con trametinib è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule in stadio avanzato positivo alla mutazione BRAF V600.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con dabrafenib deve essere iniziato e supervisionato da un medico qualificato esperto nell'uso di medicinali antitumorali.

Prima di iniziare la terapia con dabrafenib, si deve accertare la presenza della mutazione BRAF V600 nel tessuto tumorale dei pazienti mediante un test validato.

L'efficacia e la sicurezza di dabrafenib non sono state stabilite nei pazienti con melanoma BRAF wild-type o con NSCLC BRAF wild-type, pertanto dabrafenib non deve essere usato nei pazienti con melanoma BRAF wild-type o con NSCLC BRAF wild-type (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Posologia

La dose raccomandata di dabrafenib, usato sia in monoterapia che in associazione con trametinib, è di 150 mg (due capsule da 75 mg) due volte al giorno (corrispondente ad una dose totale giornaliera di 300 mg). La dose raccomandata di trametinib, quando utilizzato in associazione con dabrafenib, è 2 mg una volta al giorno.

Durata del trattamento

Il trattamento deve essere continuato fino a quando il paziente non ne trae più beneficio o fino allo sviluppo di una tossicità inaccettabile (vedere Tabella 2).

Dimenticanza di dosi

Se una dose di dabrafenib viene dimenticata, non deve essere assunta se mancano meno di 6 ore alla dose successiva prevista.

Se una dose di trametinib viene dimenticata, quando dabrafenib viene somministrato in associazione con trametinib, la dose di trametinib deve essere assunta solo se mancano più di 12 ore alla successiva dose prevista.

Modifiche della dose

Le capsule con i due dosaggi di dabrafenib, 50 mg e 75 mg, sono disponibili per gestire in modo efficace le necessità di modifica della dose.

La gestione delle reazioni avverse può richiedere l'interruzione del trattamento, la riduzione della dose, o la sospensione del trattamento (vedere Tabelle 1 e 2).

Non sono raccomandate la modifica o l'interruzione della dose in caso di reazioni avverse come il carcinoma cutaneo a cellule squamose (cuSCC) o un nuovo melanoma primitivo (vedere paragrafo 4.4).

La terapia deve essere interrotta se la temperatura del paziente è $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$. I pazienti devono essere valutati per segni e sintomi di infezione (vedere paragrafo 4.4).

Non sono necessari aggiustamenti della dose in caso di uveite fino a quando la terapia locale è in grado di controllare l'infiammazione oculare. Se l'uveite non dovesse rispondere alla terapia oculare locale, il trattamento con dabrafenib deve essere interrotto fino a risoluzione dell'infiammazione oculare e poi ripreso ad una dose ridotta di un livello (vedere paragrafo 4.4).

Le riduzioni dei livelli di dose raccomandate e le raccomandazioni per la modifica della dose sono riportati nelle Tabelle 1 e 2, rispettivamente.

Tabella 1 Livelli di riduzione di dose raccomandati

Livello della dose	Dose di dabrafenib Uso in monoterapia o in associazione con trametinib	Dose di trametinib* Solo quando usato in associazione con dabrafenib
Dose di inizio	150 mg due volte al giorno	2 mg una volta al giorno
Prima riduzione della dose	100 mg due volte al giorno	1,5 mg una volta al giorno
Seconda riduzione della dose	75 mg due volte al giorno	1 mg una volta al giorno
Terza riduzione della dose	50 mg due volte al giorno	1 mg una volta al giorno
Non è raccomandato un aggiustamento della dose di dabrafenib al di sotto di 50 mg due volte al giorno, se usato in monoterapia o in associazione con trametinib. Non è raccomandato un aggiustamento della dose di trametinib al di sotto di 1 mg una volta al giorno, se usato in associazione con dabrafenib.		
*si prega far riferimento al RCP di trametinib per la posologia ed il modo di somministrazione, per le istruzioni di dosaggio per il trattamento con trametinib in monoterapia.		

Tabella 2 Schema di modifica della dose in base al Grado di qualsiasi Evento Avverso (AE)

Grado (CTC-AE)*	Modifiche della dose raccomandata di dabrafenib Usato in monoterapia o in associazione con trametinib
Grado 1 o Grado 2 (Tollerabile)	Continuare il trattamento e monitorare come clinicamente indicato.
Grado 2 (Intollerabile) o Grado 3	Interrompere la terapia fino a tossicità di Grado 0-1 e ridurre di un livello di dose quando si riprende la terapia.
Grado 4	Interrompere la terapia permanentemente, o interrompere la terapia fino al Grado 0-1 e ridurre di un livello di dose quando si riprende la terapia.
* L'intensità degli eventi avversi clinici è valutata secondo i Comuni Criteri di Terminologia per gli Eventi Avversi (CTC-AE) v4.0	

Quando le reazioni avverse individuali sono gestite in modo efficace, può essere preso in considerazione l'aumento della dose seguendo gli stessi intervalli di dose usati nella riduzione. La dose di dabrafenib non deve superare 150 mg due volte al giorno.

Se si manifesta tossicità correlata al trattamento quando dabrafenib viene usato in associazione con trametinib, entrambi i trattamenti devono essere poi contemporaneamente ridotti nella dose, interrotti o sospesi. Le eccezioni in cui sono necessarie modifiche della dose per uno solo dei due trattamenti vengono di seguito dettagliate per ipertensione, uveite, neoplasie non cutanee positive per mutazioni di RAS (principalmente correlate al dabrafenib), riduzione della frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF), occlusione venosa retinica (OVR), distacco dell'epitelio pigmentato retinico (RPED) e malattia polmonare interstiziale (ILD)/polmonite (principalmente correlate al trametinib).

Eccezioni alle modifiche della dose (quando è stata ridotta la dose di solo una delle due terapie) per specifiche reazioni avverse

Piressia

Quando dabrafenib è usato in monoterapia o in associazione con trametinib e la temperatura del paziente è $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$, la terapia deve essere interrotta (si prega di consultare la Tabella 2 per la guida alle modifiche della dose). Trametinib deve essere continuato alla medesima dose. Deve essere iniziato un trattamento con antipiretici quali ibuprofene o acetaminofene/paracetamolo. Deve essere considerato l'uso di corticosteroidi orali nel caso gli antipiretici risultino insufficienti. Deve essere effettuata una valutazione dei pazienti per segni e sintomi di infezione e, se necessario, devono essere trattati in linea con la pratica clinica (vedere paragrafo 4.4).

Dopo risoluzione della piressia, il trattamento con dabrafenib deve essere ripreso con adeguata profilassi antipiretica, o 1) allo stesso livello di dose, o 2) ridotto di un livello di dose se la piressia è ricorrente e/o è stata accompagnata da altri sintomi severi che includono disidratazione, ipotensione o insufficienza renale.

Uveite

Non è necessaria alcuna modifica della dose in caso di uveite finché le terapie locali sono efficaci nel controllare l'infiammazione oculare. Se l'uveite non risponde alla terapia oculare locale, sospendere dabrafenib fino alla risoluzione dell'infiammazione oculare e quindi riprendere il trattamento con dabrafenib ridotto di un livello di dose. Non è richiesta alcuna modifica della dose di trametinib se assunto in associazione con dabrafenib (vedere paragrafo 4.4).

Neoplasie non cutanee positive a mutazione RAS

Considerare i benefici e i rischi prima di continuare il trattamento con dabrafenib in pazienti con neoplasia non-cutanea che presenta mutazione RAS. Non è richiesta alcuna modifica della dose di trametinib se assunto in associazione con dabrafenib.

Riduzione della frazione di eiezione ventricolare sinistra (Left Ventricular Ejection Fraction - LVEF)/disfunzione ventricolare sinistra

Se dabrafenib è usato in associazione con trametinib e si ha una diminuzione assoluta $> 10\%$ nella LVEF in confronto al basale e la frazione di eiezione è al di sotto del limite inferiore della norma (LLN), si prega di fare riferimento al RCP di trametinib (vedere paragrafo 4.2) per le istruzioni sulla modifica della dose di trametinib. Non è richiesta alcuna modifica della dose di dabrafenib quando dabrafenib è assunto in associazione con trametinib.

Occlusione venosa retinica (Retinal Vein Occlusion - RVO) e Distacco dell'epitelio pigmentato retinico (Retinal Pigment Epithelial Detachment - RPED)

Qualora il paziente riporti nuovi disturbi visivi, quali diminuita visione centrale, visione offuscata, o perdita della vista in qualsiasi momento mentre è in terapia con l'associazione di dabrafenib e trametinib, si prega di fare riferimento al RCP di trametinib (vedere paragrafo 4.2) per le istruzioni sulla modifica della dose di trametinib. Non è richiesta alcuna modifica della dose di dabrafenib quando è assunto in associazione con trametinib in caso di RVO o RPED confermati.

Malattia interstiziale polmonare (Interstitial Lung Disease - ILD)/Polmonite

Per i pazienti trattati con dabrafenib in associazione con trametinib con sospetta ILD o polmonite, compresi i pazienti che si presentano con sintomi e segni polmonari nuovi o che progrediscono, che comprendono tosse, dispnea, ipossia, versamento pleurico, o infiltrati, in attesa di esami clinici, si prega di fare riferimento al RCP di trametinib (vedere paragrafo 4.2) per le istruzioni sulla modifica della dose di trametinib. Non è necessaria alcuna modifica della dose di dabrafenib quando dabrafenib è assunto in associazione con trametinib nei casi di ILD o polmonite.

Compromissione renale

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose per i pazienti con compromissione renale lieve o moderata. Non vi sono dati clinici nei soggetti con compromissione renale severa e la necessità potenziale di un aggiustamento della dose non può essere determinata (vedere paragrafo 5.2). Dabrafenib deve essere usato con cautela nei pazienti con compromissione renale severa quando somministrato in monoterapia o in associazione con trametinib.

Compromissione epatica

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose per i pazienti con compromissione epatica lieve. Non vi sono dati clinici nei soggetti con compromissione epatica da moderata a severa e la necessità potenziale di un aggiustamento della dose non può essere determinata (vedere paragrafo 5.2). Il metabolismo epatico e la secrezione biliare sono le vie principali di eliminazione di dabrafenib e dei suoi metaboliti e i pazienti con compromissione epatica da moderata a severa possono presentare un aumento della esposizione al medicinale. Dabrafenib deve essere usato con cautela nei pazienti con compromissione epatica da moderata a severa quando somministrato in monoterapia o in associazione con trametinib.

Pazienti non-caucasici

Ci sono dati limitati sulla sicurezza e l'efficacia di dabrafenib nei pazienti non-caucasici. L'analisi farmacocinetica di popolazione non ha mostrato differenze significative nella farmacocinetica di dabrafenib tra i pazienti asiatici e caucasici. Nei pazienti asiatici non è necessario nessun aggiustamento della dose di dabrafenib.

Anziani

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose iniziale nei pazienti di età > 65 anni.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di dabrafenib nei bambini e negli adolescenti (< 18 anni) non sono ancora state stabilite. Non ci sono dati clinici disponibili. Gli studi condotti in animali giovani hanno mostrato effetti avversi di dabrafenib che non sono stati osservati negli animali adulti (vedere paragrafo 5.3).

Modo di somministrazione

Le capsule di dabrafenib devono essere deglutite intere con acqua. Le capsule non devono essere masticate o aperte e non devono essere mescolate con cibo o liquidi a causa dell'instabilità chimica di dabrafenib.

Si raccomanda di assumere le dosi di dabrafenib alla stessa ora ogni giorno, con un intervallo di circa 12 ore tra le dosi. Quando dabrafenib e trametinib sono assunti in associazione, la dose giornaliera di trametinib deve essere presa alla stessa ora ogni giorno insieme o alla dose del mattino o della sera di dabrafenib.

Dabrafenib deve essere assunto almeno un'ora prima, o almeno 2 ore dopo un pasto.

Se un paziente vomita dopo l'assunzione di dabrafenib, il paziente non deve riprendere la dose ma deve prendere la successiva dose prevista.

Si prega di fare riferimento al RCP di trametinib per informazioni sul modo di somministrazione quando assunto in associazione con dabrafenib.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Quando dabrafenib è somministrato in associazione con trametinib, il RCP di trametinib deve essere consultato prima di iniziare il trattamento. Per ulteriori informazioni sulle avvertenze e le precauzioni associate al trattamento con trametinib, si prega di fare riferimento al RCP di trametinib.

Test per la presenza della mutazione BRAF V600

L'efficacia e la sicurezza di dabrafenib non sono state stabilite nei pazienti con melanoma BRAF wild-type o con NSCLC BRAF wild-type, pertanto dabrafenib non deve essere usato nei pazienti con melanoma BRAF wild-type o con NSCLC BRAF wild-type (vedere paragrafi 4.2 e 5.1).

Dabrafenib in associazione con trametinib in pazienti con melanoma che sono andati incontro a progressione con un inibitore di BRAF

Ci sono dati limitati sui pazienti che ricevevano l'associazione di dabrafenib con trametinib che sono andati incontro a progressione ad una precedente terapia con un inibitore di BRAF. Questi dati mostrano che l'efficacia dell'associazione sarà minore in tali pazienti (vedere paragrafo 5.1). Quindi in questa popolazione precedentemente trattata con un inibitore BRAF dovrebbero venir prese in considerazione altre opzioni terapeutiche prima del trattamento con l'associazione. Non è stata ancora stabilita la sequenza dei trattamenti a seguito della progressione di malattia ad una terapia con un inibitore di BRAF.

Trametinib in associazione con dabrafenib in pazienti con metastasi all'encefalo

La sicurezza e l'efficacia dell'associazione di dabrafenib e trametinib non è stata valutata in pazienti con melanoma con mutazione BRAF V600 positiva che ha metastatizzato all'encefalo.

Nuove neoplasie

Nuove neoplasie, cutanee e non cutanee, possono verificarsi quando dabrafenib è utilizzato in monoterapia o in associazione con trametinib.

Carcinoma cutaneo a cellule squamose (cuSCC)

Casi di cuSCC (che includono cheratoacantomi) sono stati segnalati in pazienti trattati con dabrafenib in monoterapia o in associazione con trametinib (vedere paragrafo 4.8). Negli studi di Fase III MEK115306 e MEK116513 in pazienti con melanoma metastatico, si è verificato cuSCC rispettivamente nel 10% (22/211) di pazienti che hanno ricevuto dabrafenib in monoterapia e nel 18% (63/349) di pazienti che hanno ricevuto vemurafenib in monoterapia. Nella popolazione complessiva valutata per la sicurezza dei pazienti con melanoma metastatico e NSCLC avanzato, si è verificato cuSCC nel 2% (13/641) dei pazienti che hanno ricevuto dabrafenib in associazione con trametinib. Il tempo mediano alla diagnosi della prima occorrenza di cuSCC nello studio MEK115306 è stato di 223 giorni (range da 56 a 510 giorni) nel braccio di terapia di associazione e di 60 giorni (range da 9 a 653 giorni) nel braccio di dabrafenib in monoterapia.

Si raccomanda di effettuare un esame della cute, prima dell'inizio della terapia e mensilmente durante il trattamento, e fino a sei mesi dopo il trattamento del cuSCC. Il monitoraggio deve continuare per 6 mesi dopo l'interruzione di dabrafenib o fino all'inizio di un'altra terapia anti-neoplastica.

I casi di cuSCC devono essere trattati con escissione dermatologica e il trattamento con dabrafenib o, se assunto in associazione, dabrafenib e trametinib deve essere continuato senza alcun aggiustamento della dose. I pazienti devono essere istruiti ad informare immediatamente il medico se sviluppano nuove lesioni.

Nuovo melanoma primitivo

Negli studi clinici sono stati riportati nuovi melanomi primitivi nei pazienti trattati con dabrafenib. Negli studi clinici nel melanoma metastatico, questi casi sono stati identificati entro i primi 5 mesi di monoterapia con dabrafenib. Casi di nuovo melanoma primitivo possono essere trattati con l'escissione e non richiedono modifiche del trattamento. Il monitoraggio delle lesioni della cute deve avvenire come descritto per i cuSCC.

Tumori maligni non-cutanei

Test *in vitro* hanno dimostrato l'attivazione paradossa del segnale delle proteine chinasi attivate da mitogeni (MAP chinasi) nelle cellule BRAF *wild type* con mutazioni RAS quando esposte a inibitori di BRAF. Questo può portare ad un aumento del rischio di tumori maligni non cutanei durante l'esposizione a dabrafenib (vedere paragrafo 4.8) quando sono presenti mutazioni RAS. Sono stati segnalati negli studi clinici tumori maligni RAS-associati, sia con un altro inibitore di BRAF (leucemia mielomonocitica cronica e SCC non cutanei della testa e del collo) sia con dabrafenib in monoterapia (adenocarcinoma pancreatico, adenocarcinoma del dotto biliare) e con dabrafenib in associazione con l'inibitore di MEK, trametinib (tumore del colon-retto, tumore pancreatico).

Prima dell'inizio del trattamento, i pazienti devono essere sottoposti ad un esame della testa e del collo con ispezione almeno visiva della mucosa orale e palpazione dei linfonodi, nonché scansione con tomografia computerizzata (CT) di torace/addome. Durante il trattamento, i pazienti devono essere monitorati come clinicamente appropriato; ciò può includere un esame della testa e del collo ogni 3 mesi ed una CT di torace/addome ogni 6 mesi. Sono raccomandate ispezioni anali e pelviche (per le donne) prima e alla fine del trattamento o quando considerato clinicamente indicato. Deve essere eseguita la conta ematica completa come clinicamente indicato.

I benefici e i rischi devono essere considerati prima della somministrazione di dabrafenib nei pazienti con precedente o concomitante tumore associato a mutazioni RAS. Non è richiesta alcuna modifica della dose di trametinib se assunto in associazione con dabrafenib.

A seguito dell'interruzione di dabrafenib, il monitoraggio per tumori maligni non-cutanei secondari/recidivanti deve continuare fino a 6 mesi o fino all'inizio di un'altra terapia anti-neoplastica. Esiti anomali devono essere trattati in base alla pratica clinica.

Emorragia

Eventi emorragici, tra cui eventi emorragici maggiori ed emorragie fatali, si sono verificati in pazienti che assumevano l'associazione di dabrafenib con trametinib (vedere paragrafo 4.8). Si prega di fare riferimento al RCP di trametinib per ulteriori informazioni (vedere paragrafo 4.4).

Compromissione della vista

Negli studi clinici sono state riportate reazioni oftalmologiche, comprese uveite, iridociclite e irite nei pazienti trattati con dabrafenib in monoterapia ed in associazione con trametinib. Mentre sono in terapia, i pazienti devono essere monitorati regolarmente per segni e sintomi visivi (quali alterazioni della vista, fotofobia e dolore all'occhio).

Non sono necessari aggiustamenti della dose fino a quando la terapia locale è in grado di controllare l'infiammazione oculare. Se l'uveite non dovesse rispondere alla terapia oculare locale, il trattamento con dabrafenib deve essere interrotto fino a risoluzione dell'infiammazione oculare e poi ripreso con dose ridotta di un livello. Non è necessaria alcuna modifica della dose di trametinib quando assunto in associazione con dabrafenib a seguito della diagnosi di uveite.

Possono verificarsi RPED e RVO quando dabrafenib è assunto in associazione a trametinib. Si prega fare riferimento al RCP di trametinib (vedere paragrafo 4.4). Non è necessaria alcuna modifica della dose di dabrafenib quando dabrafenib è assunto in associazione con trametinib a seguito di diagnosi di RVO o RPED.

Piressia

La febbre è stata osservata negli studi clinici con dabrafenib in monoterapia ed in associazione con trametinib (vedere paragrafo 4.8). Nell'1% dei pazienti negli studi clinici con dabrafenib in monoterapia, sono stati identificati eventi febbrili severi non-infettivi definiti come febbre accompagnata da brividi severi, disidratazione, ipotensione e/o insufficienza renale acuta di origine pre-renale in soggetti con funzione renale normale al basale (vedere paragrafo 4.8). L'insorgenza di questi eventi febbrili severi non-infettivi si è verificata tipicamente nel primo mese di monoterapia con dabrafenib. I pazienti con eventi febbrili severi non-infettivi hanno risposto bene all'interruzione e/o alla riduzione della dose ed al trattamento di supporto.

L'incidenza e la gravità della piressia sono aumentate con la terapia in associazione. Nel braccio della terapia di associazione dello studio MEK115306 in pazienti con melanoma metastatico, la piressia è stata riportata nel 57% (119/209) dei pazienti di cui il 7% di Grado 3, rispetto al braccio di dabrafenib in monoterapia con il 33% (69/211) dei pazienti che hanno riportato piressia, di cui il 2% di Grado 3. Nello studio di fase II BRF113928 in pazienti con NSCLC avanzato, l'incidenza e la gravità della piressia sono leggermente aumentate quando dabrafenib è stato utilizzato in associazione con trametinib (48%, 3% grado 3) rispetto a dabrafenib in monoterapia (39%, 2% grado 3).

Per i pazienti con melanoma metastatico che ricevevano dabrafenib in associazione con trametinib e sviluppavano piressia, approssimativamente la metà dei primi episodi di piressia si è verificata entro il primo mese di terapia ed approssimativamente un terzo dei pazienti aveva 3 o più eventi.

La terapia con dabrafenib deve essere interrotta se la temperatura del paziente è $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ (si prega di fare riferimento alla Tabella 2 per la guida alla modifica della dose). I pazienti devono essere valutati per segni e sintomi di infezione. Una volta che la febbre si è risolta, dabrafenib può essere ripreso con l'appropriata profilassi utilizzando medicinali antiinfiammatori non steroidei o paracetamolo. Deve essere considerato l'uso di corticosteroidi in quei casi in cui gli antipiretici risultino insufficienti. Se la febbre è associata con altri segni o sintomi severi, dabrafenib deve essere ricominciato come clinicamente appropriato con una dose ridotta una volta che la febbre si è risolta (vedere paragrafo 4.2). Non è necessaria alcuna modifica della dose di trametinib quando trametinib è assunto in associazione con dabrafenib.

Riduzione della LVEF/Disfunzione ventricolare sinistra

Con dabrafenib in associazione con trametinib è stata riportata una riduzione della LVEF (vedere paragrafo 4.8). Si prega fare riferimento al RCP di trametinib per ulteriori informazioni (vedere paragrafo 4.4). Non è necessaria alcuna modifica della dose di dabrafenib quando dabrafenib è assunto in associazione con trametinib.

Insufficienza renale

È stata identificata insufficienza renale in < 1 % dei pazienti trattati con dabrafenib in monoterapia e in ≤ 1 % dei pazienti trattati con dabrafenib in associazione con trametinib negli studi clinici. I casi osservati sono stati generalmente associati a ipertensione e disidratazione ed hanno risposto bene all'interruzione della dose ed a misure di supporto generali. È stata riportata nefrite granulomatosa (vedere paragrafo 4.8). I livelli di creatinina sierica devono essere monitorati regolarmente durante il trattamento. Se la creatinina aumenta, può essere necessario interrompere dabrafenib come clinicamente indicato. Dabrafenib non è stato studiato nei pazienti con insufficienza renale (definita come creatinina > 1,5 x ULN) pertanto si raccomanda cautela in questa popolazione (vedere paragrafo 5.2).

Eventi epatici

Negli studi clinici con dabrafenib in associazione con trametinib sono stati riportati eventi avversi epatici (vedere paragrafo 4.8). Si raccomanda di monitorare la funzionalità epatica dei pazienti in trattamento con dabrafenib in monoterapia o in associazione con trametinib ogni quattro settimane per 6 mesi dopo l'inizio del trattamento con trametinib. Il controllo epatico può essere continuato in seguito se clinicamente richiesto. Si prega di fare riferimento al RCP di trametinib per ulteriori informazioni.

Ipertensione

Aumenti della pressione del sangue sono stati riportati con dabrafenib in associazione con trametinib, nei pazienti con o senza ipertensione pre-esistente (vedere paragrafo 4.8). Si prega di fare riferimento al RCP di trametinib per ulteriori informazioni.

Malattia interstiziale polmonare (*Interstitial Lung Disease - ILD*)/Polmonite

Negli studi clinici con dabrafenib in associazione con trametinib sono stati riportati casi di polmonite o ILD. Si prega di fare riferimento al paragrafo 4.4 del RCP di trametinib per ulteriori informazioni. Se dabrafenib viene usato in associazione con trametinib, la terapia con dabrafenib può essere continuata alla stessa dose.

Rash

Negli studi clinici con dabrafenib in associazione con trametinib è stato osservato rash in circa il 25 % dei pazienti. Si prega di fare riferimento al paragrafo 4.4 del RCP di trametinib per ulteriori informazioni.

Rabdomiolisi

Rabdomiolisi è stata riportata nei pazienti che assumono dabrafenib in associazione con trametinib (vedere paragrafo 4.8). Si prega di fare riferimento al paragrafo 4.4 del RCP di trametinib per ulteriori informazioni.

Pancreatite

È stata segnalata pancreatite in < 1 % dei pazienti trattati con dabrafenib in monoterapia e in associazione con trametinib negli studi clinici per melanoma metastatico e all'incirca nel 4% dei pazienti trattati con dabrafenib in associazione con trametinib nello studio clinico per NSCLC. Uno degli eventi si è verificato il primo giorno di trattamento con dabrafenib in un paziente con melanoma e si è ripresentato a seguito del ri-trattamento alla dose ridotta. Un dolore addominale inspiegabile deve essere immediatamente valutato, includendo la misurazione di amilasi e lipasi sieriche. I pazienti devono essere attentamente monitorati quando iniziano nuovamente dabrafenib dopo un episodio di pancreatite.

Trombosi venosa profonda (TVP)/embolia polmonare (PE)

Possono verificarsi embolia polmonare o trombosi venosa profonda quando dabrafenib è utilizzato in associazione con trametinib. Se i pazienti sviluppano sintomi correlabili ad embolia polmonare o trombosi venosa profonda come respiro affannoso, dolore toracico, o gonfiore di braccia o gambe, devono immediatamente cercare assistenza medica. Interrompere permanentemente il trattamento con trametinib e dabrafenib in caso di embolia polmonare che mette in pericolo di vita.

Patologie gastrointestinali

In pazienti che assumevano dabrafenib in associazione con trametinib sono stati riportati colite e perforazione gastrointestinale, inclusi esiti fatali (vedere paragrafo 4.8). Si prega di fare riferimento al RCP di trametinib per ulteriori informazioni (vedere paragrafo 4.4).

Effetti di altri medicinali su dabrafenib

Dabrafenib è un substrato di CYP2C8 e CYP3A4. Quando possibile, devono essere evitati i potenti induttori di questi enzimi, in quanto questi agenti possono ridurre l'efficacia di dabrafenib (vedere paragrafo 4.5).

Gli agenti che aumentano il pH gastrico possono ridurre la biodisponibilità di dabrafenib e devono essere evitati quando possibile (vedere paragrafo 4.5).

Effetti di dabrafenib su altri medicinali

Dabrafenib è un induttore di enzimi metabolizzanti che può portare a perdita di efficacia di molti medicinali comunemente usati (vedere esempi nel paragrafo 4.5). Una revisione dell'utilizzazione del farmaco (drug utilisation review - DUR) è pertanto essenziale quando si inizia il trattamento con dabrafenib. L'uso concomitante di dabrafenib con medicinali che sono substrati sensibili di alcuni enzimi metabolizzanti o trasportatori (vedere paragrafo 4.5) deve essere generalmente evitato se non è possibile il monitoraggio dell'efficacia e l'aggiustamento della dose.

La somministrazione concomitante di dabrafenib con warfarin determina una riduzione dell'esposizione a warfarin. Si deve esercitare cautela e si raccomanda un monitoraggio aggiuntivo dell'International Normalized Ratio (INR) quando dabrafenib è usato in concomitanza con warfarin e quando dabrafenib viene interrotto (vedere paragrafo 4.5).

La somministrazione concomitante di dabrafenib con digossina può determinare una riduzione dell'esposizione a digossina. Si deve esercitare cautela e si raccomanda un monitoraggio aggiuntivo della digossinemia quando la digossina (un substrato trasportatore) è usata in concomitanza con dabrafenib e quando dabrafenib viene interrotto (vedere paragrafo 4.5).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Effetti di altri medicinali su dabrafenib

Dabrafenib è un substrato degli enzimi metabolizzanti CYP2C8 e CYP3A4, mentre i metaboliti attivi idrossi-dabrafenib e desmetil-dabrafenib sono substrati di CYP3A4. Pertanto i medicinali che sono forti inibitori o induttori di CYP2C8 o CYP3A4 probabilmente aumentano o riducono, rispettivamente, le concentrazioni di dabrafenib. Quando possibile, durante la somministrazione di dabrafenib devono essere presi in considerazione agenti alternativi. Usare cautela se forti inibitori (ad esempio ketoconazolo, gemfibrozil, nefazodone, claritromicina, ritonavir, saquinavir, telitromicina, itraconazolo, voriconazolo, posaconazolo, atazanavir) sono somministrati in concomitanza con dabrafenib. Evitare la somministrazione concomitante di dabrafenib con potenti induttori (ad esempio rifampicina, fenitoina, carbamazepina, fenobarbital, o erba di san Giovanni (*Hypericum perforatum*)) di CYP2C8 o CYP3A4.

La somministrazione di ketoconazolo (un inibitore di CYP3A4) 400 mg una volta al giorno, con dabrafenib 75 mg due volte al giorno, ha determinato un aumento del 71 % della AUC di dabrafenib e un aumento del 33 % della C_{max} di dabrafenib rispetto alla somministrazione di dabrafenib 75 mg due volte al giorno da solo. La co-somministrazione ha determinato un aumento della AUC di idrossi- e desmetil-dabrafenib (aumenti dell'82 % e del 68 %, rispettivamente). Una riduzione del 16 % della AUC è stata osservata per carbossi-dabrafenib.

La somministrazione di gemfibrozil (un inibitore di CYP2C8) 600 mg due volte al giorno, con dabrafenib 75 mg due volte al giorno, ha determinato un aumento del 47 % della AUC di dabrafenib ma non ha modificato la C_{max} di dabrafenib rispetto alla somministrazione di dabrafenib 75 mg due volte al giorno da solo. Gemfibrozil non ha avuto alcun effetto clinicamente rilevante sulla esposizione sistemica ai metaboliti di dabrafenib (≤ 13 %).

La solubilità di dabrafenib è pH-dipendente, con la riduzione della solubilità a pH più alto. I medicinali come gli inibitori di pompa protonica che inibiscono la secrezione dell'acido gastrico aumentando il pH gastrico possono ridurre la solubilità di dabrafenib e ridurre la sua biodisponibilità. Non sono stati condotti studi clinici per valutare l'effetto del pH sulla farmacocinetica di dabrafenib. A causa del rischio teorico che agenti che aumentano il pH possano ridurre la biodisponibilità orale e l'esposizione a dabrafenib, questi medicinali che aumentano il pH gastrico devono, se possibile, essere evitati durante il trattamento con dabrafenib.

Effetti di dabrafenib su altri medicinali

Dabrafenib è un induttore di enzimi e aumenta la sintesi di enzimi metabolizzanti i farmaci inclusi CYP3A4, CYP2C e CYP2B6 e può aumentare la sintesi dei trasportatori. Questo determina la riduzione dei livelli plasmatici dei medicinali metabolizzati da questi enzimi, e può influenzare alcuni medicinali trasportati. La riduzione delle concentrazioni plasmatiche può portare a perdita o riduzione degli effetti clinici di questi medicinali. Vi è anche un rischio di aumento della formazione di metaboliti attivi di questi medicinali. Gli enzimi che possono essere indotti includono CYP3A nel fegato e nell'intestino, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, e UGT (enzimi coniuganti la glucuronide). La proteina di trasporto Pgp può essere anche indotta come gli altri trasportatori, ad esempio MRP-2, BCRP e OATP1B1/1B3.

In vitro, dabrafenib produce aumenti dose-dipendenti di CYP2B6 e CYP3A4. In uno studio clinico di interazione farmacologica, la C_{max} e la AUC di midazolam (un substrato di CYP3A4) per via orale si sono ridotte del 61 % e del 74 %, rispettivamente, con la somministrazione concomitante di dosi ripetute di dabrafenib utilizzando una formulazione con biodisponibilità più bassa della formulazione di dabrafenib.

La somministrazione di dabrafenib 150 mg due volte al giorno e warfarin ha determinato una riduzione della AUC di S- e R- warfarin e del 37 % e 33 % rispettivamente in confronto alla somministrazione di warfarin da solo. La C_{max} di S- e R-warfarin è aumentata del 18 % e del 19 %.

Sono attese interazioni con molti medicinali eliminati attraverso il metabolismo e per trasporto attivo. Se il loro effetto terapeutico è di grande importanza per il paziente e l'aggiustamento della dose non è così facilmente eseguibile sulla base del monitoraggio dell'efficacia o delle concentrazioni plasmatiche, questi medicinali devono essere evitati o usati con cautela. Il rischio di danno epatico dopo somministrazione di paracetamolo, si sospetta sia maggiore nei pazienti trattati in concomitanza con induttori enzimatici.

È atteso che il numero dei medicinali interessati sia elevato, sebbene l'entità dell'interazione possa variare. Gruppi di medicinali che possono essere interessati includono, ma non sono limitati a:

- Analgesici (ad esempio fentanyl, metadone)
- Antibiotici (ad esempio claritromicina, doxicillina)
- Agenti antitumorali (ad esempio cabazitaxel)
- Anticoagulanti (ad esempio acenocumarolo, warfarin, vedere paragrafo 4.4)
- Antiepilettici (ad esempio carbamazepina, fenitoina, primidone, acido valproico)

- Antipsicotici (ad esempio aloperidolo)
- Bloccanti i canali del calcio (ad esempio diltiazem, felodipina, nicardipina, nifedipina, verapamil)
- Glicosidi cardiaci (ad esempio digossina, vedere paragrafo 4.4)
- Corticosteroidi (ad esempio desametasone, metilprednisolone)
- Antivirali HIV (ad esempio amprenavir, atazanavir, darunavir, delavirdina, efavirenz, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, saquinavir, tipranavir)
- Contraccettivi ormonali (vedere paragrafo 4.6)
- Ipnotici (ad esempio diazepam, midazolam, zolpidem)
- Immunosoppressori (ad esempio ciclosporina, tacrolimus, sirolimus)
- Statine metabolizzate da CYP3A4 (ad esempio atorvastatina, simvastatina)

È probabile che l'insorgenza dell'induzione avvenga dopo 3 giorni di dosi ripetute di dabrafenib. Al momento dell'interruzione di dabrafenib, la compensazione dell'induzione è graduale, le concentrazioni di substrati sensibili di CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 e CYP2C19, UDP glucuronosil transferasi (UGT) e trasportatori possono aumentare ed i pazienti devono essere monitorati per la tossicità e può essere necessario aggiustare il dosaggio di questi agenti.

In vitro, dabrafenib è un inibitore basato sul meccanismo di CYP3A4. Pertanto, durante i primi giorni di trattamento, si può osservare l'inibizione transitoria di CYP3A4.

Effetti di dabrafenib sui sistemi di trasporto delle sostanze

Dabrafenib *in vitro* è un inibitore del polipeptide che trasporta l'anione organico umano (OATP) 1B1 (OATP1B1) e OATP1B3 e la rilevanza clinica non può essere esclusa. Pertanto si raccomanda cautela in caso di somministrazione concomitante di dabrafenib e substrati di OATP1B1 o OATP1B3, quali le statine.

Associazione con trametinib

La somministrazione concomitante di dosi ripetute di trametinib 2 mg una volta al giorno e dabrafenib 150 mg due volte al giorno ha comportato modifiche non clinicamente significative della C_{max} e dell'AUC di trametinib o dabrafenib con aumenti del 16 e 23%, rispettivamente, della C_{max} e dell'AUC di dabrafenib. È stata stimata una lieve diminuzione della biodisponibilità di trametinib, che corrisponde ad una diminuzione dell'AUC del 12%, quando trametinib viene somministrato in associazione con dabrafenib, un induttore del CYP3A4, utilizzando un'analisi farmacocinetica della popolazione.

Quando dabrafenib è usato in associazione con trametinib, si faccia riferimento alle linee guida sulle interazioni con altri medicinali presenti ai paragrafi 4.4 e 4.5 dei RCP di dabrafenib e trametinib.

Effetto del cibo su dabrafenib

I pazienti devono assumere dabrafenib in monoterapia o in associazione con trametinib almeno un'ora prima o due ore dopo un pasto a causa dell'effetto del cibo sull'assorbimento di dabrafenib (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

Gli studi di interazione sono stati condotti solo negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/Contracezione nelle donne

Le donne in età fertile devono utilizzare metodi contraccettivi efficaci durante la terapia e per 4 settimane dopo l'interruzione del trattamento con dabrafenib e 4 mesi dopo l'ultima dose di trametinib quando assunto in associazione con dabrafenib. Dabrafenib può ridurre l'efficacia dei contraccettivi ormonali e si deve utilizzare un metodo contraccettivo alternativo, come un metodo di barriera (vedere paragrafo 4.5).

Gravidanza

Non vi sono dati sull'utilizzo di dabrafenib in donne in gravidanza. Studi negli animali hanno mostrato tossicità riproduttiva e tossicità dello sviluppo embriofetale, inclusi effetti teratogeni (vedere paragrafo 5.3). Dabrafenib non deve essere somministrato a donne in gravidanza a meno che il potenziale beneficio per la madre superi il possibile rischio per il feto. Se la paziente inizia una gravidanza mentre sta assumendo dabrafenib, la paziente deve essere informata del rischio potenziale per il feto. Si prega fare riferimento al RCP di trametinib (vedere paragrafo 4.6) quando assunto in associazione con trametinib.

Allattamento

Non è noto se dabrafenib sia escreto nel latte materno. Poiché molti medicinali sono escreti nel latte materno, non si può escludere un rischio per il bambino allattato al seno. Si deve prendere la decisione se interrompere l'allattamento con latte materno o interrompere dabrafenib, tenendo conto del beneficio dell'allattamento per il bambino e del beneficio della terapia per la madre.

Fertilità

Non vi sono dati nell'uomo su dabrafenib in monoterapia o in associazione con trametinib. Dabrafenib può alterare la fertilità maschile e femminile, in quanto negli animali sono stati osservati effetti avversi negli organi riproduttivi del maschio e della femmina (vedere paragrafo 5.3). I pazienti maschi che assumono dabrafenib in monoterapia o in associazione con trametinib devono essere informati del potenziale rischio di alterazione della spermatogenesi, che può essere irreversibile.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Dabrafenib altera lievemente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Lo stato clinico del paziente e il profilo delle reazioni avverse di dabrafenib devono essere tenuti presenti quando si considera l'abilità del paziente a svolgere attività che richiedono capacità motorie, cognitive o di giudizio. I pazienti devono essere informati della possibilità che affaticamento e problemi agli occhi influenzino queste attività.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

La sicurezza di dabrafenib in monoterapia si basa sui dati della popolazione complessiva valutata per la sicurezza di cinque studi clinici che includevano 578 pazienti con melanoma non resecabile o metastatico positivo alla mutazione BRAF V600 trattati con dabrafenib 150 mg due volte al giorno. Le reazioni avverse (ADRs) più frequenti (incidenza $\geq 15\%$) che segnalate con dabrafenib sono state ipercheratosi, cefalea, piressia, artralgia, affaticamento, nausea, papilloma, alopecia, rash e vomito.

La sicurezza di dabrafenib in associazione con trametinib è stata valutata nella popolazione complessiva valutata per la sicurezza di 641 pazienti con melanoma non resecabile o metastatico positivo alla mutazione BRAF V600 e NSCLC in stadio avanzato positivo alla mutazione BRAF V600 trattati con dabrafenib 150 mg due volte al giorno e trametinib 2 mg una volta al giorno. Di questi pazienti, 559 sono stati trattati con l'associazione per il melanoma positivo alla mutazione BRAF V600 in due studi randomizzati di fase III, MEK115306 (COMBI-d) e MEK116513 (COMBI-v), e 82 sono stati trattati con l'associazione per il NSCLC positivo alla mutazione BRAF V600 in uno studio multicorte, non-randomizzato di fase II BR113928 (vedere paragrafo 5.1).

Le reazioni avverse più comuni (incidenza $\geq 20\%$) per trametinib in associazione con dabrafenib sono state ipertensione, nausea, diarrea, affaticamento, brividi, cefalea, vomito, artralgia, ipertensione, rash e tosse.

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse che sono state riportate sono elencate di seguito in base alla classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA ed in base alla frequenza. La seguente convenzione è stata utilizzata per la classificazione della frequenza:

Molto comune	$\geq 1/10$
Comune	da $\geq 1/100$ a $< 1/10$
Non comune	da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$
Raro	da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$
Non nota	(non può essere stimata dai dati disponibili)

Tabella 3 Reazioni avverse riportate nella popolazione complessiva valutata per la sicurezza di dabrafenib in monoterapia (n = 578)

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza (tutti i gradi)	Reazioni avverse
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)	Molto comune	Papilloma
	Comune	Carcinoma cutaneo a cellule squamose
		Cheratosi seborroica
		Acrochordon (fibromi penduli)
		Carcinoma a cellule basali
Non comune	Nuovo melanoma primitivo	
Disturbi del sistema immunitario	Non comune	Ipersensibilità
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Molto comune	Riduzione dell'appetito
	Comune	Ipofosfatemia
		Iperglicemia
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	Cefalea
Patologie dell'occhio	Non comune	Uveite
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Molto comune	Tosse
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Nausea
		Vomito
		Diarrea
	Comune	Stipsi
	Non comune	Pancreatite

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Molto comune	Ipercheratosi
		Alopecia
		Rash
		Sindrome da eritrodisestesia palmo-plantare
	Comune	Cute secca
		Prurito
		Cheratosi attinica
		Lesioni della cute
		Eritema
	Non comune	Reazione di fotosensibilità
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Molto comune	Pannicolite
		Artralgia
		Mialgia
Patologie renali e urinarie	Non comune	Dolore alle estremità
		Insufficienza renale, insufficienza renale acuta
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	Nefrite
		Piressia
		Affaticamento
		Brividi
	Comune	Astenia
		Sindrome simil-influenzale

Tabella 4 Reazioni avverse riportate nella popolazione complessiva valutata per la sicurezza di dabrafenib in associazione con trametinib (n=641)

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza (tutti i gradi)	Reazioni avverse
Infezioni ed infestazioni	Molto comune	Infezione del tratto urinario
		Nasofaringite
	Comune	Cellulite
		Follicolite
		Paronichia
Neoplasie benigne, maligne e non specifiche (inclusi polipi e cisti)	Comune	Eruzione pustolare
		Carcinoma cutaneo a cellule squamose ^a
		Papilloma ^b
	Non comune	Keratosi seborroica
		Nuovo melanoma primitivo
		Acrochordon (fibromi penduli)
Patologie del sistema emolinfopoietico	Molto comune	Neutropenia
	Comune	Anemia
		Trombocitopenia
		Leucopenia
Disturbi del sistema immunitario	Non comune	Ipersensibilità ^c
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Molto comune	Diminuzione dell'appetito
	Comune	Disidratazione
		Iponatremia
		Ipofosfatemia
		Iperglicemia
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	Cefalea
		Capogiri

Patologie dell'occhio	Comune	Visione offuscata
		Compromissione della vista
	Non comune	Corioretinopatia
		Uveite
		Distacco della retina
Edema periorbitale		
Patologie cardiache	Comune	Riduzione della frazione di eiezione
	Non comune	Bradocardia
	Non nota	Miocardite
Patologie vascolari	Molto comune	Ipertensione
		Emorragia ^d
	Comune	Ipotensione
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Molto comune	Tosse
		Dispnea
	Comune	Polmonite
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Dolore addominale
		Stipsi
		Diarrea
		Nausea
		Vomito
	Comune	Bocca secca
		Stomatite
	Non comune	Pancreatite
		Perforazione gastrointestinale
Colite		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Molto comune	Cute secca
		Prurito
		Rash
		Eritema
	Comune	Dermatite acneiforme
		Cheratosi attinica
		Sudorazioni notturne
		Ipercheratosi
		Alopecia
		Sindrome da eritrodisestesia palmo-plantare
		Lesioni della cute
		Iperidrosi
		Pannicolite
		Fissurazioni della cute
		Reazione di fotosensibilità

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Molto comune	Artralgia
		Mialgia
		Dolore alle estremità
		Spasmi muscolari
Patologie del sistema renale ed urinario	Comune	Insufficienza renale
	Non comune	Nefrite
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	Affaticamento
		Brividi
		Astenia
		Edema periferico
	Comune	Piressia
		Infiammazione delle mucose
Malattia simil-influenzale		
Esami diagnostici	Molto comune	Aumento dell'alanina aminotransferasi
		Aumento dell'aspartato aminotransferasi
	Comune	Aumento della fosfatasi alcalina ematica
		Aumento della gamma glutamiltransferasi
		Aumento della creatinfosfochinasi ematica
^a cu SCC: SCC, SCC della pelle, SCC <i>in situ</i> (malattia di Bowen) e cheratoacantoma ^b Papilloma, papilloma cutaneo ^c Include ipersensibilità al medicinale ^d Sanguinamento da vari siti, tra cui emorragie intracraniche e sanguinamenti fatali		

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Carcinoma cutaneo a cellule squamose

Per dabrafenib in monoterapia nello studio MEK115306, casi di carcinoma cutaneo a cellule squamose (che includono quelli classificati come cheratoacantoma o cheratoacantoma sottotipo misto) si sono verificati nel 10 % dei pazienti e approssimativamente il 70% degli eventi si erano verificati entro le prime 12 settimane di trattamento con un tempo mediano all'insorgenza di 8 settimane. Nella popolazione complessiva valutata per la sicurezza per dabrafenib in associazione con trametinib, il 2% dei pazienti ha sviluppato cuCSS e gli eventi si verificavano più tardi rispetto al dabrafenib in monoterapia con un tempo mediano di insorgenza di 31 settimane. Tutti i pazienti in trattamento con dabrafenib in monoterapia o in associazione con trametinib che hanno sviluppato cuSCC hanno continuato il trattamento senza modificare la dose.

Nuovo melanoma primitivo

Negli studi clinici sul melanoma con dabrafenib in monoterapia ed in associazione con trametinib sono stati riportati nuovi melanomi primitivi. I casi sono stati trattati con l'escissione e non hanno richiesto modifiche del trattamento (vedere paragrafo 4.4). Non sono stati riportati nuovi melanomi primitivi nello studio di fase II NSCLC (BRF113928).

Tumori maligni non-cutanei

L'attivazione del segnale MAP chinasi nelle cellule BRAF *wild type* che sono esposte agli inibitori del BRAF può portare ad un aumento del rischio di tumori maligni non-cutanei, inclusi quelli con mutazioni RAS (vedere paragrafo 4.4). Sono stati riportati tumori maligni non-cutanei nell'1% (6/58) dei pazienti nella popolazione complessiva valutata per la sicurezza trattata con dabrafenib in monoterapia, e nell'1% (7/641) dei pazienti nella popolazione complessiva valutata per la sicurezza trattata con dabrafenib in associazione con trametinib. Casi di tumori maligni con mutazioni RAS sono stati osservati con dabrafenib in monoterapia ed in associazione con trametinib. I pazienti devono essere monitorati come clinicamente indicato.

Emorragia

Eventi emorragici, inclusi eventi emorragici maggiori ed emorragie fatali, si sono verificati in pazienti che assumevano dabrafenib in associazione con trametinib. Si prega di fare riferimento al RCP di trametinib.

Riduzione del LVEF/disfunzione ventricolare sinistra

Una riduzione del LVEF è stata riportata nell'8 % (54/641) dei pazienti nella popolazione complessiva valutata per la sicurezza trattata con dabrafenib in associazione con trametinib. La maggior parte degli eventi è risultata asintomatica e reversibile. I pazienti con LVEF inferiore al limite più basso dello standard normale non sono stati inclusi negli studi clinici con dabrafenib. Dabrafenib in associazione con trametinib deve essere usato con cautela nei pazienti con condizioni che potrebbero compromettere la funzione ventricolare sinistra. Si prega di fare riferimento al RCP di trametinib.

Piressia

Negli studi clinici con dabrafenib in monoterapia ed in associazione con trametinib è stata riportata febbre; l'incidenza e la severità della piressia sono aumentate con la terapia in associazione (vedere paragrafo 4.4). Per i pazienti in trattamento con dabrafenib in associazione con trametinib che sviluppavano piressia, approssimativamente la metà dei primi episodi di piressia avveniva nel primo mese di trattamento e approssimativamente un terzo dei pazienti manifestava 3 o più eventi. Nell'1% dei pazienti che ricevevano dabrafenib in monoterapia nella popolazione complessiva valutata per la sicurezza, sono stati identificati eventi febbrili non infettivi severi quali febbre accompagnata da brividi severi, disidratazione, ipotensione e/o insufficienza renale acuta o di origine pre-renale in soggetti con funzionalità renale normale al basale. L'insorgenza di questi eventi febbrili non infettivi severi si è tipicamente verificata entro il primo mese di trattamento. I pazienti con episodi febbrili non infettivi severi hanno risposto bene ad un'interruzione e/o riduzione della dose e a cure di supporto (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Eventi epatici

In studi clinici con dabrafenib in associazione con trametinib sono stati riportati eventi avversi epatici. Si prega di fare riferimento al RCP di trametinib.

Ipertensione

Aumenti della pressione del sangue sono stati riportati in associazione con dabrafenib in associazione con trametinib, nei pazienti con o senza ipertensione pre-esistente. La pressione del sangue deve essere misurata al basale e monitorata durante il trattamento, con controllo dell'ipertensione mediante terapia standard come appropriato.

Artralgia

Artralgia è stata riportata molto comunemente nella popolazione complessiva valutata per la sicurezza di dabrafenib in monoterapia (25%) e di dabrafenib in associazione con trametinib (26%) sebbene fosse per la maggior parte di severità di Grado 1 e 2, presentandosi non comunemente di severità di Grado 3 (< 1 %) e non è stato riportato nessun caso di Grado 4.

Ipofosfatemia

Ipofosfatemia è stata riportata comunemente nella popolazione complessiva valutata per la sicurezza di dabrafenib in monoterapia (7 %) e di dabrafenib in associazione con trametinib (4%). Si deve notare che circa la metà di questi casi con dabrafenib in monoterapia (4 %) e 1% con dabrafenib in associazione con trametinib sono stati di severità di Grado 3.

Pancreatite

Pancreatite è stata riportata in trattamento con dabrafenib in monoterapia ed in associazione con trametinib. Un dolore addominale inspiegabile deve essere immediatamente valutato, includendo la misurazione di amilasi e lipasi sieriche. I pazienti devono essere attentamente monitorati quando iniziano nuovamente dabrafenib dopo un episodio di pancreatite (vedere paragrafo 4.4).

Insufficienza renale

Insufficienza renale, dovuta ad azotemia pre-renale associata a piressia o a nefrite granulomatosa, si è verificata con frequenza non comune; tuttavia dabrafenib non è stato studiato in pazienti con insufficienza renale (definita come creatinina >1,5 volte l'ULN), pertanto deve essere usata cautela in questa condizione (vedere paragrafo 4.4).

Popolazioni speciali

Anziani

Del numero totale di pazienti nella popolazione complessiva valutata per la sicurezza di dabrafenib in monoterapia (n = 578), il 22 % era di età pari o superiore a 65 anni, ed il 6 % era di età pari o superiore a 75 anni. Rispetto ai soggetti più giovani (< 65), un maggior numero di soggetti di età ≥ 65 anni ha avuto reazioni avverse che hanno portato a riduzioni del farmaco in studio (22 % versus 12 %) o ad interruzioni (39 % versus 27 %). Inoltre, i pazienti anziani hanno presentato più reazioni avverse severe in confronto ai pazienti più giovani (41 % versus 22 %). Nessuna differenza complessiva nell'efficacia è stata osservata tra questi soggetti e i soggetti più giovani.

Nella popolazione complessiva valutata per la sicurezza di dabrafenib in associazione con trametinib (n = 641), 180 pazienti (28%) erano di età ≥ 65 anni, 50 pazienti (8%) erano di età ≥75 anni. La percentuale di pazienti che ha manifestato eventi avversi è risultata simile nei soggetti di età < 65 anni ed in quelli di età ≥ 65 anni in tutti gli studi. I pazienti di età ≥ 65 anni avevano una probabilità maggiore di manifestare effetti indesiderati severi ed effetti indesiderati che hanno portato alla sospensione permanente del medicinale, alla riduzione della dose ed all'interruzione del trattamento rispetto a quelli di età < 65 anni.

4.9 Sovradosaggio

Non vi è uno specifico trattamento per un sovradosaggio di dabrafenib. Se si verifica un sovradosaggio, il paziente deve essere trattato con una terapia di supporto con un appropriato monitoraggio secondo necessità.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Agenti antineoplastici, inibitore delle protein-chinasi, codice ATC: L01XE23

Meccanismo d'azione

Dabrafenib è un inibitore delle RAF chinasi. Le mutazioni oncogene di BRAF portano ad una attivazione costitutiva della via RAS/RAF/MEK/ERK. Le mutazioni BRAF sono state identificate ad alta frequenza in specifici tumori, incluso il 50% circa dei melanomi. La mutazione BRAF più comunemente osservata è la V600E, che rappresenta il 90% circa delle mutazioni BRAF che sono state osservate nel melanoma.

I dati preclinici generati dai test biochimici hanno dimostrato che dabrafenib inibisce le BRAF chinasi attivando le mutazioni del codone 600 (Tabella 5).

Tabella 5 Attività inibitoria delle chinasi di dabrafenib contro RAF chinasi

Chinasi	Concentrazione inibente 50 (nM)
BRAF V600E	0,65
BRAF V600K	0,50
BRAF V600D	1,8
BRAF WT	3,2
CRAF WT	5,0

Dabrafenib ha dimostrato la soppressione di un biomarcatore farmacodinamico a valle (ERK fosforilato) e l'inibizione della crescita cellulare di linee cellulari di melanoma con la mutazione BRAF V600, *in vitro* ed in modelli animali.

In soggetti con melanoma positivo per mutazione BRAF V600, la somministrazione di dabrafenib ha determinato l'inibizione a livello tumorale di ERK fosforilato rispetto al basale.

Associazione con trametinib

Trametinib è un inibitore allosterico, reversibile, altamente selettivo dell'attivazione e dell'attività chinasi della chinasi 1 regolata dal segnale extracellulare attivata da mitogeno (MEK1) e di MEK2. Le proteine MEK sono componenti della via delle chinasi regolata dal segnale extracellulare (ERK). Pertanto, trametinib e dabrafenib inibiscono due chinasi in questa via, MEK e RAF, e quindi l'associazione fornisce inibizione simultanea della via. L'associazione di dabrafenib e trametinib ha mostrato attività anti-tumorale nelle linee cellulari *in vitro* di melanomi positivi alla mutazione BRAF V600 e ritarda la comparsa di resistenza *in vivo* in xenotrapianti di melanomi positivi alla mutazione BRAF V600.

Determinazione dello stato della mutazione BRAF

Prima di assumere dabrafenib o l'associazione con trametinib, i pazienti devono aver avuto confermato da un test validato lo stato tumorale positivo per la mutazione BRAF V600. Negli studi clinici di Fase II e III, lo screening per l'eleggibilità ha richiesto una determinazione centralizzata per la mutazione BRAF V600 che ha utilizzato un test per la mutazione BRAF condotto sui più recenti campioni di tessuto tumorale disponibili. Il tumore primitivo o il tumore da una sede metastatica è stato testato con un saggio *investigational use only assay* (IUO). IUO è un test allele specifico mediante reazione a catena della polimerasi (PCR) condotto su DNA estratto da tessuto tumorale fissato con formalina e impregnato di paraffina (*formalin-fixed paraffin-embedded* - FFPE). Il test è stato disegnato in modo specifico per differenziare la mutazione V600E e la mutazione V600K. Solo soggetti con tumori positivi per la mutazione BRAF V600E o V600K erano eleggibili per la partecipazione agli studi clinici.

Successivamente, tutti i campioni dei pazienti sono stati ri-testati utilizzando il test validato bioMerieux (bMx) THxID BRAF che ha un marchio CE. Il test bMx THxID BRAF è un PCR allele-specifico condotto su DNA estratto da tessuto tumorale FFPE. Il test è stato disegnato per rilevare le mutazioni BRAF V600E e V600K con alta sensibilità (sequenza V600E e V600K fino al 5% in un background di sequenza *wild-type* usando DNA estratto da tessuto FFPE). Studi non clinici e clinici con analisi retrospettiva di sequenziamento bidirezionale Sanger hanno mostrato che il test rileva anche le mutazioni meno comuni BRAF V600D e V600E/K601E con minore sensibilità. La specificità del test è stata del 94 % nei campioni degli studi non clinici e clinici (n=876) che avevano mutazione positiva al test THxID BRAF e successivamente erano stati sequenziati utilizzando il metodo di riferimento.

Efficacia clinica e sicurezza

Melanoma

- *Dabrafenib in associazione con trametinib*

Pazienti naïve al trattamento

L'efficacia e la sicurezza della dose raccomandata di trametinib (2 mg una volta al giorno) in associazione con dabrafenib (150 mg due volte al giorno) per il trattamento di pazienti adulti con melanoma non resecabile o metastatico con una mutazione BRAF V600 sono state valutate in due studi di Fase III ed uno studio di supporto di Fase I/II.

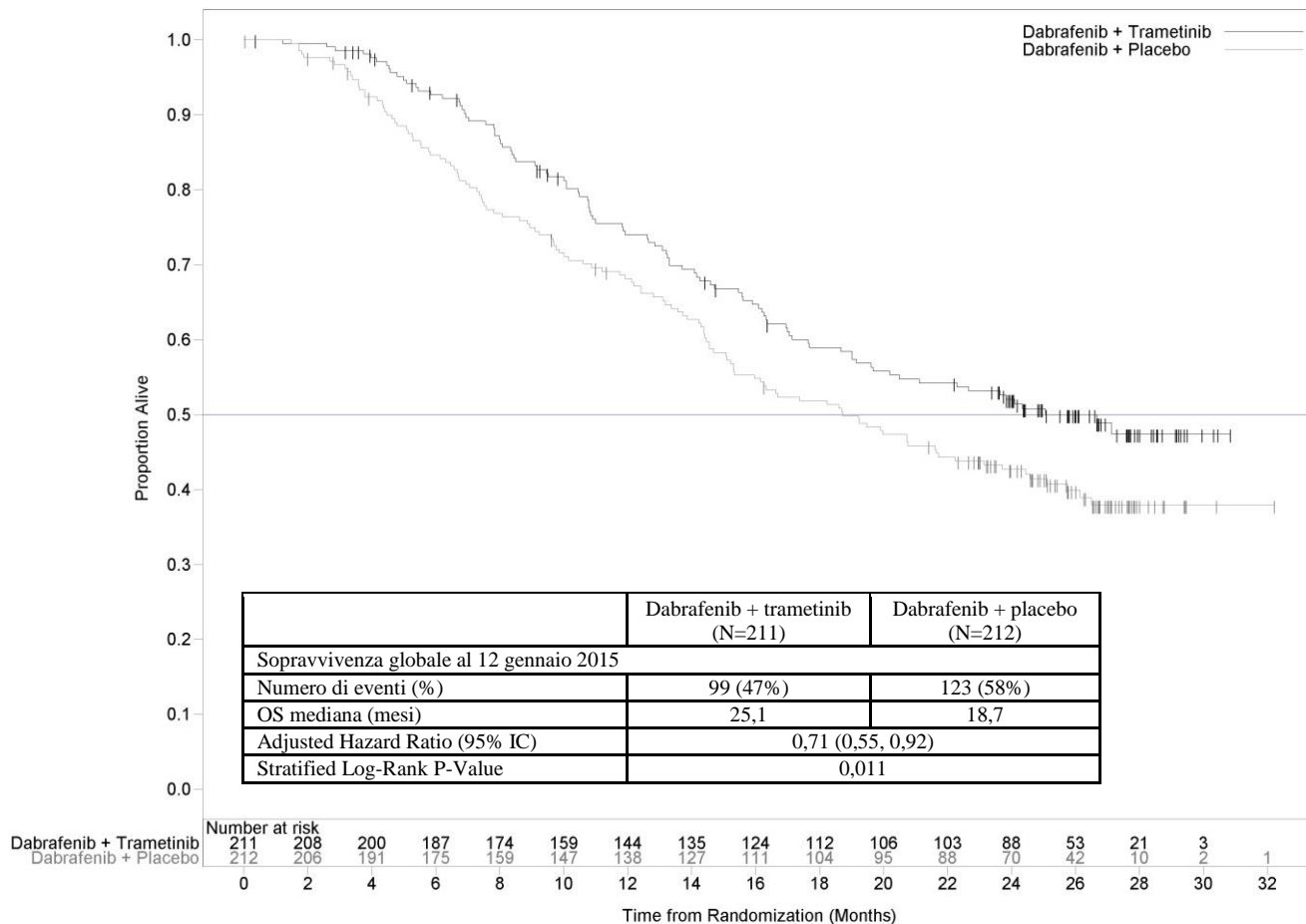
MEK115306 (COMBI-d):

MEK115306 è uno studio di Fase III, randomizzato, in doppio cieco che confronta l'associazione di dabrafenib e trametinib con dabrafenib e placebo nella terapia di prima linea per i soggetti con melanoma cutaneo non resecabile (Stadio IIC) o metastatico (Stadio IV) positivo alla mutazione BRAF V600E/K. L'endpoint primario dello studio era la sopravvivenza libera da progressione (PFS), con un endpoint secondario chiave di sopravvivenza globale (OS). I soggetti sono stati stratificati per livelli di lattato deidrogenasi (LDH) (> il limite superiore del valore normale (ULN) versus \leq ULN) e mutazione BRAF (V600E versus V600K).

Un totale di 423 soggetti sono stati randomizzati 1: 1 all'associazione (N=211) o a dabrafenib (N=212). La maggior parte dei soggetti erano caucasici (> 99%) e maschi (53%), con un'età mediana di 56 anni (il 28% era di età \geq 65 anni). La maggior parte dei soggetti presentavano una malattia allo stadio IVM1c (67%). La maggior parte dei soggetti avevano LDH \leq ULN (65%), Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status pari a 0 (72%), e malattia viscerale (73%) al basale. La maggior parte dei soggetti aveva una mutazione BRAF V600E (85%). I soggetti con metastasi cerebrali non sono stati inclusi nello studio.

L'analisi finale della OS (12 gennaio 2015) ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo della OS per l'associazione rispetto a dabrafenib in monoterapia (Figura 1). Le stime di OS a 1 anno (74%) e a 2 anni (51%) per il braccio di associazione sono state superiori a quelle per dabrafenib in monoterapia (68% e 42% rispettivamente).

Figura 1 Curve di Kaplan-Meier sulla sopravvivenza globale per lo studio MEK115306 (popolazione ITT)



Miglioramenti statisticamente significativi sono stati osservati per l'endpoint primario di PFS e l'endpoint secondario di tasso di risposta globale (ORR). È stata inoltre osservata una durata di risposta superiore (DoR) (Tabella 6).

Tabella 6 Risultati di efficacia per lo studio MEK115306 (COMBI-d)

Endpoint	Dabrafenib + Trametinib (N=211)	Dabrafenib + Placebo (N=212)	Dabrafenib + Trametinib (N=211)	Dabrafenib + Placebo (N=212)
Data di cut-off dei dati	26 Agosto 2013		12 Gennaio 2015	
PFS^a				
Progressione della malattia o morte, n (%)	102 (48)	109 (51)	139 (66)	162 (76)
PFS mediano (mesi) (95 % IC)	9,3 (7,7, 11,1)	8,8 (5,9, 10,9)	11,0 (8,0, 13,9)	8,8 (5,9, 9,3)
Hazard Ratio (95 % CI)	0,75 (0,57, 0,99)		0,67 (0,53, 0,84)	
P value	0,035		<0,001	
ORR^b (95 % CI)	67 (59,9, 73,0)	51 (44,5, 58,4)	69 (61,8,74,8)	53 (46,3, 60,2)
Differenza ORR (95 % IC)	15 ^c (5,9, 24,5)		15 ^c (6,0, 24,5)	
P value	0,0015		0,0014	
DoR^c mediana (Mesi) (95% IC)	9,2 ^d (7,4, NR)	10,2 ^d (7,5, NR)	12,9 (9,4, 19,5)	10,6 (9,1, 13,8)
a – Periodo libero da progressione (valutato dallo sperimentatore) b – Tasso di risposta globale = Risposta completa + Risposta parziale c – Durata della risposta d – Al momento della data cut off, la maggior parte ($\geq 59\%$) delle risposte valutate dallo sperimentatore erano ancora in corso e – Differenza del tasso di risposta globale calcolata in base all'ORR risultante non arrotondato NR = Non raggiunto				

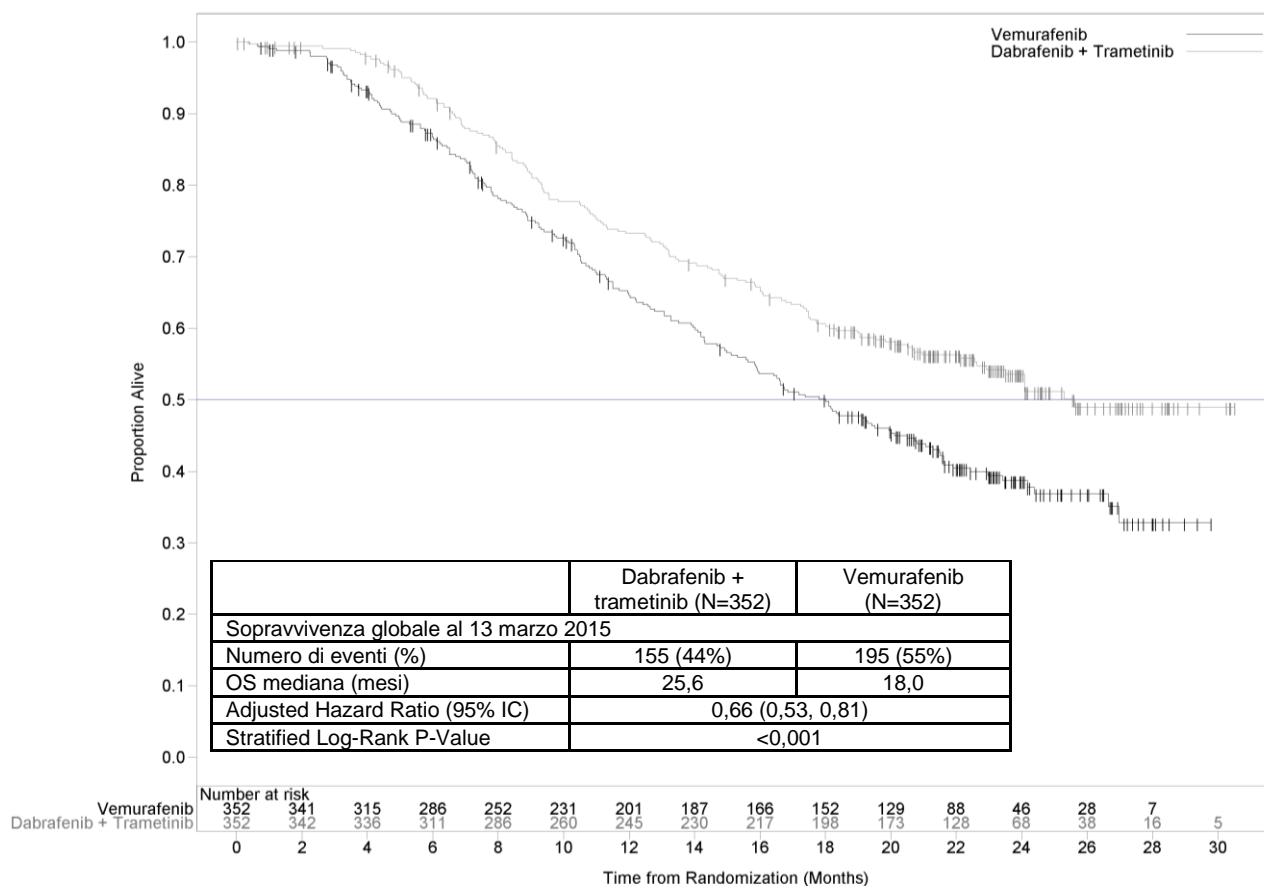
MEK116513 (COMBI-v):

Lo studio MEK116513 era uno studio a 2 bracci, randomizzato, in aperto, di Fase III che ha confrontato la terapia di associazione di dabrafenib e trametinib con vemurafenib in monoterapia per melanoma metastatico positivo alla mutazione BRAF V600. L'endpoint primario dello studio era OS, con un endpoint secondario chiave di PFS. I soggetti sono stati stratificati per il livello di lattato deidrogenasi (LDH) ($>$ il limite superiore della norma (ULN) versus \leq ULN) e per la mutazione BRAF (V600E versus V600K).

Un totale di 704 soggetti sono stati randomizzati 1: 1 o all'associazione o a vemurafenib. La maggior parte dei soggetti erano caucasici ($> 96\%$) e maschi (55%), con un'età mediana di 55 anni (il 24% era di età ≥ 65 anni). La maggior parte dei soggetti presentava la malattia allo stadio IV M1c (61% nel complesso). La maggior parte dei soggetti avevano LDH \leq ULN (67%), ECOG performance status pari a 0 (70%), e malattia viscerale (78%) al basale. Nel complesso, il 54% dei soggetti aveva < 3 siti di malattia al basale. La maggior parte dei soggetti aveva melanoma positivo alla mutazione BRAF V600E (89%). I soggetti con metastasi cerebrali non sono stati inclusi nello studio.

L'analisi di OS aggiornata (13 marzo 2015) ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo della OS per l'associazione rispetto a vemurafenib in monoterapia (Figura 2). La stima di OS a 12 mesi è stata del 72% per la terapia di associazione e del 65% per vemurafenib.

Figura 2 Curve di Kaplan-Meier dell'analisi di OS aggiornata per lo studio MEK116513



Miglioramenti statisticamente significativi sono stati osservati per l'endpoint secondario di PFS e ORR. È stata inoltre osservata una DoR superiore (Tabella 7).

Tabella 7 Risultati di efficacia per lo Studio MEK116513 (COMBI-v)

Endpoint	Dabrafenib + Trametinib (N=352)	Vemurafenib (N=352)
PFS		
Progressione della malattia o decesso, n (%)	166 (47)	217 (62)
PFS mediano (mesi) (95 % IC)	11,4 (9,9, 14,9)	7,3 (5,8, 7,8)
Hazard Ratio (95 % CI)	0,56 (0,46, 0,69)	
P value	<0,001	
ORR^b (95 % IC)	226 (64) (59,1, 69,4)	180 (51) (46,1, 56,8)
Differenza ORR (95 % IC)	13 (5,7, 20,2)	
P value	0,0005	
DoR (mesi)		
Mediana (95 % IC)	13,8 (11,0, NR)	7,5 (7,3, 9,3)

Terapia precedente con inibitori di BRAF

Ci sono dati limitati nei pazienti che assumevano l'associazione di dabrafenib con trametinib in progressione di malattia ad un precedente inibitore di BRAF.

La parte B dello studio BRF113220 includeva una coorte di 26 pazienti che avevano avuto una progressione ad un inibitore di BRAF. L'associazione di trametinib 2 mg una volta al giorno e dabrafenib 150 mg due volte al giorno ha dimostrato un'attività clinica limitata nei pazienti che avevano avuto una progressione ad un inibitore di BRAF. Il tasso di risposta confermata valutato dallo sperimentatore è stato del 15% (95% IC: 4,4, 34,9) e la PFS mediana è stata di 3,6 mesi (95% CI: 1,9, 5,2). Risultati analoghi sono stati osservati nei 45 pazienti che sono passati dalla monoterapia con dabrafenib all'associazione di trametinib 2 mg una volta al giorno e dabrafenib 150 mg due volte al giorno nella parte C di questo studio. In questi pazienti è stato osservato un tasso di risposta confermata del 13% (95% CI: 5,0, 27,0) con una PFS mediana di 3,6 mesi (95% CI: 2, 4).

- *Dabrafenib in monoterapia*

L'efficacia di dabrafenib nel trattamento di pazienti adulti con melanoma inoperabile o metastatico positivo per la mutazione BRAF V600 è stata valutata in 3 studi (BRF113683 [BREAK-3], BRF113929 [BREAK-MB], e BRF113710 [BREAK-2]) che includevano pazienti con mutazioni BRAF V600E e/o V600K.

In questi studi clinici erano inclusi in totale 402 soggetti con mutazione BRAF V600E e 49 soggetti con mutazione BRAF V600K. I pazienti con melanoma con mutazioni BRAF diverse da V600E sono stati esclusi dallo studio confirmatorio e rispetto ai pazienti con mutazione V600K negli studi a braccio singolo l'attività appariva inferiore a quella nei tumori con mutazione V600E.

Nessun dato è disponibile nei pazienti con melanoma che presenta mutazioni BRAF V600 diverse da V600E e V600K. L'efficacia di dabrafenib nei soggetti trattati in precedenza con un inibitore delle protein chinasi non è stata studiata.

Pazienti non trattati in precedenza (risultati dello studio di Fase III [BREAK-3])

L'efficacia e la sicurezza di dabrafenib sono state valutate in uno studio di Fase III, randomizzato, in aperto [BREAK 3] che confrontava dabrafenib a dacarbazina (DTIC) in pazienti non precedentemente trattati con melanoma avanzato (inoperabile Stadio III) o metastatico (Stadio IV) positivi per la mutazione BRAF V600E. I pazienti con melanoma con mutazioni BRAF diverse da V600E erano esclusi.

L'obiettivo primario dello studio era la valutazione dell'efficacia di dabrafenib in confronto a DTIC rispetto alla PFS in base alla valutazione dello sperimentatore. Ai pazienti del braccio DTIC era consentito passare a dabrafenib dopo progressione di malattia confermata da una valutazione radiologica indipendente. Le caratteristiche al basale erano bilanciate tra i due gruppi di trattamento. Il 60% dei pazienti erano maschi ed il 99,6 % erano caucasici; l'età mediana era di 52 anni, con il 21 % dei pazienti di età \geq 65 anni, il 98,4 % aveva status ECOG di 0 o 1, ed il 97 % dei pazienti aveva malattia metastatica.

Alla data dell'analisi pre-specificata, data limite 19 Dicembre 2011, è stato raggiunto un miglioramento significativo dell'endpoint primario PFS (HR = 0,30; 95 % CI 0,18; 0,51; $p < 0,0001$). I risultati di efficacia dell'analisi primaria e di una analisi post-hoc con un follow up a 6-mesi sono riassunti nella Tabella 8. I dati di OS di una ulteriore analisi post-hoc basata sulla data limite del 18 Dicembre 2012 sono riportati nella Figura 3.

Tabella 8 Efficacia nei pazienti non trattati in precedenza (Studio BREAK-3, 25 Giugno 2012)

	Dati al 19 Dicembre 2011		Dati al 25 Giugno 2012	
	Dabrafenib N=187	DTIC N=63	Dabrafenib N=187	DTIC N=63
Sopravvivenza libera da progressione				
Mediana, mesi (95 % IC) HR (95 % IC)	5,1 (4,9; 6,9)	2,7 (1,5; 3,2)	6,9 (5,2; 9,0)	2,7 (1,5; 3,2)
	0,30 (0,18; 0,51) P < 0,0001		0,37 (0,24; 0,58) P < 0,0001	
Risposta globale^a				
% (95 % IC)	53 (45,5; 60,3)	19 (10,2; 30,9)	59 (51,4; 66,0)	24 (14; 36,2)
Durata della risposta				
Mediana, mesi (95 % IC)	N=99 5,6 (4,8; NR)	N=12 NR (5,0; NR)	N=110 8,0 (6,6; 11,5)	N=15 7,6 (5,0; 9,7)
Abbreviazioni: IC: intervallo di confidenza; DTIC: dacarbazina; HR: hazard ratio; NR: non raggiunto a Definita come risposta confermata completa + parziale.				

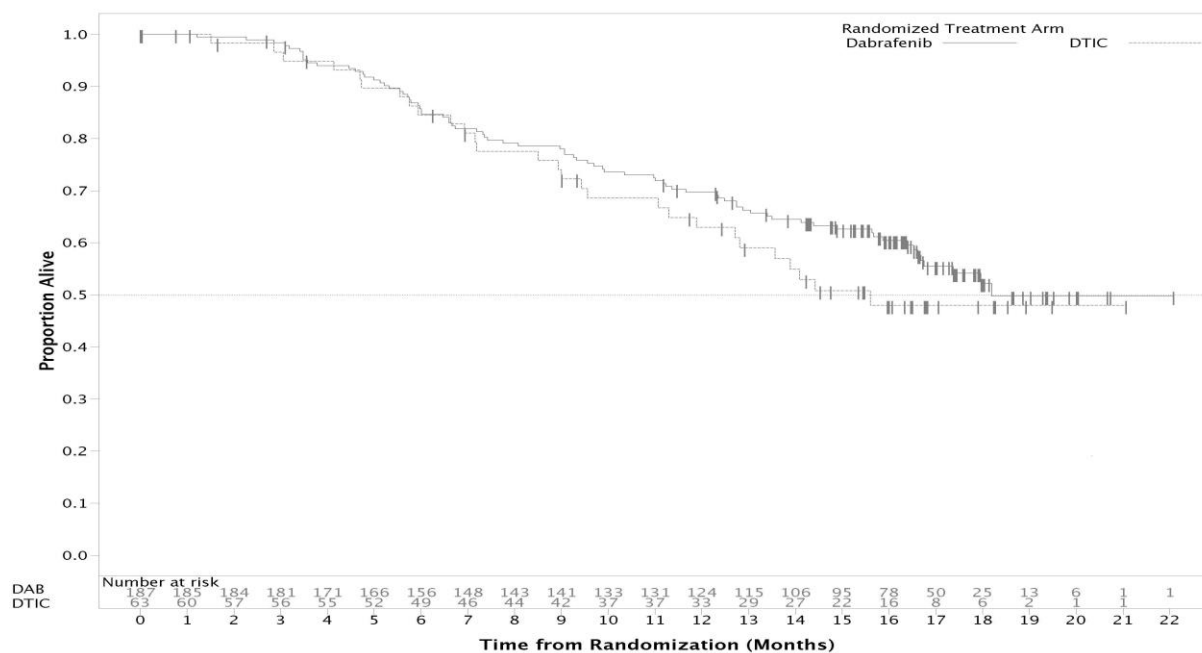
Alla data di cut-off del 25 Giugno 2012, 35 soggetti (55,6 %) dei 63 randomizzati a DTIC erano passati a dabrafenib ed il 63 % dei soggetti randomizzati a dabrafenib ed il 79 % dei soggetti randomizzati a DTIC erano progrediti o deceduti. La PFS mediana dopo cross-over è stata di 4,4 mesi.

Tabella 9 Dati di sopravvivenza dell'analisi primaria e dell'analisi post-hoc

Data di cut-off	Trattamento	Numero di decessi (%)	Hazard Ratio (95% IC)
19 Dicembre 2011	DTIC	9 (14%)	0,61 (0,25; 1,48) ^(a)
	Dabrafenib	21 (11%)	
25 Giugno 2012	DTIC	21 (33%)	0,75 (0,44; 1,29) ^(a)
	Dabrafenib	55 (29%)	
18 Dicembre 2012	DTIC	28 (44%)	0,76 (0,48; 1,21) ^(a)
	Dabrafenib	78 (42%)	
^(a) I pazienti non erano stati censorizzati al tempo del cross-over			

I dati di OS di un'ulteriore analisi post-hoc sulla base della data limite del 18 Dicembre 2012 hanno dimostrato una percentuale di OS a 12 mesi del 63 % e del 70 %, rispettivamente per i trattamenti DTIC e dabrafenib.

Figura 3 Curva di Kaplan-Meier di sopravvivenza globale (BREAK-3) (18 Dicembre 2012)



Pazienti con metastasi cerebrali (risultati dello studio di Fase II [BREAK-MB])

BREAK-MB è uno studio di Fase II, multicentrico, in aperto, a due coorti, disegnato per valutare la risposta intracranica di dabrafenib nei soggetti con conferma istologica (Stadio IV) di melanoma con metastasi cerebrali positivo per la mutazione BRAF (V600E o V600K). I soggetti erano arruolati nella Coorte A (soggetti che non avevano ricevuto nessuna precedente terapia locale per le metastasi cerebrali) o nella Coorte B (soggetti che avevano ricevuto una precedente terapia locale per le metastasi cerebrali).

L'endpoint primario dello studio era la percentuale della risposta complessiva intracranica (OIRR) nella popolazione dei pazienti V600E, secondo la valutazione degli sperimentatori. I risultati della OIRR confermata ed altri risultati di efficacia secondo la valutazione dello sperimentatore sono presentati nella Tabella 10.

Tabella 10 Dati di efficacia nei pazienti con metastasi cerebrali (studio BREAK-MB)

Popolazione di tutti i soggetti trattati				
BRAF V600E (Primario)		BRAF V600K		
Coorte A N=74	Coorte B N=65	Coorte A N=15	Coorte B N=18	
Percentuale di risposta intracranica complessiva, % (95 % IC)^a				
39% (28,0; 51,2) P < 0,001 ^b	31% (19,9; 43,4) P < 0,001 ^b	7% (0,2; 31,9)	22% (6,4; 47,6)	
Durata della risposta intracranica, mediana, mesi (95% IC)				
N=29 4,6 (2,8; NR)	N=20 6,5 (4,6; 6,5)	N=1 2,9 (NR, NR)	N=4 3,8 (NR, NR)	
Risposta globale, % (95% CI)^a				
38% (26,8; 49,9)	31% (19,9; 43,4)	0 (0; 21,8)	28% (9,7; 53,5)	
Durata della risposta, mediana, mesi (95% IC)				
N=28 5,1 (3,7; NR)	N=20 4,6 (4,6; 6,5)	NA	N=5 3,1 (2,8; NR)	
Sopravvivenza libera da progressione, mediana, mesi (95% IC)				
3,7 (3,6; 5,0)	3,8 (3,6; 5,5)	1,9 (0,7; 3,7)	3,6 (1,8; 5,2)	
Sopravvivenza globale, mediana, mesi (95% IC)				
Mediana, mesi	7,6 (5,9; NR)	7,2 (5,9; NR)	3,7 (1,6; 5,2)	5,0 (3,5; NR)
Abbreviazioni: IC: intervallo di confidenza; NR: non raggiunto; NA: non pertinente				
a – Risposta confermata.				
b – Questo studio è stato disegnato per supportare o rigettare l’ipotesi nulla di OIRR ≤10% (sulla base dei risultati storici) in favore di una ipotesi alternativa di OIRR ≥ 30% in soggetti positivi per la mutazione BRAF V600E.				

Pazienti che non erano stati trattati in precedenza o che avevano fallito almeno una precedente terapia sistemica (risultati della Fase II [BREAK-2])

BRF113710 (BREAK-2) è uno studio multicentrico, a braccio singolo, che ha arruolato 92 soggetti con melanoma metastatico (Stadio IV), positivo per la mutazione BRAF V600E o V600K.

La percentuale di risposta confermata secondo la valutazione dello sperimentatore nei pazienti con melanoma metastatico BRAF V600E (n=76) è stata del 59 % (95 % IC: 48,2; 70,3) e la DoR mediana è stata di 5,2 mesi (95 % IC: 3,9; non calcolabile) basata su un tempo mediano di follow-up di 6,5 mesi. Nei pazienti con melanoma metastatico positivo per la mutazione BRAF V600K (n=16) la percentuale di risposta è stata del 13 % (95 % IC: 0,0; 28,7) con una DoR mediana di 5,3 mesi (95 % IC: 3,7; 6,8). Sebbene limitata dal basso numero di pazienti, l’OS mediana appariva coerente con i dati dei pazienti con tumori BRAF V600E positivi.

Carcinoma polmonare non a piccole cellule

Studio BRF113928

L’efficacia e la sicurezza di dabrafenib in associazione con trametinib sono state valutate in uno studio di fase II, a tre coorti, multicentrico, non randomizzato e in aperto in cui erano stati arruolati pazienti con NSCLC in stadio IV con mutazione BRAF V600E. L’obiettivo primario era l’ORR secondo i criteri “Response Evaluation Criteria In Solid Tumors” (RECIST 1.1) valutato dallo sperimentatore. Gli obiettivi secondari erano DoR, PFS, OS, la sicurezza e la farmacocinetica di popolazione. ORR, DoR e PFS sono stati valutati anche da un Comitato di Controllo (Independent Review Committee (IRC)) come analisi di sensibilità.

Le coorti sono state arruolate in modo sequenziale:

- Coorte A: Monoterapia (dabrafenib 150 mg due volte al giorno), 84 pazienti arruolati. 78 pazienti avevano ricevuto un precedente trattamento sistemico per la loro patologia metastatica.
- Coorte B: Terapia in associazione (dabrafenib 150 mg due volte al giorno e trametinib 2 mg una volta al giorno), 59 pazienti arruolati. 57 pazienti avevano effettuato 1-3 linee precedenti di trattamento sistemico per la patologia metastatica. 2 pazienti non avevano ricevuto alcun trattamento sistemico precedente ed erano stati inclusi nell'analisi per i pazienti arruolati nella coorte C.
- Coorte C: Terapia in associazione (dabrafenib 150 mg due volte al giorno e trametinib 2 mg una volta al giorno), 34 pazienti. Tutti i pazienti hanno ricevuto il medicinale in studio come trattamento di prima linea per la patologia metastatica.

Sul totale di 93 pazienti che sono stati arruolati nelle coorti B e C della terapia in associazione, la maggior parte dei pazienti era Caucasica (>90%), la percentuale di donne e uomini era simile (54% verso 46%), con un'età mediana di 64 anni nei pazienti in seconda linea o maggiore, e di 68 anni nei pazienti in prima linea. La maggior parte dei pazienti (94%) arruolati nelle coorti trattate con la terapia in associazione aveva un performance status ECOG di 0 o 1. Ventisei (28%) pazienti non avevano mai fumato. La maggioranza dei pazienti aveva una istologia non-squamosa. Nella popolazione che aveva ricevuto trattamenti precedenti, 38 pazienti (67%) avevano ricevuto una linea di terapia sistemica antitumorale per la patologia metastatica.

Per l'endpoint primario ORR valutato dallo sperimentatore, l'ORR nella popolazione in prima linea era 61,1% (95% IC, 43,5%, 76,9%) e nella popolazione trattata in precedenza era 66,7% (95% IC, 52,9%, 78,6%). Questi risultati hanno raggiunto la significatività statistica per rifiutare l'ipotesi nulla che la ORR di dabrafenib in associazione con trametinib per questa popolazione di NSCLC era pari o inferiore al 30%. I risultati di ORR valutati da IRC erano compatibili con quelli basati sulla valutazione dello sperimentatore. La risposta è stata duratura con DoR mediana nella popolazione trattata in precedenza che ha raggiunto 9,8 mesi (95% IC, 6,9, 16,0) secondo la valutazione dello sperimentatore. Nella popolazione in prima linea, il 68% dei pazienti non aveva progredito dopo 9 mesi. La DoR e la PFS mediane non erano ancora stimabili (Tabella 11). L'efficacia dell'associazione con trametinib era superiore quando confrontata indirettamente a dabrafenib in monoterapia nella coorte A.

Tabella 11 Sintesi di efficacia nelle coorti di trattamento in associazione secondo la valutazione dello sperimentatore e secondo la revisione radiologica indipendente

Endpoint	Analisi	Associazione 1° Linea N=36¹	Associazione 2° Linea e oltre N=57¹
Risposta globale confermata n (%) (95% IC)	Sperimentatore	22 (61,1%) (43,5; 76,9)	38 (66,7%) (52,9; 78,6)
	IRC	22 (61,1%) (43,5; 76,9)	36 (63,2%) (49,3; 75,6)
DoR mediana Mesi (95% IC)	Sperimentatore	NE ² (8,3; NE)	9,8 (6,9; 16,0)
	IRC	NE (6,9; NE)	12,6 (5,8; NE)
PFS mediana Mesi (95% IC)	Sperimentatore	- ³	10,2 (6,9; 16,7)
	IRC	- ³	8,6 (5,2; 16,8)
OS mediana Mesi (95% CI)	-	24,6 (11,7; NE) ⁴	18,2 (14,3; NE)
¹ data cut-off: 8 Agosto 2016			
² NE: Non valutabile			

Endpoint	Analisi	Associazione 1° Linea N=36 ¹	Associazione 2° Linea e oltre N=57 ¹
³ PFS mediana attualmente non valutabile			
⁴ Il tasso di eventi di OSera del 28%, pertanto il valore mediano definito deve ancora maturare			

Prolungamento del QT

Il caso peggiore di prolungamento del QTc > 60 millisecondi (msec) è stato osservato nel 3 % dei soggetti trattati con dabrafenib (> 500 msec in un soggetto della popolazione complessiva valutata per la sicurezza). Nello studio di Fase III MEK115306 nessuno dei pazienti trattati con trametinib in associazione con dabrafenib ha avuto nel peggiore dei casi un prolungamento del QTcB > 500 msec; QTcB è risultato aumentato di più di 60 msec rispetto al basale nell'1 % (3/209) dei pazienti. Nello studio di Fase III MEK116513 quattro pazienti (1 %) trattati con trametinib in associazione con dabrafenib hanno avuto un aumento del QTcB di Grado 3 (> 500 msec). Due di questi pazienti hanno avuto un aumento del QTcB di Grado 3 (> 500 msec) che è risultato essere anche un aumento > 60 msec rispetto al basale.

L'effetto potenziale di Dabrafenib sul prolungamento del QT è stato valutato in uno studio QT specifico con dose multipla. Una dose sovratrascurvibile di 300 mg di dabrafenib è stata somministrata due volte al giorno a 32 soggetti con tumori positivi per la mutazione BRAF V600. Non è stato osservato un effetto rilevante di dabrafenib o dei suoi metaboliti sull'intervallo QTc.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con dabrafenib in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica nel melanoma e tumori solidi maligni (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dabrafenib è assorbito per via orale con un tempo mediano per raggiungere la concentrazione plasmatica al picco di 2 ore dopo la dose. La media della biodisponibilità orale assoluta di dabrafenib è del 95 % (90 % IC: 81, 110 %). L'esposizione a dabrafenib (C_{max} e AUC) aumenta in modo proporzionale alla dose tra 12 e 300 mg a seguito di una somministrazione di una dose singola, ma l'aumento è stato inferiore a quello proporzionale alla dose dopo una dose ripetuta due volte al giorno. Una riduzione dell'esposizione è stata osservata con dosi ripetute, probabilmente a causa dell'induzione del proprio metabolismo. La media dell'accumulo dell'AUC nel rapporto Giorno 18/Giorno 1 è stata di 0,73. A seguito della somministrazione di 150 mg due volte al giorno, la media geometrica di C_{max} , l'AUC(0- τ) e la concentrazione predose (C_{τ}) sono state rispettivamente 1478 ng/ml, 4341 ng*hr/ml e 26 ng/ml.

La somministrazione di dabrafenib con il cibo riduce la biodisponibilità (la C_{max} e l'AUC si riducono del 51 % e del 31 % rispettivamente) e l'assorbimento delle capsule di dabrafenib è ritardato quando si confronta con lo stato a digiuno.

Distribuzione

Dabrafenib si lega alle proteine plasmatiche umane ed è legato per il 99,7 %. Il volume di distribuzione allo stato stazionario a seguito di somministrazione endovenosa di una microdose è di 46 litri.

Biotrasformazione

Il metabolismo di dabrafenib è principalmente mediato da CYP2C8 e CYP3A4 per formare idrossi-dabrafenib, che è ulteriormente ossidato via CYP3A4 per formare carbossi-dabrafenib. Carbossi-dabrafenib può essere decarbossilato attraverso un processo non-enzimatico per formare desmetil-dabrafenib. Carbossi-dabrafenib è escreto nella bile e nelle urine. Desmetil-dabrafenib si può anche formare nell'intestino ed essere riassorbito. Desmetil-dabrafenib è metabolizzato dal CYP3A4 a metaboliti ossidativi. L'emivita terminale dell'idrossi-dabrafenib è analoga a quella del composto originario con un'emivita di 10 ore, mentre i metaboliti carbossi- e desmetil presentavano emivite più lunghe (21-22 ore). I rapporti medi di AUC metaboliti verso composto originario a seguito di somministrazione di dosi ripetute, sono stati 0,9, 11 e 0,7 per idrossi-, carbossi-, e desmetil-dabrafenib, rispettivamente. Sulla base dell'esposizione, della potenza relativa, e delle proprietà farmacocinetiche, sia idrossi- che desmetil-dabrafenib contribuiscono probabilmente all'attività clinica di dabrafenib mentre l'attività di carbossi-dabrafenib non è probabilmente significativa.

Dabrafenib è un substrato della P-glicoproteina umana (Pgp) e murina BCRP *in vitro*. Tuttavia questi trasportatori hanno un impatto minimo sulla biodisponibilità orale e sulla eliminazione di dabrafenib e il rischio di interazioni farmaco-farmaco clinicamente rilevanti con inibitori di Pgp o BCRP è basso. Né dabrafenib né i suoi 3 principali metaboliti hanno dimostrato di essere inibitori di Pgp *in vitro*. Dabrafenib e desmetil-dabrafenib si sono anche dimostrati essere dei moderati inibitori della human breast cancer resistance protein (BCRP); tuttavia, sulla base della esposizione clinica, il rischio di una interazione farmaco-farmaco è minimo.

Sebbene dabrafenib ed i suoi metaboliti, idrossi-dabrafenib, carbossi-dabrafenib e desmetil-dabrafenib, siano *in vitro* inibitori del trasportatore dell'anione organico umano (OAT) 1 e OAT3, sulla base dell'esposizione clinica il rischio di un'interazione farmaco-farmaco è minimo.

Eliminazione

L'emivita terminale di dabrafenib dopo una singola microdose per via endovenosa è di 2,6 ore. L'emivita terminale di dabrafenib dopo una singola dose orale è di 8 ore a causa dell'eliminazione limitata dall'assorbimento dopo somministrazione orale (farmacocinetica *flip-flop*). La clearance plasmatica e.v. è di 12 l/ora.

Dopo una dose orale, la via principale di eliminazione di dabrafenib è il metabolismo, mediato da CYP3A4 e CYP2C8. Le sostanze correlate a dabrafenib sono escrete principalmente nelle feci, con il 71 % di una dose orale ritrovata nelle feci; il 23 % della dose è stata recuperata nell'urina solo sotto forma di metaboliti.

Popolazioni speciali di pazienti

Compromissione epatica

Un'analisi farmacocinetica di popolazione indica che livelli moderatamente elevati di bilirubina e /o AST (basati sulla classificazione del National Cancer Institute [NCI]) non influenzano in maniera significativa la clearance orale di dabrafenib. Inoltre, una compromissione epatica lieve come definita dalla bilirubina e AST non ha avuto un effetto significativo sulle concentrazioni plasmatiche del metabolita dabrafenib. Non sono disponibili dati nei pazienti con compromissione epatica da moderata a severa. Dal momento che il metabolismo epatico e la secrezione biliare sono le principali vie di eliminazione di dabrafenib e dei suoi metaboliti, la somministrazione di dabrafenib deve essere effettuata con cautela nei pazienti con compromissione epatica da moderata a severa (vedere paragrafo 4.2).

Compromissione renale

Un'analisi farmacocinetica di popolazione suggerisce che una compromissione renale lieve non ha effetto sulla clearance orale di dabrafenib. Sebbene i dati nella compromissione renale moderata siano limitati, tali dati possono indicare l'assenza di effetti clinicamente rilevanti. Non è disponibile alcun dato nei soggetti con compromissione renale severa (vedere paragrafo 4.2).

Anziani

Sulla base di un'analisi farmacocinetica di popolazione, l'età non ha alcun effetto significativo sulla farmacocinetica di dabrafenib. L'età superiore ai 75 anni è stata un fattore predittivo significativo delle concentrazioni plasmatiche di carbossi- e desmetil- dabrafenib con un 40% di esposizione maggiore nei soggetti di età ≥ 75 anni rispetto ai soggetti di età < 75 anni.

Peso corporeo e genere

Sulla base di un'analisi farmacocinetica di popolazione è emerso che il genere ed il peso influenzano la clearance orale di dabrafenib, il peso ha anche influenzato il volume di distribuzione dopo somministrazione orale e la clearance distributiva. Queste differenze farmacocinetiche non sono state considerate clinicamente rilevanti.

Razza

L'analisi farmacocinetica di popolazione non ha mostrato differenze significative nella farmacocinetica di dabrafenib tra i pazienti asiatici e caucasici. Vi sono dati insufficienti per valutare il potenziale effetto di altre razze sulla farmacocinetica di dabrafenib.

Popolazione pediatrica

Non è stato condotto alcuno studio per analizzare la farmacocinetica di dabrafenib nei pazienti pediatrici.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Non sono stati condotti studi di cancerogenesi con dabrafenib. Dabrafenib non è risultato mutageno o clastogeno mediante l'uso di test *in vitro* sui batteri e nelle colture cellulari di mammifero e nel test del micronucleo *in vivo* nei roditori.

Negli studi combinati di fertilità femminile sullo sviluppo embrionale precoce ed embriofetale nei ratti, il numero dei corpi lutei ovarici era ridotto nelle femmine gravide con 300 mg/kg/die (circa 3 volte l'esposizione clinica nell'uomo sulla base della AUC), ma non vi sono stati effetti sul ciclo dell'estro, sull'accoppiamento o sugli indici di fertilità. Tossicità dello sviluppo, inclusa embriofetale e difetti del setto ventricolare e variazione della forma del timo sono stati osservati con 300 mg/kg/die, e sviluppo scheletrico ritardato e peso corporeo fetale ridotto a ≥ 20 mg/kg/die ($\geq 0,5$ volte l'esposizione clinica nell'uomo sulla base dell'AUC).

Non sono stati condotti studi di fertilità maschile con dabrafenib. Tuttavia, in studi a dose ripetuta, sono state osservate nei ratti e nei cani degenerazione/deplezione testicolare ($\geq 0,2$ volte l'esposizione clinica nell'uomo sulla base dell'AUC). Modifiche testicolari nel ratto e nel cane erano ancora presenti dopo un periodo di recupero di 4 settimane (vedere paragrafo 4.6).

Effetti cardiovascolari inclusi degenerazione/necrosi delle arterie coronarie e/o emorragia, ipertrofia/emorragia della valvola cardiaca atrioventricolare e proliferazione fibrovascolare atriale sono stati osservati nei cani (≥ 2 volte l'esposizione clinica sulla base dell'AUC). Nei topi è stata osservata infiammazione focale a livello arterioso/perivascolare in vari tessuti mentre nei ratti si è osservato un aumento dell'incidenza della degenerazione dell'arteria epatica e della degenerazione spontanea cardiomiocitica con infiammazione (cardiomiopatia spontanea) ($\geq 0,5$ e $0,6$ volte l'esposizione clinica per i ratti e per i topi rispettivamente). Effetti epatici, inclusa infiammazione e necrosi epatocellulare, sono stati osservati nei topi ($\geq 0,6$ volte l'esposizione clinica). Infiammazione broncoalveolare dei polmoni è stata osservata in molti cani a ≥ 20 mg/kg/die (≥ 9 volte l'esposizione clinica nell'uomo sulla base dell'AUC) ed è stata associata a respirazione superficiale e/o affannosa.

Effetti ematologici reversibili sono stati osservati nei cani e nei ratti trattati con dabrafenib. Negli studi fino a 13 settimane la riduzione della conta dei reticolociti e/o della massa delle cellule della serie rossa è stata osservata nei cani e nei ratti (≥ 10 e $1,4$ volte l'esposizione clinica, rispettivamente).

Negli studi di tossicità nei ratti giovani sono stati osservati effetti sulla crescita (riduzione della lunghezza delle ossa lunghe), tossicità renale (depositi tubulari, aumento dell'incidenza di cisti corticali e basofilia tubulare ed aumenti reversibili delle concentrazioni dell'urea e/o della creatinina) e tossicità testicolare (degenerazione e dilatazione tubulare) ($\geq 0,2$ volte l'esposizione clinica dell'adulto umano sulla base dell'AUC).

Dabrafenib è risultato fototossico in un saggio *in vitro* 3T3 Neutral Red Uptake (NRU) su fibroblasti di topo ed *in vivo* a dosi ≥ 100 mg/kg (> 44 volte l'esposizione clinica sulla base della C_{max}) in studi di fototossicità orale in topi glabri.

Associazione con trametinib

In uno studio nei cani in cui trametinib e dabrafenib sono stati somministrati in associazione per 4 settimane, sono stati osservati segni di tossicità gastrointestinale e diminuzione della cellularità linfoide del timo a esposizioni inferiori rispetto a cani trattati con solo trametinib. Tossicità simili sono state osservate in analoghi studi in monoterapia.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Lista degli eccipienti

Contenuto delle capsule

Cellulosa microcristallina
Magnesio stearato
Biossido di silicone colloidale

Rivestimento della capsule

Ossido di ferro rosso (E172)
Titanio biossido (E171)
Ipromellosa (E464)

Inchiostro:

Ossido di ferro nero (E172)
Gomma lacca
Glicole propilenico

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconi opachi, di colore bianco, in polietilene ad alta densità (HDPE), con tappo a vite in polipropilene ed essiccante in gel di silice.

Ogni flacone contiene 28 o 120 capsule rigide.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Regno Unito

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Tafinlar 50 mg capsule rigide

EU/1/13/865/001

EU/1/13/865/002

Tafinlar 75 mg capsule rigide

EU/1/13/865/003

EU/1/13/865/004

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

26 agosto 2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

GLAXO WELLCOME, S.A.
Avda. Extremadura, 3, Pol. Ind. Allendeduero
09400, Aranda de Duero (Burgos)
Spagna

Novartis Pharmaceuticals UK Limited
Frimley Business Park
Frimley
Camberley, Surrey GU16 7SR
Regno Unito

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nuremberg
Germania

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, paragrafo 7 della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
 - ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).
- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Non pertinente

- **Obbligo di condurre misure post-autorizzative**

Non pertinente

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

SCATOLA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tafinlar 50 mg capsule rigide
dabrafenib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni capsula rigida contiene dabrafenib mesilato equivalente a 50 mg di dabrafenib.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Capsula rigida

28 capsule
120 capsule

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Contiene essiccante, non rimuovere o ingerire.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Regno Unito

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/13/865/001 28 capsule
EU/1/13/865/002 120 capsule

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

tafinlar 50 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI RESI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

ETICHETTA DEL FLACONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tafinlar 50 mg capsule
dabrafenib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni capsula rigida contiene dabrafenib mesilato equivalente a 50 mg di dabrafenib.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Capsula rigida

28 capsule
120 capsule

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novartis Europharm Limited

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/13/865/001 28 capsule
EU/1/13/865/002 120 capsule

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

SCATOLA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tafinlar 75 mg capsule rigide
dabrafenib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni capsula rigida contiene dabrafenib mesilato equivalente a 75 mg di dabrafenib.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Capsula rigida

28 capsule
120 capsule

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Contiene essiccante, non rimuovere o ingerire.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Regno Unito

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/13/865/003 28 capsule
EU/1/13/865/004 120 capsule

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

tafinlar 75 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI RESI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL
CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**

ETICHETTA DEL FLACONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tafinlar 75 mg capsule
dabrafenib

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)
ATTIVO(I)**

Ogni capsula rigida contiene dabrafenib mesilato equivalente a 75 mg di dabrafenib.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Capsula rigida

28 capsule
120 capsule

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novartis Europharm Limited

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/13/865/003 28 capsule
EU/1/13/865/004 120 capsule

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Tafinlar 50 mg capsule rigide

Tafinlar 75 mg capsule rigide

dabrafenib

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Cos'è Tafinlar e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Tafinlar
3. Come prendere Tafinlar
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Tafinlar
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Tafinlar e a cosa serve

Tafinlar è un medicinale che contiene il principio attivo dabrafenib. Viene usato da solo o in associazione con un altro medicinale contenente trametinib negli adulti per trattare un tipo di tumore della pelle chiamato melanoma che si è diffuso in altre parti del corpo o non può essere rimosso con la chirurgia. Tafinlar in associazione con trametinib è anche usato per trattare un tipo di tumore al polmone chiamato tumore al polmone non a piccole cellule (NSCLC).

Entrambi i tumori hanno una particolare variazione (mutazione) in un gene chiamato BRAF alla posizione V600. Questa mutazione del gene può aver causato lo sviluppo del tumore. Questo medicinale ha come bersaglio le proteine prodotte da questo gene BRAF mutato e rallenta o blocca lo sviluppo del tumore.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Tafinlar

Tafinlar deve essere usato solo per trattare melanomi e NSCLC con mutazione BRAF. Pertanto, prima di iniziare il trattamento, il medico verificherà la presenza di questa mutazione.

Se il suo medico decidesse che lei debba prendere la terapia in associazione di Tafinlar e trametinib, **legga attentamente il foglio illustrativo di trametinib e questo foglio illustrativo.**

Se ha ulteriori domande sull'uso di questo medicinale si rivolga al medico, all'infermiere o al farmacista.

Non prenda Tafinlar:

- **se è allergico** a dabrafenib o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati nel paragrafo 6).

Controlli con il medico se pensa che ciò la riguardi.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico prima di prendere Tafinlar. È necessario che il medico sappia se:

- ha qualsiasi **problema al fegato**
- ha o ha avuto qualsiasi **problema ai reni**
Il medico può prelevare dei campioni di sangue per controllare la funzionalità del fegato e dei reni mentre sta prendendo Tafinlar.
- **ha avuto tipi di cancro diversi dal melanoma o dal NSCLC**, in quanto potrebbe essere a maggiore rischio di sviluppare altri tumori della pelle e non della pelle con l'assunzione di Tafinlar

Prima di prendere Tafinlar in associazione con trametinib il medico deve sapere se:

- ha problemi al cuore come insufficienza cardiaca o problemi nel modo in cui il cuore batte
- ha problemi agli occhi, inclusi un blocco della vena che drena l'occhio (occlusione venosa retinica) o gonfiore degli occhi che può essere causato da una perdita di liquidi (corioretinopatia).
- ha problemi ai polmoni o a respirare, inclusa difficoltà a respirare spesso accompagnata da tosse secca, respiro corto e stanchezza.
- ha o ha avuto problemi gastrointestinali come diverticolite (tasche infiammate nel colon) o metastasi nel tratto gastrointestinale,

Verifichi con il medico se pensa che uno di questi problemi possa riguardarla.

Condizioni per le quali può essere necessario porre attenzione

Alcune persone che assumono Tafinlar sviluppano altre condizioni che possono essere gravi. È necessario che lei conosca i segni e i sintomi importanti a cui prestare attenzione mentre sta prendendo questo medicinale. Alcuni di questi sintomi (sanguinamenti, febbre, modifiche della pelle e problemi agli occhi) vengono brevemente menzionati in questo paragrafo, ma un'informazione più dettagliata si trova nel paragrafo 4 'Possibili effetti indesiderati'.

Sanguinamento

L'assunzione di Tafinlar in associazione con trametinib può causare sanguinamenti gravi che includono il sanguinamento nel cervello, nell'apparato digerente (come stomaco, retto o intestino), nei polmoni, ed in altri organi, e può portare alla morte. I sintomi possono includere:

- mal di testa, capogiri, o sensazione di debolezza
- sangue nelle feci o feci nere
- sangue nelle urine
- dolore di stomaco
- tosse/vomito con sangue

Informi il medico quanto prima se manifesta uno di questi sintomi.

Febbre

L'assunzione di Tafinlar o dell'associazione di Tafinlar e trametinib può causare febbre, anche se questa è più probabile se sta assumendo il trattamento in associazione (vedere anche paragrafo 4). In alcuni casi, le persone con febbre possono sviluppare pressione del sangue bassa, capogiri o altri sintomi.

Informi immediatamente il medico se le viene la febbre superiore a 38,5°C mentre sta assumendo questo medicinale.

Disturbi del cuore

Tafinlar può causare problemi al cuore, o peggiorare problemi al cuore già esistenti (vedere anche 'Condizioni del cuore' nel paragrafo 4), nelle persone che assumono Tafinlar in associazione con trametinib.

Informi il medico se ha un disturbo del cuore. Il medico eseguirà esami per verificare che il cuore funzioni correttamente prima e durante il trattamento con Tafinlar in associazione con trametinib. Informi immediatamente il medico se sente il cuore che batte forte, accelerato o che batte in modo irregolare, o se avverte capogiri, stanchezza, vertigini, respiro corto, o gonfiore alle gambe. Se necessario, il medico può decidere di sospendere il trattamento o di interromperlo del tutto.

Modifiche della pelle che possono indicare un novo cancro della pelle

Il medico controllerà la sua pelle prima di iniziare a prendere questo medicinale e regolarmente durante il trattamento.

Informi immediatamente il medico se nota qualsiasi modifica della pelle mentre sta prendendo questo medicinale o dopo il trattamento (vedere anche paragrafo 4).

Problemi agli occhi

Deve essere effettuato un controllo degli occhi da parte del medico mentre sta prendendo questo medicinale.

Informi immediatamente il medico se presenta rossore e irritazione agli occhi, visione offuscata, dolore agli occhi e altri cambiamenti nella visione durante il trattamento (vedere anche paragrafo 4). Tafinlar, quando assunto in associazione con trametinib, può causare problemi agli occhi inclusa cecità. Tafinlar non è raccomandato se ha avuto un blocco della vena che drena l'occhio (occlusione della vena della retina). Informi immediatamente il medico se presenta i seguenti sintomi di problemi agli occhi: visione offuscata, perdita della vista o altri cambiamenti della vista, punti colorati nella visione o aloni (visione del bordo degli oggetti offuscato) durante il trattamento. Se necessario, il medico può decidere di sospendere il trattamento o di interromperlo del tutto.

→ **Legga le informazioni sulla febbre, le modifiche della pelle e i problemi agli occhi nel paragrafo 4 di questo foglio. Informi il medico, il farmacista o l'infermiere se presenta uno qualsiasi dei segni e sintomi elencati.**

Problemi al fegato

Tafinlar in associazione con trametinib può causare problemi al fegato che possono progredire in condizioni gravi come epatite e insufficienza epatica, che possono essere fatali. Il medico la monitorerà periodicamente. Segni che il suo fegato potrebbe non lavorare correttamente includono:

- perdita di appetito
- sensazione di malessere (nausea)
- provare malessere (vomito)
- dolore allo stomaco (addome)
- ingiallimento della pelle o del bianco degli occhi (ittero)
- urine di colore scuro
- prurito della pelle

Informi il medico quanto prima se manifesta uno di questi sintomi.

Dolore ai muscoli

Tafinlar in associazione con trametinib può causare rottura dei muscoli (rabbdomiolisi). **Informi il medico** quanto prima se manifesta uno di questi sintomi:

- dolore ai muscoli
- urine scure dovute ad un danno ai reni

Se necessario, il medico può decidere di sospendere il trattamento o di interromperlo del tutto.

Foro nello stomaco o nell'intestino (perforazione)

L'assunzione dell'associazione di Tafinlar e trametinib può aumentare il rischio di sviluppare fori nella parete intestinale. **Informi il medico** il più presto possibile se avverte forte dolore all'addome.

Bambini e adolescenti

Tafinlar non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti. Gli effetti di Tafinlar nelle persone di età inferiore ai 18 anni non sono noti.

Altri medicinali e Tafinlar

Prima di iniziare il trattamento, informi il medico, il farmacista o l'infermiere se sta assumendo, ha recentemente assunto, o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale, compresi quelli senza prescrizione medica.

Alcuni medicinali possono avere effetto sul funzionamento di Tafinlar o possono aumentare la probabilità che lei abbia effetti indesiderati. Tafinlar può anche avere effetto sul funzionamento di altri medicinali. Questi includono:

- **medicinali per il controllo delle nascite** (*contraccettivi*) contenenti ormoni, come pillole, iniezioni o cerotti
- warfarin e acenocumarolo, medicinali usati per **fluidificare il sangue**
- digossina, usata per trattare i **disturbi del cuore**
- medicinali per trattare le **infezioni fungine**, come chetoconazolo, itraconazolo, voriconazolo e posaconazolo
- alcuni calcio-antagonisti, usati per trattare **la pressione alta del sangue**, come diltiazem, felodipina, nicardipina, nifedipina o verapamil
- medicinali per trattare il **cancro**, come cabazitaxel
- alcuni medicinali per **abbassare i grassi (lipidi)** nel sangue, come gemfibrozil
- alcuni medicinali usati per trattare alcuni **disturbi psichiatrici**, come aloperidolo
- alcuni **antibiotici**, come claritromicina, doxiciclina e telitromicina
- alcuni medicinali per la **tubercolosi (TB)**, come rifampicina
- alcuni medicinali che riducono i livelli di **colesterolo**, come atorvastatina e simvastatina
- alcuni **immunosoppressori**, come ciclosporina, tacrolimus e sirolimus
- medicinali che **riducono l'acidità di stomaco**, come omeprazolo
- alcuni medicinali **anti-infiammatori**, come desametasone e metilprednisolone
- alcuni medicinali per trattare l'**HIV**, come ritonavir, amprenavir, indinavir, darunavir, delavirdina, efavirenz, fosamprenavir, lopinavir, nelfinavir, tipranavir, saquinavir e atazanavir
- alcuni medicinali usati per **alleviare il dolore**, come fentanyl e metadone
- medicinali per trattare le convulsioni (**epilessia**), come fenitoina, fenobarbital, primidone, acido valproico o carbamazepina
- medicinali **anti-depressivi**, come nefazodone e medicinali contenenti l'erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*)

→ **Informi il medico, il farmacista o l'infermiere** se sta assumendo uno di questi medicinali (o se non è sicuro). Il medico può decidere di modificare la dose.

Tenga una lista dei medicinali che prende, in modo da poterla mostrare al medico, al farmacista o all'infermiere.

Gravidanza, allattamento e fertilità

Tafinlar non è raccomandato durante la gravidanza.

- Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, chiedi consiglio al medico, al farmacista o all'infermiere prima di prendere questo medicinale. Tafinlar non è raccomandato durante la gravidanza perché può potenzialmente provocare danno al feto.
- Se è una donna in età fertile, deve usare un metodo per il controllo delle nascite affidabile mentre sta prendendo Tafinlar e per 4 settimane dopo che ha smesso di prenderlo e per 4 mesi dopo aver preso l'ultima dose di trametinib assunto in associazione con Tafinlar.
- I medicinali per il controllo delle nascite contenenti ormoni (come pillole, iniezioni o cerotti) potrebbero non funzionare così bene mentre sta prendendo Tafinlar o il trattamento in associazione (Tafinlar come pure trametinib). È necessario usare un altro metodo per il controllo delle nascite affidabile, come un metodo barriera (ad es. il profilattico) in modo da non iniziare

una gravidanza mentre sta assumendo questo medicinale. Chieda consiglio al medico, al farmacista o all'infermiere.

- Se inizia una gravidanza mentre sta assumendo questo medicinale, informi immediatamente il medico.

Tafinlar non è raccomandato durante l'allattamento con latte materno.

Non è noto se i componenti di questo medicinale possano passare nel latte materno.

Se sta allattando con latte materno, o sta pianificando di farlo, deve informare il medico. Lei e il medico deciderete se prendere questo medicinale o allattare.

Fertilità – uomini e donne

Gli studi negli animali hanno mostrato che il principio attivo dabrafenib può ridurre in maniera permanente la fertilità. Non è noto se tale effetto verrà visto anche negli esseri umani. Inoltre gli uomini che assumono Tafinlar possono avere una riduzione nel numero degli spermatozoi e il numero di spermatozoi potrebbe non ritornare ai livelli normali dopo che smettono di assumere questo medicinale.

Prima di iniziare il trattamento con Tafinlar, parli con il medico sulle opzioni per migliorare la probabilità di avere figli in futuro.

Assunzione di Tafinlar con trametinib: trametinib può compromettere la fertilità negli uomini e nelle donne.

Se ha ulteriori dubbi sugli effetti di questo medicinale sul numero degli spermatozoi si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Tafinlar può avere effetti indesiderati che possono influire sulla capacità di guidare veicoli o di utilizzare macchinari.

Eviti di guidare veicoli o di utilizzare macchinari se lei ha problemi alla vista o se si sente stanco o debole o se i suoi livelli di energia sono bassi.

Le descrizioni di questi effetti si possono trovare nei paragrafi 2 e 4.

Discuta con il medico, il farmacista o l'infermiere se non è sicuro di qualcosa. Anche la malattia, i sintomi e la situazione del trattamento possono avere effetti sulla capacità di guidare veicoli o di utilizzare macchinari.

3. Come prendere Tafinlar

Prenda Tafinlar seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico, del farmacista o dell'infermiere. Se ha dubbi consulti il medico, il farmacista o l'infermiere.

Quanto prenderne

La dose raccomandata di Tafinlar sia da solo che in associazione con trametinib è di due capsule da 75 mg due volte al giorno (corrispondenti ad una dose giornaliera di 300 mg). La dose raccomandata di trametinib, quando usata in associazione con Tafinlar, è di 2 mg una volta al giorno.

Il medico può decidere che deve prendere una dose più bassa se presenta effetti indesiderati.

Tafinlar è anche disponibile in capsule da 50 mg, qualora sia raccomandata una riduzione della dose.

Non prenda più Tafinlar di quanto il medico le ha raccomandato, poiché ciò può aumentare il rischio di effetti indesiderati.

Come prenderlo

Deglutisca le capsule intere con acqua, una dopo l'altra.

Non mastichi o frantumi le capsule poiché altrimenti perderanno il loro effetto.

Prenda Tafinlar due volte al giorno, a stomaco vuoto. Questo significa che

- dopo aver preso Tafinlar, deve aspettare **almeno 1 ora** prima di mangiare, oppure
- dopo aver mangiato, deve aspettare **almeno 2 ore** prima di prendere Tafinlar.

Prenda Tafinlar alla mattina e alla sera, ad una distanza di circa 12 ore. Prenda le dosi di Tafinlar del mattino e della sera alla stessa ora ogni giorno. Questo aumenterà la possibilità di ricordare di prendere le capsule.

Non prenda le dosi di Tafinlar del mattino e della sera in un'unica volta.

Se prende più Tafinlar di quanto deve

Se prende troppe capsule di Tafinlar, **contatti il medico, il farmacista o l'infermiere per un consiglio**. Se possibile mostri loro la confezione di Tafinlar con questo foglio.

Se dimentica di prendere Tafinlar

Se si dimentica una dose e sono passate meno di 6 ore, la prenda non appena se lo ricorda.

Se si dimentica una dose e sono passate più di 6 ore, salti quella dose e prenda la dose successiva alla solita ora. Poi continui a prendere le capsule ad intervalli regolari come al solito.

Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Se interrompe il trattamento con Tafinlar

Prenda Tafinlar per tutto il tempo raccomandato dal medico. Non lo interrompa a meno che il medico, il farmacista o l'infermiere l'avverta di farlo.

Se ha qualsiasi ulteriore dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

Come prendere Tafinlar in associazione con trametinib

- Prenda Tafinlar in associazione con trametinib seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico, dell'infermiere o del farmacista. Non modifichi la dose o interrompa il trattamento con Tafinlar o trametinib senza che il medico, l'infermiere o il farmacista glielo dica.
- Prenda **Tafinlar due volte al giorno** e prenda **trametinib una volta al giorno**. Per lei potrebbe essere meglio prendere l'abitudine di assumere entrambi i medicinali alla stessa ora ogni giorno. Le dosi di Tafinlar devono essere assunte a circa 12 ore di distanza. Trametinib, quando assunto in associazione con Tafinlar dovrebbe essere preso **o** con la dose del mattino di Tafinlar **o** con la dose serale di Tafinlar.
- Prenda Tafinlar e trametinib a stomaco vuoto, almeno un'ora prima o due ore dopo un pasto. Deglutisca le capsule o la compressa intere con un bicchiere pieno d'acqua.
- Se dimentica una dose di Tafinlar o trametinib, la prenda non appena se ne ricorda. Non compensi la dose dimenticata e prenda direttamente la dose successiva quando prevista:
 - Se mancano meno di 6 ore alla dose successiva di Tafinlar, che deve essere assunto due volte al giorno.
 - Se mancano meno di 12 ore alla dose successiva di trametinib, che deve essere assunto una volta al giorno.

- Se prende troppe capsule di Tafenlar o compresse di trametinib, contatti immediatamente il medico, l'infermiere o il farmacista. Se possibile, porti con sé le capsule di Tafenlar e le compresse di trametinib. Se possibile, mostri loro la confezione di Tafenlar e trametinib con i fogli illustrativi.
- Se manifesta effetti indesiderati il medico potrebbe decidere di ridurle la dose di Tafenlar e/o trametinib. Prenda le dosi di Tafenlar e trametinib seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico, dell'infermiere o del farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Possibili effetti indesiderati in pazienti che assumono Tafenlar da solo

Possibili effetti indesiderati gravi

Problemi di sanguinamento

Tafenlar può causare gravi problemi di sanguinamento, specialmente nel cervello quando assunto in associazione con trametinib. Si rivolga al medico o all'infermiere per avere immediatamente assistenza medica se presenta qualsiasi insolito segno di sanguinamento che include:

- mal di testa, capogiri, o debolezza
- tosse con sangue o coaguli di sangue
- vomito contenente sangue o simile a dei fondi di caffè
- feci rosse o nere che sembrano catrame

Febbre

L'assunzione di Tafenlar può causare febbre in più di una persona su 10. **Informi immediatamente il medico, il farmacista o l'infermiere se le viene la febbre (temperatura di 38,5°C o più alta) mentre sta prendendo questo medicinale.** Verranno effettuati degli esami per scoprire se vi siano altre cause per la febbre e per trattare il problema.

In alcuni casi, le persone con la febbre possono andare incontro ad un abbassamento della pressione e a capogiri. Se la febbre è grave, il medico può raccomandarle di smettere di prendere Tafenlar durante il trattamento della febbre con altri medicinali. Una volta che la febbre è sotto controllo, il medico può raccomandare di iniziare di nuovo a prendere Tafenlar.

Condizioni del cuore

Tafenlar può avere effetti su come il cuore pompa il sangue quando assunto in associazione con trametinib. È più probabile che ciò riguardi le persone che hanno un problema al cuore già esistente. Lei verrà controllato per qualsiasi problema al cuore mentre sta prendendo Tafenlar in associazione con trametinib. Segni e sintomi di problemi al cuore includono:

- sentire il cuore che batte forte, accelerato o che batte in modo irregolare
- capogiri
- stanchezza
- sensazione di testa vuota
- respiro corto
- gonfiore alle gambe

Informi il medico il più presto possibile se ha uno di questi sintomi, sia che essi si verifichino per la prima volta sia che essi peggiorino.

Modifiche della pelle

Se nota qualsiasi modifica della pelle mentre sta assumendo questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere il più presto possibile.

Fino ad 1 persona su 10 trattate con Tafinlar, può sviluppare un tipo diverso di tumore della pelle chiamato *carcinoma cutaneo a cellule squamose (cuSCC)*. Altri possono sviluppare un tipo di tumore della pelle chiamato *carcinoma a cellule basali (BCC)*. Generalmente questi cambiamenti della pelle rimangono localizzati e possono essere rimossi chirurgicamente ed il trattamento con Tafinlar può continuare senza interruzione.

Alcune persone che prendono Tafinlar possono notare anche la comparsa di nuovi melanomi. Questi melanomi generalmente sono rimossi chirurgicamente ed il trattamento con Tafinlar può continuare senza interruzione.

Il medico le controllerà la pelle prima che inizi a prendere Tafinlar, poi la controllerà di nuovo ogni mese mentre sta prendendo questo medicinale e per 6 mesi dopo che ha smesso di prenderlo. Questo per cercare qualsiasi nuovo tumore della pelle.

Il medico le controllerà anche la testa, il collo, la bocca, i linfonodi e farà regolarmente delle scansioni (dette scansioni TC) nell'area del torace e dello stomaco. Potrà anche fare analisi del sangue. Questi controlli servono per rilevare se altri tumori, incluso il carcinoma a cellule squamose, si sviluppano all'interno del corpo. Sono anche raccomandati controlli a livello pelvico (nelle donne) e controlli anali prima e alla fine del trattamento.

Controlli la pelle regolarmente mentre sta prendendo Tafinlar.

Se nota uno qualsiasi dei seguenti:

- nuova verruca
- lesioni della pelle o protuberanza rossastra che sanguina o non si rimargina
- modifica della grandezza o del colore di un neo.
→ **Informi il medico, il farmacista o l'infermiere il più presto possibile** se presenta uno di questi sintomi, sia che essi si verifichino per la prima volta sia che essi peggiorino.

Reazioni della pelle (eruzione della pelle) possono verificarsi durante l'assunzione di Tafinlar in associazione con trametinib. **Informi il medico** se manifesta un'eruzione della pelle durante l'assunzione di Tafinlar in associazione con trametinib.

Problemi agli occhi

Fino ad 1 persona su 100 che prendono Tafinlar da solo o in associazione con trametinib può sviluppare un problema agli occhi chiamato uveite, che potrebbe danneggiare la vista se non viene trattata. L'uveite può svilupparsi velocemente e i sintomi includono:

- rossore ed irritazione all'occhio
- visione offuscata
- dolore all'occhio
- aumentata sensibilità alla luce
- macchie che galleggiano davanti agli occhi
→ **Contatti immediatamente il medico, il farmacista o l'infermiere** se presenta questi sintomi.

Tafinlar può causare problemi agli occhi quando assunto in associazione con trametinib. Trametinib non è raccomandato se ha avuto un'occlusione della vena che drena l'occhio (occlusione della vena della retina). Il medico può raccomandare un esame dell'occhio prima di prendere Tafinlar in associazione con trametinib e mentre è in trattamento. Il medico può chiederle di interrompere l'assunzione di trametinib o mandarla da uno specialista se sviluppa segni e sintomi nella vista che includono:

- perdita della vista
 - rossore ed irritazione dell'occhio
 - punti colorati nella visione
 - alone (visione del bordo degli oggetti offuscato)
 - visione offuscata
- **Informi il medico, il farmacista o l'infermiere quanto prima se manifesta uno di questi sintomi.**

È molto importante informare immediatamente il medico, il farmacista o l'infermiere se sviluppa questi sintomi, in particolare se ha dolore e rossore all'occhio, che non si risolvono rapidamente. Possono organizzarle una visita dall'oculista per un esame completo dell'occhio.

Gli altri effetti indesiderati che potrebbe manifestare quando prende Tafinlar da solo sono i seguenti:

Effetti indesiderati molto comuni (possono riguardare più di 1 persona su 10):

- Papilloma (un tipo di tumore della pelle che di solito non è pericoloso)
- Diminuzione dell'appetito
- Mal di testa
- Tosse
- Nausea, vomito Diarrea
- Ispessimento degli strati esterni della pelle
- Inusuale perdita o assottigliamento dei capelli
- eruzioni della pelle (rash)
- Rossore e gonfiore dei palmi delle mani, delle dita e delle piante dei piedi (vedere 'Modifiche della pelle' all'inizio del paragrafo 4)
- Dolore alle articolazioni, dolore ai muscoli, o dolore alle mani o ai piedi
- Febbre (vedere 'Febbre' all'inizio del paragrafo 4)
- Mancanza di energia
- Brividi
- Debolezza

Effetti indesiderati comuni (possono riguardare fino a 1 persona su 10):

- Effetti sulla pelle tra cui il carcinoma cutaneo a cellule squamose (un tipo di tumore della pelle), escrescenze simili a verruche, fibromi penduli (porri), escrescenze della pelle non controllate o lesioni (carcinoma a cellule basali), secchezza della pelle, prurito o arrossamento della pelle, aree di pelle ispessita squamosa, o pelle ruvida (cheratosi attinica), lesioni della pelle, arrossamento della pelle, aumento della sensibilità della pelle al sole
- Stitichezza
- Malattia simil-influenzale
- Cambiamenti nel modo in cui il cuore pompa il sangue

Effetti indesiderati comuni che possono rendersi evidenti dall'esame del sangue

- Basso livello di fosforo (ipofosfatemia) nel sangue
- Aumento dei livelli di zucchero nel sangue (iperglicemia)

Effetti indesiderati non comuni (possono riguardare fino a 1 persona su 100):

- Nuovo melanoma
- Reazioni allergiche (ipersensibilità)
- Infiammazione dell'occhio (uveite, vedere 'Problemi agli occhi' all'inizio del paragrafo 4)
- Infiammazione del pancreas (che causa un forte dolore all'addome)
- Infiammazione dello strato grasso sotto la pelle (panniculite)
- Problemi ai reni, insufficienza renale
- Infiammazione dei reni

Effetti indesiderati quando Tafinlar e trametinib vengono assunti insieme

Durante l'assunzione di Tafinlar e trametinib insieme si potrebbe manifestare uno degli effetti indesiderati elencati sopra, anche se la frequenza potrebbe cambiare (aumentare o diminuire).

Potrebbe inoltre manifestare **effetti indesiderati aggiuntivi dovuti all'assunzione di trametinib** insieme a Tafinlar.

Informi quanto prima il medico se manifesta uno di questi effetti indesiderati, sia per la prima volta sia se si aggravano.

Legga il foglio illustrativo di trametinib per dettagli sugli effetti indesiderati che potrebbe manifestare durante l'assunzione di questo medicinale.

Gli effetti indesiderati che potrebbe manifestare durante l'assunzione di Tafinlar in associazione con trametinib sono i seguenti:

Effetti indesiderati molto comuni (possono riguardare più di 1 persona su 10):

- Infezione delle vie urinarie
- Infiammazione del naso e della gola
- Diminuzione dell'appetito
- Mal di testa
- Capogiri
- Pressione del sangue alta (ipertensione)
- Sanguinamento, in varie parti del corpo, che può essere da lieve a grave (emorragia)
- Tosse
- Mal di stomaco
- Stitichezza
- Diarrea
- nausea, vomito
- Eruzione della pelle (rash), pelle secca, prurito, arrossamento della pelle
- Dolore alle articolazioni, dolore ai muscoli, o dolore alle mani e ai piedi
- Spasmi muscolari
- Mancanza di energie, sentirsi deboli
- Brividi
- Gonfiore di mani o piedi (edema periferico)
- Febbre

Effetti indesiderati molto comuni che possono rendersi evidenti dall'esame del sangue

- Basso livello dei globuli bianchi
- Risultati anomali degli esami di laboratorio relativi al fegato

Effetti indesiderati comuni (possono riguardare fino a 1 persona su 10):

- Effetti a carico della pelle inclusa infezione della pelle (cellulite), infiammazione dei follicoli piliferi, disturbi delle unghie come modifiche del letto dell'unghia, dolore alle unghie, infezione e gonfiore delle cuticole, eruzione cutanea con vescicole piene di pus, carcinoma cutaneo a cellule squamose (un tipo di cancro della pelle), papilloma (un tipo di tumore della pelle che solitamente non è pericoloso), escrescenze simili a verruche, aumento della sensibilità della pelle al sole (vedere anche "Modifiche della pelle" all'inizio del paragrafo 4)
- Disidratazione (bassi livelli di acqua o fluidi)
- Visione offuscata, problemi di vista
- Cuore che pompa in modo meno efficiente
- Pressione del sangue bassa (ipotensione)
- Gonfiore tissutale localizzato
- Fiato corto
- Infiammazione dei polmoni (polmonite)
- Bocca secca
- Dolore alla bocca o ulcere in bocca, infiammazione delle membrane mucose
- Problemi simili all'acne
- Ispessimento dello strato esterno della pelle (ipercheratosi), aree di pelle ispessita o pelle squamosa e con croste (cheratosi attinica), screpolature o lesioni della pelle
- Aumento della sudorazione, sudorazione notturna
- Inusuale perdita o assottigliamento dei capelli
- Mani e piedi rossi e doloranti
- Infiammazione dello strato di grasso sotto la pelle (panniculite)
- Insufficienza renale
- Infiammazione della mucosa
- Malattie simil-influenzali
- Gonfiore del viso

Effetti indesiderati comuni che possono rendersi evidenti dall'esame del sangue:

- Diminuzione del numero di globuli rossi (anemia), di piastrine (cellule che aiutano il sangue a coagulare), e di un tipo di globuli bianchi (leucopenia)
- Bassi livelli di sodio (iponatremia) o fosfato (ipofosfatemia) nel sangue
- Aumento dei livelli di zucchero nel sangue
- Aumento della creatinfosfochinasi, un enzima presente principalmente in cuore, cervello e muscoli scheletrici
- Aumento di alcune sostanze (enzimi) prodotti dal fegato

Effetti indesiderati non comuni (possono riguardare fino a 1 persona su 100):

- Insorgenza di un nuovo tumore della pelle (melanoma)
- Fibromi della pelle (porri)
- Reazioni allergiche (ipersensibilità)
- Modifiche agli occhi che includono gonfiore degli occhi causato da perdita di liquidi (corioretinopatia), infiammazione dell'occhio (uveite), separazione della membrana posteriore dell'occhio sensibile alla luce (la retina) dal suo strato di supporto (distacco della retina) e gonfiore intorno agli occhi.
- Frequenza cardiaca più bassa del normale e/o diminuzione della frequenza cardiaca
- Infiammazione del pancreas
- Un foro (perforazione) nello stomaco o nell'intestino
- Infiammazione dell'intestino (colite)
- Infiammazione dei reni

Non nota (la frequenza non può essere valutata dai dati disponibili):

- Infiammazione del muscolo cardiaco (miocardite), che può causare affanno, febbre, palpitazioni e dolore al petto.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Tafinlar

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi Tafinlar dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta del flacone e sulla scatola dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Tafinlar

- Il principio attivo è dabrafenib. Ogni capsula rigida contiene dabrafenib mesilato equivalente a 50 mg o 75 mg di dabrafenib.
- Gli altri componenti sono: cellulosa microcristallina, magnesio stearato, biossido di silicone colloidale, ossido di ferro rosso (E172), titanio biossido (E171), e ipromellosa (E464). Inoltre, le capsule sono stampate con inchiostro nero che contiene ossido di ferro nero (E172), gommalacca e glicole propilenico.

Descrizione dell'aspetto di Tafinlar e contenuto della confezione

Le capsule rigide di Tafinlar 50 mg sono opache, di colore rosso scuro e con impresso 'GS TEW' e '50 mg'.

Le capsule rigide di Tafinlar 75 mg sono opache, di colore rosa scuro e con impresso 'GS LHF' e '75 mg'.

I flaconi sono opachi, di plastica di colore bianco, con tappo a vite in plastica.

I flaconi includono anche un gel essiccante di silice in un piccolo contenitore a forma di cilindro. L'essiccante deve essere tenuto dentro il flacone e non deve essere ingerito.

Tafinlar 50 mg e 75 mg capsule rigide è disponibile in confezioni contenenti 28 o 120 capsule. E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate nel suo paese.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Regno Unito

Produttore

Glaxo Wellcome, S.A., Avda. Extremadura, 3, 09400 Aranda De Duero, Burgos, Spagna
Novartis Pharmaceuticals UK Limited, Frimley Business Park, Frimley, Camberley, Surrey
GU16 7SR, Regno Unito
Novartis Pharma GmbH, Roonstraße 25, D-90429 Nuremberg, Germania

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

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

България

Novartis Pharma Services Inc.
Тел: +359 2 489 98 28

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +370 5 269 16 50

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 555

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +371 67 887 070

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

Questo foglio è disponibile in tutte le lingue dell'Unione europea/dello Spazio economico europeo sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

ALLEGATO IV

**CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVAZIONI PER LA VARIAZIONE DEI TERMINI
DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (*Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee, PRAC*) del Rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Report, PSUR*) per dabrafenib, le conclusioni scientifiche del Comitato dei medicinali per uso umano (*Committee for Human Medicinal Products, CHMP*) sono le seguenti:

Sulla base di un totale di 9 casi di perforazione gastrointestinale cumulativamente riportati con dabrafenib in monoterapia e considerando che l'RCP di trametinib è stato aggiornato per includere perforazioni gastrointestinali per la terapia di associazione trametinib/dabrafenib e considerando la natura potenzialmente pericolosa per la vita di questi eventi, il PRAC ha ritenuto che l'RCP di dabrafenib deve essere aggiornato per includere perforazioni gastrointestinali come una nuova avvertenza e come una nuova reazione avversa con una frequenza 'non comune'.

Sulla base di una revisione cumulativa di 'disturbi gastrointestinali (diarrea, colite, e perforazione gastrointestinale)', tenendo conto che l'RCP di trametinib è stato aggiornato per includere la colite come una nuova avvertenza e come una nuova reazione avversa per la terapia di associazione trametinib/dabrafenib e considerando la natura potenzialmente grave della colite, il PRAC ha ritenuto che l'RCP di dabrafenib deve essere aggiornato per includere la colite riportata con la terapia di associazione come una nuova avvertenza e come una nuova reazione avversa con una frequenza 'non comune'.

Sulla base di un nuovo caso riportato di miocardite in un paziente trattato con la terapia dabrafenib e trametinib in associazione con un dechallenge positivo alla terapia in associazione, se si considera che l'RCP di trametinib è stato aggiornato con le informazioni sulla miocardite, e tenendo conto della natura potenzialmente pericolosa per la vita della miocardite, il PRAC ha ritenuto che l'RCP di dabrafenib deve essere aggiornato per includere 'miocardite' come una nuova reazione avversa con una frequenza 'non nota'.

Dabrafenib ha dimostrato di essere fototossico in studi non-clinici compresi nella domanda di autorizzazione. Sulla base di 33 casi di fotosensibilità rilevati nel periodo post-marketing, tra cui è stato segnalato un caso serio/grave con positivo de- e re-challenge per la terapia in associazione dabrafenib/trametinib, il PRAC ha ritenuto che 'reazione di fotosensibilità' deve essere inclusa come una nuova reazione avversa nell'RCP di dabrafenib con una frequenza 'comune'.

Pertanto, alla luce dei dati presentati nel PSUR rivisto, il PRAC ha ritenuto siano giustificate le modifiche alle informazioni sul prodotto del medicinale contenente dabrafenib.

Il CHMP concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

Motivazioni per la variazione dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche su dabrafenib il CHMP ritiene che il rapporto beneficio/rischio del medicinale contenente dabrafenib sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CHMP raccomanda la variazione dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio.