

**ANNEXE I**

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

## **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Finlee 10 mg comprimés dispersibles

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Chaque comprimé dispersible contient du mésylate de dabrafenib équivalent à 10 mg de dabrafenib.

### Excipient à effet notoire

Chaque comprimé dispersible contient moins de 0,00078 mg d'alcool benzylique.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Comprimé dispersible.

Comprimé blanc à légèrement jaune, rond, biconvexe de 6 mm portant l'inscription « D » d'un côté et « NVR » sur l'autre.

## **4. INFORMATIONS CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

#### Gliome de bas grade

Finlee est indiqué en association au trametinib pour le traitement des patients pédiatriques âgés de 1 an et plus atteints d'un gliome de bas grade (GBG) porteur d'une mutation BRAF V600E qui nécessitent un traitement par voie systémique.

#### Gliome de haut grade

Finlee est indiqué en association au trametinib pour le traitement des patients pédiatrique âgés de 1 an et plus atteints d'un gliome de haut grade (GHG) porteur d'une mutation BRAF V600E qui ont reçu au moins un traitement antérieur par radiothérapie et/ou chimiothérapie.

### **4.2 Posologie et mode d'administration**

Le traitement par Finlee doit être initié et supervisé par un médecin expérimenté dans l'utilisation des traitements anticancéreux.

Avant de prendre Finlee, les patients doivent avoir la confirmation de la présence de la mutation BRAF V600E par un dispositif médical de diagnostic *in vitro* (DIV) portant le marquage CE prévu pour cet usage. Si un DIV portant le marquage CE n'est pas disponible, la confirmation de la présence de la mutation BRAF V600E doit être déterminée par un autre test validé.

Finlee est utilisé en association au trametinib en poudre pour solution buvable. Veuillez vous référer au Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) pour la posologie du trametinib en poudre pour solution buvable.

Finlee ne doit pas être remplacé par d'autres formulations de dabrafenib, la bioéquivalence entre les formulations de dabrafenib n'ayant pas été montrée (voir rubrique 5.2).

## Posologie

La dose recommandée par prise deux fois par jour de Finlee est déterminée selon le poids (tableau 1).

**Tableau 1 Schéma posologique en fonction du poids**

Poids*	Dose recommandée (en mg de dabrafenib) à prendre deux fois par jour	Dose recommandée (nombre de comprimés de 10 mg) à prendre deux fois par jour
8 à 9 kg	20 mg	2
10 à 13 kg	30 mg	3
14 à 17 kg	40 mg	4
18 à 21 kg	50 mg	5
22 à 25 kg	60 mg	6
26 à 29 kg	70 mg	7
30 à 33 kg	80 mg	8
34 à 37 kg	90 mg	9
38 à 41 kg	100 mg	10
42 à 45 kg	110 mg	11
46 à 50 kg	130 mg	13
≥51 kg	150 mg	15

\*Arrondir le poids au kg le plus proche, si nécessaire.

La dose recommandée pour les patients pesant moins de 8 kg n'a pas été établie.

Veuillez vous référer aux rubriques « Posologie » et « Mode d'administration » du RCP du trametinib en poudre pour solution buvable pour les instructions sur la prise du traitement par trametinib lorsqu'il est utilisé en association avec Finlee.

## Durée du traitement

Le traitement par Finlee doit être poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou la survenue d'une toxicité inacceptable. Les données sont limitées chez les patients âgés de plus de 18 ans atteints de gliome, par conséquent la poursuite du traitement à l'âge adulte devra être décidée en fonction du rapport bénéfice/risque individuel évalué par le médecin.

## Omission ou retard d'administration d'une dose

Si une dose de Finlee est oubliée, elle ne doit être prise que s'il reste plus de 6 heures avant la prochaine prise prévue. Si le patient vomit après avoir pris une dose de Finlee, une dose supplémentaire ne doit pas être prise et la dose suivante doit être prise à l'heure prévue.

## Adaptations posologiques

La prise en charge des effets indésirables peut nécessiter une réduction de dose, une interruption temporaire du traitement ou un arrêt du traitement (voir tableaux 2 et 3).

Si des toxicités liées au traitement surviennent, alors les posologies de dabrafenib et de trametinib doivent simultanément être réduites, interrompues ou arrêtées. Les exceptions pour lesquelles des adaptations posologiques sont nécessaires pour un seul des deux traitements sont détaillées ci-dessous pour l'uvéite, les tumeurs malignes non cutanées ayant une mutation RAS (toxicités principalement liées au dabrafenib), la réduction de la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG), l'occlusion de la veine rétinienne (OVR), le décollement de l'épithélium pigmentaire de la rétine (DEP), et la maladie pulmonaire interstitielle/pneumopathie (toxicités principalement liées au trametinib).

Il n'est pas recommandé d'effectuer des adaptations posologiques ou d'interrompre le traitement en cas de survenue d'effets indésirables de type tumeur maligne cutanée (voir rubrique 4.4).

**Tableau 2 Schéma d'adaptation posologique selon le grade des effets indésirables (excepté pour la pyrexie)**

Grade (CTCAE)*	Recommandations de modifications de la posologie du dabrafenib
Grade 1 ou Grade 2 (Tolérable)	Maintien de la dose et surveillance clinique appropriée.
Grade 2 (Intolérable) ou Grade 3	Interruption du traitement jusqu'au retour à la normale ou à une toxicité de Grade 1 et reprise du traitement à une dose réduite d'un palier. Se référer au tableau 3 pour les adaptations posologiques.
Grade 4	Arrêt définitif ou interruption du traitement jusqu'au retour à la normale ou à un Grade 1 et reprise du traitement à une dose réduite d'un palier. Se référer au tableau 3 pour les adaptations posologiques.

\*L'intensité des effets indésirables cliniques est cotée selon les critères communs de terminologie pour les événements indésirables (Common Terminology Criteria for Adverse Events ; CTCAE).

**Tableau 3 Recommandations de diminution de la posologie en cas d'effets indésirables**

Poids	Dose recommandée (en mg de dabrafenib) à prendre deux fois par jour	Dose réduite (nombre de comprimés de 10 mg) à prendre deux fois par jour		
		Premier palier de réduction	Deuxième palier de réduction	Troisième palier de réduction
8 à 9 kg	20 mg	1	N/A	N/A
10 à 13 kg	30 mg	2	1	N/A
14 à 17 kg	40 mg	3	2	1
18 à 21 kg	50 mg	3	2	1
22 à 25 kg	60 mg	4	3	2
26 à 29 kg	70 mg	5	4	2
30 à 33 kg	80 mg	5	4	3
34 à 37 kg	90 mg	6	5	3
38 à 41 kg	100 mg	7	5	3
42 à 45 kg	110 mg	7	6	4
46 à 50 kg	130 mg	9	7	4
≥51 kg	150 mg	10	8	5

N/A=non applicable  
Arrêter définitivement Finlee si le patient ne tolère pas deux prises par jour de 10 mg ou un maximum de 3 réductions de dose.

Lorsque les effets indésirables d'un patient sont bien pris en charge, une ré-augmentation de dose peut être envisagée, en respectant les paliers utilisés au moment de la réduction de la dose. La posologie de dabrafenib ne doit pas excéder les doses recommandées dans le tableau 1.

#### Modifications de la posologie en cas d'effets indésirables particuliers

##### Pyrexie

Si la température corporelle du patient est  $\geq 38^{\circ}\text{C}$ , le traitement avec dabrafenib et trametinib doit être interrompu. En cas de récurrence, le traitement peut également être interrompu au premier symptôme de pyrexie. Un traitement par antipyrétiques tels que l'ibuprofène ou le paracétamol doit être instauré. L'utilisation de corticostéroïdes par voie orale doit être envisagée dans le cas où les antipyrétiques s'avèrent insuffisants. Des signes et symptômes d'infection doivent être recherchés et si nécessaire, les patients doivent être traités conformément aux pratiques locales (voir rubrique 4.4). Le traitement est à reprendre si le patient n'a pas eu de symptôme pendant au moins 24 heures, soit (1) à la même dose, soit (2) au palier de dose inférieur, si la fièvre est récurrente et/ou était accompagnée d'autres symptômes sévères dont une déshydratation, une hypotension ou une insuffisance rénale.

*Exceptions concernant les modifications de posologie (lorsque la réduction de dose s'applique uniquement pour un des deux traitements) spécifiques à certains effets indésirables*

*Uvéite*

Aucune adaptation de la posologie n'est requise en cas d'uvéite tant que des traitements locaux efficaces peuvent contrôler l'inflammation oculaire. Si l'uvéite ne répond pas aux traitements oculaires locaux, le dabrafenib doit être interrompu jusqu'à la résolution de l'inflammation oculaire puis le dabrafenib doit être réintroduit à une dose réduite d'un palier. Aucune modification de la dose de trametinib n'est requise lorsqu'il est pris en association au dabrafenib (voir la rubrique 4.4).

*Tumeurs malignes non cutanées RAS mutées*

Les bénéfices et les risques doivent être évalués avant de continuer le traitement par dabrafenib chez les patients présentant une tumeur maligne non cutanée associée à une mutation RAS. Aucune modification de la dose de trametinib n'est requise lorsqu'il est pris en association au dabrafenib (voir rubrique 4.4).

*Diminution de la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG)/Dysfonction ventriculaire gauche*  
Si une diminution absolue > 10 % de la fraction d'éjection du ventricule gauche par rapport à la valeur initiale survient et avec une valeur de la fraction d'éjection inférieure à la limite inférieure de la normale institutionnelle, veuillez vous référer au RCP du trametinib en poudre pour solution buvable (voir rubrique 4.2) pour les instructions sur l'adaptation posologique de trametinib. Aucune modification de la dose de dabrafenib n'est requise lorsqu'il est pris en association au trametinib (voir la rubrique 4.4).

*Occlusion de la veine rétinienne et décollement de l'épithélium pigmentaire de la rétine*

Si les patients signalent l'apparition d'un trouble de la vision, comme une diminution de la vision centrale, une vision floue ou une perte de l'acuité visuelle durant le traitement par dabrafenib en association au trametinib, veuillez vous référer au RCP du trametinib en poudre pour solution buvable (voir rubrique 4.2) pour les instructions sur l'adaptation posologique de trametinib. Pour les cas confirmés d'occlusion de la veine rétinienne ou de décollement de l'épithélium pigmentaire de la rétine, aucune adaptation posologique de dabrafenib n'est requise lorsqu'il est pris en association au trametinib.

*Pneumopathie interstitielle diffuse (PID)/Pneumopathie*

Chez les patients traités par dabrafenib en association au trametinib pour lesquels une pneumopathie interstitielle diffuse (PID) ou une pneumopathie est suspectée, incluant les patients présentant de nouveaux symptômes et signes pulmonaires ou une progression de symptômes et signes préexistants incluant une toux, une dyspnée, une hypoxie, un épanchement pleural ou des infiltrats pulmonaires, dans l'attente des résultats des investigations cliniques, veuillez vous référer au RCP du trametinib en poudre pour solution buvable (voir rubrique 4.2) pour les instructions concernant l'adaptation posologique de trametinib. Aucune adaptation de la posologie de dabrafenib n'est requise lorsqu'il est pris en association au trametinib en cas de PID ou de pneumopathie.

*Populations particulières*

*Insuffisants hépatiques*

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère. Aucune donnée clinique n'est disponible chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée à sévère et l'éventuelle nécessité d'adapter la posologie ne peut être déterminée (voir la rubrique 5.2). Le métabolisme hépatique et la sécrétion biliaire constituent les principales voies d'élimination du dabrafenib et de ses métabolites ; l'exposition au dabrafenib est potentiellement supérieure chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée à sévère. Le dabrafenib doit être utilisé avec prudence en cas d'insuffisance hépatique modérée à sévère.

### *Insuffisants rénaux*

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance rénale légère à modérée. Aucune donnée clinique n'est disponible chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère et l'éventuelle nécessité d'adapter la posologie ne peut être déterminée (voir la rubrique 5.2). Le dabrafenib doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère.

### *Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité de l'association dabrafenib et trametinib chez les enfants âgés de moins de 1 an n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. Des études réalisées chez de jeunes animaux ont mis en évidence des effets du dabrafenib qui n'ont pas été observés chez les animaux adultes (voir la rubrique 5.3). Les données de sécurité à long-terme chez les patients pédiatriques sont actuellement limitées.

### Mode d'administration

Finlee est à prendre par voie orale.

Finlee doit être administré sans nourriture, au moins une heure avant, ou deux heures après un repas (voir rubrique 5.2). Du lait maternel et/ou infantile peut être donné à la demande si le patient ne peut pas rester à jeun.

Il est recommandé que les prises de Finlee se fassent à la même heure chaque jour avec un intervalle d'environ 12 h entre chaque prise. La dose unique quotidienne de trametinib doit être prise tous les jours au même moment que la dose du matin ou du soir de Finlee.

Si le patient est incapable d'avaler et qu'il a une sonde nasogastrique *in situ*, la suspension de comprimés de Finlee peut être administrée via la sonde d'alimentation.

Les instructions pour la préparation et l'administration sont fournies en rubrique 6.6.

### **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

### **4.4 Mises en garde et précautions d'emploi**

Finlee est destiné à être utilisé en association au trametinib en poudre pour solution buvable car les données d'efficacité du dabrafenib en monothérapie et du trametinib en monothérapie dans les gliomes présentant une mutation BRAF V600 sont limitées. Le RCP du trametinib en poudre pour solution buvable doit être consulté avant l'initiation du traitement. Pour plus d'informations sur les mises en garde et les précautions d'emploi associées au traitement par trametinib, veuillez vous référer au RCP de trametinib en poudre pour solution buvable.

### Test BRAF V600E

L'efficacité et la sécurité du dabrafenib n'ont pas été établies chez les patients atteints d'un gliome non porteur d'une mutation BRAF. Le dabrafenib ne doit pas être utilisé chez les patients atteints d'un gliome non porteur d'une mutation BRAF (voir rubrique 5.1).

### Nouvelles tumeurs malignes

De nouvelles tumeurs malignes, cutanées ou non cutanées, peuvent survenir lorsque le dabrafenib est utilisé en association au trametinib.

### Tumeurs cutanées

Des tumeurs cutanées malignes telles que des carcinomes épidermoïdes cutanés (CEC) incluant des cas de kératoacanthome et de nouveaux mélanomes primitifs ont été observés chez les patients adultes traités par dabrafenib en association au trametinib (voir la rubrique 4.8). Il est recommandé d'examiner la peau du patient avant l'initiation du traitement par dabrafenib puis mensuellement pendant le traitement et jusqu'à 6 mois après le traitement. Le contrôle de la peau doit continuer pendant 6 mois après la fin du traitement par dabrafenib ou jusqu'à l'initiation d'un autre traitement antinéoplasique.

Les lésions de la peau suspectes doivent être prises en charge par une exérèse chirurgicale et ne nécessitent pas de modification du traitement. Les patients doivent être informés d'avertir immédiatement leur médecin en cas d'apparition d'une nouvelle lésion de la peau.

### Tumeurs malignes non cutanées

Des expérimentations *in vitro* ont montré une activation paradoxale de la voie de signalisation de la protéine kinase activée par les facteurs mitogènes (mitogen-activated protein kinase, MAP-kinase) dans des cellules ne présentant pas de mutation BRAF mais des mutations RAS, après exposition à des inhibiteurs de BRAF. Cette activation peut conduire à un risque accru de cancers non cutanés par exposition au dabrafenib chez les patients porteurs de mutations RAS (voir rubrique 4.8). Des cancers associés à la mutation RAS ont été rapportés dans les études cliniques chez les adultes, y compris avec un autre inhibiteur de BRAF (leucémie myélomonocytaire chronique et carcinome épidermoïde non cutané de la tête et du cou), ainsi qu'avec le dabrafenib administré en monothérapie (adénocarcinome pancréatique, adénocarcinome du canal cholédoque) ou en association avec le trametinib (cancer colorectal, cancer pancréatique).

Les bénéfices et les risques doivent être évalués avant l'administration de dabrafenib chez les patients présentant ou ayant présenté un cancer associé à des mutations RAS. Les patients doivent faire l'objet d'un dépistage de tumeurs malignes occultes préexistantes.

La surveillance visant à détecter l'apparition de tumeurs non cutanées récidivantes/secondaires doit se poursuivre jusqu'à 6 mois après l'arrêt du dabrafenib ou jusqu'à l'instauration d'un autre traitement antinéoplasique. Les anomalies observées doivent être prises en charge selon la pratique clinique.

### Hémorragie

Des événements hémorragiques ont été rapportés chez des patients adultes et pédiatriques traités par dabrafenib en association au trametinib (voir la rubrique 4.8). Des événements hémorragiques majeurs et des hémorragies d'issue fatale, sont survenus chez les patients adultes traités par dabrafenib en association au trametinib. Le risque potentiel de ces événements chez les patients présentant un taux de plaquettes bas ( $< 75\ 000/\text{mm}^3$ ) n'a pas été établi étant donné que ces patients avaient été exclus des études cliniques. Le risque hémorragique peut être majoré par l'utilisation concomitante de médicaments antiplaquettaires ou anticoagulants. En cas d'hémorragie, les patients doivent être traités en fonction de la situation clinique.

### Troubles visuels

Des cas de réactions ophtalmologiques incluant des uvéites et des iridocyclites ont été rapportés chez des patients pédiatriques traités par dabrafenib en association au trametinib (voir rubrique 4.8), dans certains cas avec un délai d'apparition de plusieurs mois. Lors des études cliniques chez les patients adultes traités par dabrafenib, des réactions ophtalmologiques, incluant des uvéites, des iridocyclites et des iritis ont été rapportées. Les patients doivent être surveillés régulièrement afin de détecter des signes et symptômes visuels (tels qu'une modification de la vision, une photophobie et des douleurs oculaires) pendant le traitement.

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire tant que les traitements locaux peuvent contrôler l'inflammation oculaire. Si l'uvéite ne répond pas au traitement ophtalmologique local, interrompre le dabrafenib jusqu'à disparition de l'inflammation oculaire, puis reprendre le dabrafenib à une dose réduite d'un palier. En cas de diagnostic d'une uvéite, aucune adaptation posologique de trametinib n'est nécessaire lorsqu'il est administré en association au dabrafenib.

Des cas de panuvéite bilatérale ou d'iridocyclite bilatérale évoquant un syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada ont été rapportés chez des patients traités par dabrafenib en association avec le trametinib. Interrompre le dabrafenib jusqu'à la résolution de l'inflammation oculaire et envisager la consultation d'un ophtalmologue. Un traitement systémique par corticostéroïdes peut s'avérer nécessaire.

Un décollement de la rétine et une occlusion de la veine rétinienne peuvent survenir avec dabrafenib associé au trametinib. Veuillez vous référer au RCP du trametinib en poudre pour solution buvable (rubrique 4.4). Aucune adaptation posologique de dabrafenib n'est requise lorsqu'il est pris en association au trametinib suite à un diagnostic d'occlusion de la veine rétinienne ou de décollement de l'épithélium pigmentaire de la rétine.

### Pyrexie

Des cas de fièvre ont été rapportés dans les études cliniques évaluant le dabrafenib chez des patients adultes et pédiatriques (voir la rubrique 4.8). Des événements fébriles graves non infectieux ont été identifiés (définis tels qu'une fièvre associée à des frissons sévères, une déshydratation, une hypotension et/ou une insuffisance rénale aiguë d'origine pré-rénale chez des sujets dont la fonction rénale était normale à l'inclusion). Chez les patients pédiatriques qui ont reçu le dabrafenib en association au trametinib, le délai médian de survenue de la pyrexie était de 1,5 mois. Chez les patients adultes atteints d'un mélanome non résécable ou métastatique ayant reçu dabrafenib en association au trametinib et ayant développé une pyrexie, environ la moitié des premiers épisodes de pyrexie sont survenus au cours du premier mois de traitement et environ un tiers des patients ont présenté 3 épisodes ou plus. Les patients ayant présenté des épisodes fébriles graves non infectieux ont bien répondu à une interruption de traitement et/ou des réductions de la dose ainsi qu'à la prise en charge symptomatique.

Le traitement avec dabrafenib et trametinib doit être interrompu si la température corporelle du patient est  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  (voir la rubrique 5.1). En cas de récurrence, le traitement peut également être interrompu au premier symptôme de pyrexie. Un traitement par antipyrétiques tels que l'ibuprofène ou le paracétamol doit être instauré. L'utilisation de corticostéroïdes par voie orale doit être envisagée dans le cas où les antipyrétiques s'avèrent insuffisants. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance en vue de détecter tout signe ou symptôme évocateur d'infection. Le traitement peut être repris dès lors que la fièvre a disparu. Si la fièvre est associée à d'autres signes et symptômes sévères, le traitement doit être redémarré à une dose réduite une fois l'épisode fébrile résolu et si l'état clinique du patient le permet (voir la rubrique 4.2).

### Diminution de la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG)/dysfonction ventriculaire gauche

Des cas de diminution de la FEVG ont été rapportés lors du traitement par dabrafenib en association au trametinib à la fois chez des patients adultes et pédiatriques (voir la rubrique 4.8). Dans les études cliniques chez les patients pédiatriques, le délai médian de survenue d'une diminution de la FEVG était d'environ un mois. Dans les études cliniques chez les patients adultes, le délai médian de survenue d'une dysfonction ventriculaire gauche, d'une insuffisance cardiaque, ou d'une diminution de la FEVG était entre 2 et 5 mois.

Chez les patients traités par dabrafenib en association au trametinib, des cas de dysfonctions aigues sévères du ventricule gauche dus à une myocardite ont été rapportés occasionnellement. Une récupération complète a été observée à l'arrêt du traitement. Les médecins doivent être vigilants quant à la possibilité de survenue d'une myocardite chez les patients qui développent pour la première fois ou présentent une aggravation des signes ou symptômes cardiaques. Pour plus d'informations, veuillez vous référer au RCP du trametinib en poudre pour solution buvable (rubrique 4.4). Aucune adaptation de la posologie du dabrafenib n'est nécessaire lorsqu'il est pris en association au trametinib.

#### Insuffisance rénale

Une insuffisance rénale a été identifiée chez ≤ 1 % des patients adultes traités par dabrafenib en association au trametinib. Les cas observés chez les patients adultes étaient généralement associés à une pyrexie et une déshydratation et ont bien répondu à une interruption du traitement et à une prise en charge symptomatique. Des cas de néphrite granulomateuse ont également été rapportés chez les patients adultes. La créatininémie des patients doit être régulièrement surveillée durant le traitement. Si la créatinine augmente, il peut être nécessaire d'interrompre le traitement selon le tableau clinique. Le dabrafenib n'a pas été étudié chez des patients ayant une insuffisance rénale (définie par une créatinine > 1,5 fois la valeur supérieure de la normale) ; en conséquence, la prudence est recommandée dans ce contexte (voir la rubrique 5.2).

#### Evènements hépatiques

Des effets indésirables hépatiques ont été rapportés dans les études cliniques réalisées chez les patients adultes et pédiatriques avec dabrafenib en association au trametinib (voir la rubrique 4.8). Il est recommandé de surveiller la fonction hépatique des patients toutes les quatre semaines pendant les 6 premiers mois de traitement. La surveillance hépatique peut être poursuivie par la suite, selon la situation clinique.

#### Modifications de la pression artérielle

Des hypertension et des hypotensions ont été rapportées dans les études cliniques avec le dabrafenib en association au trametinib (voir la rubrique 4.8). La pression artérielle doit être mesurée à l'instauration du traitement puis surveillée pendant le traitement et la prise en charge d'une hypertension par un traitement standard est à envisager si nécessaire.

#### Pneumopathie interstitielle diffuse (PID)/pneumopathie

Des cas de pneumopathie ou de PID ont été rapportés chez les patients adultes lors des études cliniques avec dabrafenib en association au trametinib. Veuillez vous référer au RCP du trametinib en poudre pour solution buvable pour plus d'informations.

#### Eruption cutanée

Des éruptions cutanées ont été observées chez 49 % des patients pédiatriques au cours des études cliniques lorsque le dabrafenib est utilisé en association au trametinib (voir la rubrique 4.8). Dans la majorité des cas, les éruptions étaient de grade 1 ou 2 et n'ont pas nécessité de réduction de posologie ou d'interruption du traitement.

#### Effets indésirables cutanés graves

Des cas d'effets indésirables cutanés graves incluant le syndrome de Stevens-Johnson, et la réaction d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS pour Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms), pouvant menacer le pronostic vital ou être fatals, ont été rapportés lors de traitement par l'association dabrafenib/trametinib chez des patients adultes. Avant d'initier le traitement, les patients doivent être informés des signes et symptômes des réactions cutanées et être étroitement surveillés. Si des signes et symptômes évocateurs d'une réaction cutanée grave apparaissent, le dabrafenib et le trametinib doivent être arrêtés.

### Rhabdomyolyse

Des cas de rhabdomyolyse ont été rapportés chez des patients adultes traités par dabrafenib en association au trametinib. Les signes ou symptômes d'une rhabdomyolyse doivent justifier une évaluation clinique appropriée et une prise en charge adaptée. Veuillez vous référer au RCP du trametinib en poudre pour solution buvable, pour plus d'informations.

### Pancréatite

Des cas de pancréatite ont été rapportés chez des patients adultes et pédiatriques traités par dabrafenib en association au trametinib lors des études cliniques (voir la rubrique 4.8). Une douleur abdominale inexplicable doit être rapidement investiguée par le dosage de l'amylase et la lipase sériques. Les patients doivent être étroitement surveillés lors de la reprise du traitement après un épisode de pancréatite.

### Thrombose veineuse profonde/Embolie pulmonaire

Une embolie pulmonaire ou une thrombose veineuse profonde peut survenir. Si les patients développent des symptômes d'embolie pulmonaire ou de thrombose veineuse profonde tels qu'un essoufflement, une douleur thoracique, ou un gonflement des bras ou des jambes, ils doivent consulter immédiatement un médecin. Le traitement doit être arrêté définitivement en cas d'embolie pulmonaire mettant en jeu le pronostic vital.

### Affections gastro-intestinales

Des cas de colites et d'entérocolites ont été rapportés chez les patients pédiatriques traités par dabrafenib en association au trametinib (voir la rubrique 4.8). Des colites et perforations gastro-intestinales, parfois d'issue fatale, ont été rapportées chez des patients adultes prenant du dabrafenib en association au trametinib. Veuillez vous référer au RCP du trametinib en poudre pour solution buvable pour plus d'informations.

### Sarcoïdose

Des cas de sarcoïdose ont été signalés chez des patients adultes traités par dabrafenib en association avec le trametinib, impliquant principalement la peau, les poumons, les yeux et les ganglions lymphatiques. Dans la majorité des cas, le traitement par dabrafenib et trametinib a été maintenu. En cas de diagnostic de sarcoïdose, il convient d'envisager un traitement approprié.

### Femmes en âge de procréer/ Fertilité chez les hommes

Avant d'initier le traitement chez des femmes en âge de procréer, une information appropriée sur les méthodes de contraception efficaces doit être fournie. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser des méthodes de contraception efficaces tout au long de leur traitement, durant les 2 semaines suivant l'arrêt du traitement par dabrafenib et durant les 16 semaines suivant l'arrêt du traitement par trametinib. Les patients de sexe masculin traités par dabrafenib en association au trametinib doivent être informés du risque potentiel d'altération de la spermatogénèse, qui peut être irréversible (voir la rubrique 4.6).

### Lymphohistiocytose hémophagocytaire

Après la mise sur le marché, une lymphohistiocytose hémophagocytaire (LHH) a été observée chez des patients adultes traités par dabrafenib en association au tramétinib. Il convient de faire preuve de prudence lorsque le dabrafenib est administré en association au tramétinib. En cas de confirmation de LHH, l'administration de dabrafenib et de tramétinib doit être interrompue, et un traitement de la LHH doit être instauré.

## Syndrome de lyse tumorale (SLT)

La survenue d'un SLT, qui peut être fatal dans certains cas, a été observée chez les patients traités par du dabrafenib en association au trametinib (voir rubrique 4.8). Les facteurs de risque de SLT comprennent une charge tumorale élevée, une insuffisance rénale chronique préexistante, une oligurie, une déshydratation, une hypotension et des urines acides. Les patients présentant des facteurs de risque de SLT doivent être étroitement surveillés et une hydratation prophylactique doit être envisagée. Les SLT sont à traiter rapidement, comme indiqué cliniquement.

## Effets d'autres médicaments sur le dabrafenib

Le dabrafenib est un substrat des cytochromes CYP2C8 et CYP3A4. Les inducteurs puissants de ces enzymes doivent, dans la mesure du possible, être évités car ces agents peuvent diminuer l'efficacité du dabrafenib (voir la rubrique 4.5).

## Effets du dabrafenib sur d'autres médicaments

Le dabrafenib est un inducteur des enzymes de métabolisation, ce qui peut entraîner une perte d'efficacité de nombreux médicaments couramment utilisés (voir les exemples détaillés à la rubrique 4.5). Une revue de l'utilisation des médicaments est par conséquent indispensable avant toute initiation d'un traitement par le dabrafenib. L'utilisation concomitante de dabrafenib avec des médicaments qui sont des substrats sensibles de certaines enzymes de métabolisation ou de protéines de transport (voir la rubrique 4.5) doit généralement être évitée s'il n'est pas possible de suivre l'efficacité ou d'adapter la posologie.

L'administration concomitante du dabrafenib et de la warfarine conduit à une diminution de l'exposition à la warfarine. La prudence est de rigueur et une surveillance renforcée de l'INR (International Normalised Ratio) est recommandée lors de l'utilisation concomitante du dabrafenib et de la warfarine, et lors de l'arrêt du dabrafenib (voir la rubrique 4.5).

L'administration concomitante du dabrafenib et de la digoxine peut conduire à une diminution de l'exposition à la digoxine. La prudence est de rigueur et une surveillance renforcée de la digoxine est recommandée quand la digoxine (un substrat de transporteurs) est utilisée de façon concomitante avec le dabrafenib, et lors de l'arrêt du dabrafenib (voir la rubrique 4.5).

## Excipients

### Potassium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (39 mg) de potassium par dose journalière maximale, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans potassium ».

### Alcool benzylique

Ce médicament contient moins de 0,00078 mg d'alcool benzylique dans chaque comprimé dispersible.

L'alcool benzylique peut provoquer des réactions allergiques.

Les patients âgés de moins de 3 ans doivent être surveillés pour l'apparition de symptômes respiratoires.

Les patientes en âge de procréer doivent être informées du risque potentiel que représente l'excipient alcool benzylique sur le fœtus en raison du risque d'accumulation dans le temps pouvant causer une acidose métabolique.

Les comprimés dispersibles de dabrafenib doivent être utilisés avec prudence chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique ou rénale, en raison du risque d'accumulation de l'alcool benzylique dans le temps pouvant causer une acidose métabolique.

## **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

### Effets d'autres médicaments sur le dabrafenib

Le dabrafenib est un substrat des cytochromes CYP2C8 et CYP3A4, alors que les métabolites actifs l'hydroxy-dabrafenib et le déméthyl-dabrafenib sont des substrats du cytochrome CYP3A4. Les médicaments qui sont de puissants inhibiteurs ou inducteurs des cytochromes CYP2C8 et CYP3A4 sont par conséquent susceptibles de respectivement augmenter ou diminuer les concentrations du dabrafenib. Dans la mesure du possible, d'autres agents doivent être envisagés pendant le traitement par le dabrafenib. Le dabrafenib doit être utilisé avec prudence lorsque des inhibiteurs puissants (par exemple : le kéroconazole, le gemfibrozil, la nefazodone, la clarithromycine, le ritonavir, le saquinavir, la télithromycine, l'itraconazole, le voriconazole, le posaconazole, l'atazanavir) sont co-administrés avec le dabrafenib. La co-administration du dabrafenib avec des inducteurs puissants des cytochromes CYP2C8 ou CYP3A4 (tel que la rifampicine, la phénytoïne, la carbamazépine, le phénobarbital ou le millepertuis (*Hypericum perforatum*)) doit être évitée.

L'administration de kéroconazole (un inhibiteur du cytochrome CYP3A4) à une dose de 400 mg par jour, avec le dabrafenib à une dose de 75 mg deux fois par jour a entraîné une augmentation de l'ASC du dabrafenib de 71 % et de la  $C_{max}$  du dabrafenib de 33 % par rapport à l'administration de dabrafenib seul. La co-administration a conduit à des augmentations de l'ASC des métabolites hydroxy-dabrafenib et déméthyl-dabrafenib (augmentations respectives de 82 % et 68 %). Une diminution de 16 % de l'ASC a été observée pour le carboxy-dabrafenib.

L'administration de gemfibrozil (un inhibiteur du cytochrome CYP2C8) à une dose de 600 mg par jour, avec le dabrafenib à une dose de 75 mg deux fois par jour a entraîné une augmentation de l'ASC du dabrafenib de 47 % mais n'a pas modifié la  $C_{max}$  du dabrafenib par rapport à l'administration de dabrafenib seul. Le gemfibrozil n'a pas eu d'effet cliniquement significatif sur l'exposition systémique aux métabolites du dabrafenib ( $\leq 13\%$ ).

L'administration de rifampicine (un inducteur du CYP3A4/CYP2C8) à une dose de 600 mg par jour avec le dabrafenib à une dose de 150 mg deux fois par jour, à doses répétées, a entraîné une diminution de la  $C_{max}$  du dabrafenib (27 %) et de l'ASC (34 %). Aucun changement significatif de l'ASC de l'hydroxy-dabrafenib n'a été noté. L'ASC du carboxy-dabrafenib a augmenté de 73 % et l'ASC du desméthyl-dabrafenib a diminué de 30 %.

L'administration concomitante de doses répétées du dabrafenib à 150 mg deux fois par jour et du rabéprazole à 40 mg par jour, un agent élévant le pH, a entraîné une augmentation de 3 % de l'ASC du dabrafenib et à une diminution de 12 % de sa  $C_{max}$ . Ces modifications de l'ASC et de la  $C_{max}$  du dabrafenib ne sont pas considérées comme cliniquement significatives. Il n'est pas attendu que les médicaments qui modifient le pH des voies digestives supérieures (c'est-à-dire les inhibiteurs de la pompe à protons, les anti-H<sub>2</sub>, les antiacides) réduisent la biodisponibilité du dabrafenib.

## Effets du dabrafenib sur d'autres médicaments

Le dabrafenib est un inducteur enzymatique qui augmente la synthèse des enzymes métabolisant les médicaments, dont les cytochromes CYP3A4, CYP2Cs et CYP2B6, et peut augmenter la synthèse des transporteurs ; en conséquence, les concentrations plasmatiques des médicaments métabolisés par ces enzymes sont diminuées, et peut affecter certains médicaments transportés. La diminution des concentrations plasmatiques peut entraîner une diminution voire une perte de l'effet clinique de ces médicaments. Il existe également un risque d'augmentation de la formation des métabolites actifs de ces médicaments. Les enzymes susceptibles d'être induites incluent le cytochrome CYP3A au niveau du foie et de l'intestin, ainsi que les cytochromes CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 et les enzymes UGT (enzymes responsables de la glycuroconjugaaison). La protéine de transport P-gp peut également être induite, tout comme d'autres transporteurs (par exemple : MRP-2). L'induction de l'OATP1B1/1B3 et de la BCRP est peu probable d'après les observations obtenues lors d'une étude clinique avec la rosuvastatine.

*In vitro*, le dabrafenib a entraîné des augmentations dose-dépendantes des cytochromes CYP2B6 et CYP3A4. Une étude clinique d'interaction a mis en évidence une diminution de la  $C_{max}$  et de l'ASC du midazolam par voie orale (un substrat du CYP3A4) de respectivement 47 % et 65 % lors de sa co-administration avec des doses répétées de dabrafenib.

L'administration de dabrafenib et de warfarine a entraîné une diminution de l'ASC de la S-warfarine et de la R-warfarine respectivement de 37 % et 33 % par rapport à l'administration de warfarine seule. La  $C_{max}$  de la S-warfarine et de la R-warfarine a augmenté de 18 % et 19 %.

Des interactions avec de nombreux médicaments éliminés par métabolisation ou par un transporteur actif sont prévisibles. Si leur effet thérapeutique revêt une grande importance pour le patient et que les adaptations posologiques ne sont pas facilement réalisables sur la base de la surveillance de l'efficacité ou de la mesure des concentrations plasmatiques, ces médicaments doivent être évités ou utilisés avec prudence. Il semblerait que le risque de lésions hépatiques après administration de paracétamol soit plus important chez les patients recevant un traitement concomitant par inducteurs enzymatiques.

Un grand nombre de médicaments est potentiellement concerné, bien que l'importance des interactions puisse être variable. Les catégories de médicaments pouvant être concernés incluent (liste non exhaustive) :

- analgésiques (par exemple : fentanyl, méthadone)
- antibiotiques (par exemple : clarithromycine, doxycycline)
- agents anti-cancéreux (par exemple : cabazitaxel)
- anticoagulants (par exemple : acénocoumarol, warfarine, voir la rubrique 4.4)
- antiépileptiques (par exemple : carbamazépine, phénytoïne, primidone, acide valproïque)
- antipsychotiques (par exemple : halopéridol)
- inhibiteurs des canaux calciques (par exemple : diltiazem, félodipine, nicardipine, nifédipine, vérapamil)
- glycosides cardiotoniques (par exemple : digoxine - voir la rubrique 4.4)
- corticoïdes (par exemple : dexaméthasone, méthylprednisolone)
- médicaments antiviraux pour le traitement du VIH (par exemple : amprénavir, atazanavir, darunavir, délavirdine, éfavirenz, fosamprénavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, saquinavir, tipranavir)
- contraceptifs hormonaux (voir la rubrique 4.6)
- hypnotiques (par exemple : diazépam, midazolam, zolpidem)
- immunosuppresseurs (par exemple : ciclosporine, tacrolimus, sirolimus)
- statines métabolisées par le cytochrome CYP3A4 (par exemple : atorvastatine, simvastatine)

L’induction est susceptible de survenir après 3 jours d’administration du dabrafenib à doses répétées. A l’arrêt du dabrafenib, l’induction disparaît graduellement, les concentrations des cytochromes sensibles CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 et CYP2C19, de l’UDP glucuronosyl transférase (UGT) et des substrats de transporteurs (par exemple : P-gp ou MRP-2) peuvent augmenter ; les patients devront faire l’objet d’une recherche de toxicité et les doses de ces agents sont susceptibles de devoir être ajustées.

*In vitro*, le dabrafenib est un inhibiteur suicide du cytochrome CYP3A4. Par conséquent, une inhibition transitoire du CYP3A4 peut être observée au cours des premiers jours de traitement.

#### Effets du dabrafenib sur les systèmes de transport de substances médicamenteuses

*In vitro*, le dabrafenib est un inhibiteur du polypeptide humain de transport d’anions organiques (OATP) 1B1 (OATP1B1), OATP1B3 et de la BCRP. Suite à l’administration concomitante d’une dose unique de rosuvastatine (substrat de l’OATP1B1, de l’OATP1B3 et de la BCRP) avec des doses répétées de dabrafenib chez des patients adultes, la  $C_{max}$  de la rosuvastatine a été augmentée 2,6 fois alors que l’ASC n’a été modifiée que de façon minime (augmentation de 7 %). Il est peu probable que l’augmentation de la  $C_{max}$  de la rosuvastatine ait un impact clinique.

Veuillez également vous référer aux informations sur les interactions médicamenteuses pour le trametinib en rubriques 4.4 et 4.5 du RCP du trametinib en poudre pour solution buvable.

#### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

##### Femmes en âge de procréer/Contraception chez les femmes

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser des méthodes de contraception efficaces pendant le traitement et pendant 2 semaines après l’arrêt du traitement par dabrafenib et pendant 16 semaines après l’arrêt du traitement par trametinib.

Le dabrafenib peut diminuer l’efficacité des contraceptifs hormonaux oraux ou administrés par voie systémique et une méthode alternative efficace de contraception, telle qu’une méthode contraceptive barrière, doit être utilisée (voir la rubrique 4.5).

##### Grossesse

Il n’existe pas de données sur l’utilisation du dabrafenib chez la femme enceinte. Les études réalisées chez l’animal ont montré une toxicité sur la reproduction ainsi que des toxicités sur le développement embryo-foetal, incluant des effets tératogènes (voir la rubrique 5.3). Le dabrafenib ne doit pas être administré aux femmes enceintes à moins que le bénéfice potentiel pour la mère ne l’emporte sur le risque possible pour le fœtus. Dans le cas où une grossesse surviendrait pendant le traitement par dabrafenib, la patiente devra être informée du risque potentiel pour le fœtus. Veuillez également vous référer au RCP du trametinib en poudre pour solution buvable (voir la rubrique 4.6) pour plus d’informations sur le trametinib.

##### Allaitement

Le passage du dabrafenib dans le lait maternel n’est pas connu. Un risque pour l’enfant allaité ne peut être exclu. La décision d’interrompre soit l’allaitement soit le traitement par le dabrafenib devra prendre en compte le bénéfice de l’allaitement pour l’enfant au regard du bénéfice du traitement pour la mère.

## Fertilité

Aucune donnée n'est disponible chez l'être humain pour le dabrafenib en association au trametinib. Le dabrafenib peut altérer la fertilité masculine et féminine, des effets sur les organes reproducteurs masculins et féminins ayant été observés chez l'animal (voir la rubrique 5.3). Les patients de sexe masculin prenant dabrafenib en association au trametinib doivent être informés du risque potentiel d'une atteinte de la spermatogénèse, qui peut être irréversible. Veuillez vous référer au RCP du trametinib en poudre pour solution buvable pour plus d'informations sur le trametinib.

## **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Le dabrafenib a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. L'état clinique du patient et le profil des effets indésirables du dabrafenib doivent être pris en compte lors de l'évaluation de la capacité du patient à effectuer des tâches qui font appel au discernement ou à des aptitudes motrices ou cognitives. Les patients devront être informés du risque potentiel de fatigue, de sensations vertigineuses ou de problèmes oculaires qui peuvent affecter ces activités.

## **4.8 Effets indésirables**

### Résumé du profil de sécurité

Dans les études cliniques pédiatriques avec dabrafenib en association au trametinib, les effets indésirables les plus fréquents (rapportés à une fréquence ≥ 20 %) ont été : la pyrexie (70 %), l'éruption cutanée (49 %), la céphalée (47 %), les vomissements (40 %), la fatigue (36 %), la sécheresse de la peau (35 %), la diarrhée (34 %), les hémorragies (34 %), la nausée (29 %), la dermatite acnéiforme (29 %), les douleurs abdominales (28 %), la neutropénie (26 %), la toux (24 %) et l'augmentation des transaminases (22 %). Les effets indésirables graves (grade 3/4) les plus fréquemment rapportés étaient : la neutropénie (15 %), la pyrexie (11 %), l'augmentation des transaminases (6 %) et la prise de poids (5 %). Les données à long terme sur la croissance et la maturation du squelette chez les patients pédiatriques sont actuellement limitées (voir la rubrique 5.3).

Le profil de sécurité chez les patients pédiatriques était en grande partie cohérent avec le profil de sécurité précédemment établi chez les patients adultes. Les effets indésirables supplémentaires suivants n'ont été rapportés jusqu'à présent que chez des patients adultes traités par dabrafenib en gélules et trametinib en comprimés : carcinome épidermoïde cutané, kératose séborrhéique, neuropathie périphérique (dont neuropathie sensorielle et motrice), lymphœdème, sécheresse buccale, kératose actinique, insuffisance rénale (fréquent), mélanome, acrochordon, sarcoïdose, choriorétinopathie, pneumonie, insuffisance rénale aigue, néphrite, insuffisance cardiaque, dysfonction ventriculaire gauche, pneumopathie interstitielle diffuse, rhabdomyolyse (peu fréquent), perforation gastro-intestinale, lymphohistiocytose hémophagocytaire (rare), syndrome de lyse tumorale, myocardite, syndrome de Stevens-Johnson, réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques, réactions cutanées associées au tatouage (fréquence indéterminée). De plus, des cas de panuvéite bilatérale ou d'iridocyclite bilatérale évoquant un syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada ont été rapportés chez des patients adultes.

### Liste tabulée des effets indésirables

Le profil de sécurité de l'association dabrafenib au trametinib a été évaluée à partir d'une analyse poolée de 171 patients pédiatriques, comprenant deux études menées chez des patients atteints de tumeurs solides avancées présentant une mutation BRAF V600. Quatre patients (2,3 %) étaient âgés de 1 à < 2 ans, 39 patients (22,8 %) étaient âgés de 2 à < 6 ans, 54 patients (31,6 %) étaient âgés de 6 à < 12 ans et 74 patients (43,3 %) étaient âgés de 12 à < 18 ans au moment de leur entrée dans l'étude. La durée moyenne du traitement était de 2,3 ans.

Les effets indésirables (tableau 4) sont listés ci-dessous par classe de système d'organes MedDRA classées par fréquence et utilisant la convention suivante : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1\,000$  à  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\,000$  à  $< 1/1\,000$ ), très rare ( $< 1/10\,000$ ) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés en ordre décroissant de gravité.

**Tableau 4 Effets indésirables sous dabrafenib en association au trametinib**

<b>Infections et infestations</b>	
Très fréquent	Paronychie, rhinopharyngite* <sup>1</sup>
Fréquent	Infection urinaire, cellulite
<b>Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant les kystes et polypes)</b>	
Très fréquent	Papillome cutané
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>	
Très fréquent	Neutropenie* <sup>2</sup> , anémie, leucopénie*
Fréquent	Thrombocytopénie*
<b>Affections du système immunitaire</b>	
Fréquent	Hypersensibilité
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>	
Fréquent	Déshydratation, diminution de l'appétit
<b>Affections du système nerveux</b>	
Très fréquent	Céphalée, sensations vertigineuses* <sup>3</sup>
<b>Affections oculaires</b>	
Fréquent	Vision floue, trouble de l'acuité visuelle, uvéite* <sup>4</sup>
Peu fréquent	Décollement de la rétine, œdème périorbitaire
<b>Affections cardiaques</b>	
Fréquent	Fraction d'éjection diminuée, bradycardie*
Peu fréquent	Bloc auriculoventriculaire <sup>5</sup>
<b>Affections vasculaires</b>	
Très fréquent	Hémorragie* <sup>6</sup>
Fréquent	Hypertension, hypotension
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>	
Très fréquent	Toux*
Fréquent	Dyspnée
<b>Affections gastro-intestinales</b>	
Très fréquent	Douleur abdominale*, constipation, diarrhée, nausée, vomissement
Fréquent	Pancréatite, stomatite
Peu fréquent	Colite*
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	
Très fréquent	Dermatite acnéiforme* <sup>7</sup> , sécheresse cutanée* <sup>8</sup> , prurit, éruption cutanée* <sup>9</sup> , érythème
Fréquent	Dermatite exfoliative généralisée* <sup>10</sup> , alopecie, syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire, folliculite, lésion cutanée, panniculite, hyperkératose, photosensibilité* <sup>11</sup>
Peu fréquent	Dermatose aiguë fébrile neutrophilique <sup>12</sup> , fissures cutanées, sueurs nocturnes, hyperhidrose

<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>	
Très fréquent	Arthralgie, douleur des extrémités
Fréquent	Myalgie*, spasmes musculaires* <sup>13</sup>
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	
Très fréquent	Pyrexie*, fatigue* <sup>14</sup> , prise de poids
Fréquent	Inflammation des muqueuses, œdème du visage*, frissons, œdème périphérique, syndrome pseudo-grippal
<b>Investigations</b>	
Très fréquent	Augmentation des transaminases* <sup>15</sup>
Fréquent	Hyponatrémie, hypophosphatémie, hyperglycémie, augmentation des phosphatases alcalines sanguines, augmentation des gamma GT, augmentation de la créatine phosphokinase sérique (CPK)

\*Désigne un groupe de deux termes préférés MedDRA ou plus qui étaient considérés comme cliniquement similaires.

1 la rhinopharyngite comprend également la pharyngite  
 2 la neutropénie comprend également la diminution du nombre de neutrophiles et la neutropénie fébrile  
 3 les sensations vertigineuses comprennent également le vertige  
 4 l'uvéite comprend également l'iridocyclite  
 5 le bloc auriculoventriculaire inclut le bloc auriculoventriculaire de premier degré  
 6 l'hémorragie comprend également l'épistaxis, l'hématurie, la contusion, l'hématome, l'augmentation du rapport international normalisé (INR), l'hémorragie anale, l'hémorragie au niveau du cathéter, l'hémorragie cérébrale, l'ecchymose, l'hématome extradural, l'hémorragie gastro-intestinale, l'hématochézie (rectorragie), les pétéchies, l'hémorragie post-procédures, l'hémorragie rectale, la diminution du nombre de globules rouges, l'hémorragie gastro-intestinale haute, l'hémorragie utérine, les saignements menstruels abondants et le purpura  
 7 la dermatite acnéiforme comprend également l'acné et l'acné pustuleuse  
 8 la sécheresse cutanée comprend également la xérose et la xérodermie  
 9 l'éruption cutanée comprend également l'éruption maculo-papulaire, l'éruption pustuleuse, l'éruption érythémateuse, l'éruption papuleuse, l'éruption maculaire  
 10 la dermatite exfoliative généralisée comprend également l'exfoliation de la peau et la dermatite exfoliative  
 11 la photosensibilité comprend la réaction de photosensibilité et les coups de soleil  
 12 la dermatose aiguë fébrile neutrophilique est un effet indésirable observé également sous dabrafenib en monothérapie (Tafinlar)  
 13 les spasmes musculaires comprennent également la raideur musculo-squelettique  
 14 la fatigue comprend également le malaise et l'asthénie  
 15 l'augmentation des transaminases, comprend l'augmentation de l'aspartate aminotransférase (ASAT), de l'alanine aminotransférase (ALAT) et l'hypertransaminasémie

### Description de certains effets indésirables

#### *Prise de poids*

La prise de poids a été rapportée uniquement dans la population pédiatrique. Elle a été rapportée comme un effet indésirable chez 16 % des patients pédiatriques dont 5 % étaient de grade 3, avec un arrêt de traitement chez 0,6 % des patients. Le délai médian de survenue de la prise de poids chez les patients pédiatriques recevant dabrafenib en association au trametinib était de 3,5 mois. Une augmentation du poids par rapport à la valeur initiale de  $\geq 2$  catégories de centiles de l'IMC (indice de masse corporelle) pour l'âge a été observée chez 36 % des patients.

#### *Hémorragie*

Des événements hémorragiques ont été observés chez 34 % des patients pédiatriques, avec des événements de grade 3 survenant chez 1,2 % des patients. L'événement hémorragique le plus fréquent (épistaxis) a été rapporté chez 18 % des patients pédiatriques. Le délai médian de survenue de l'événement hémorragique chez les patients pédiatriques était de 2,6 mois. Des événements hémorragiques, pour certains majeurs et des hémorragies d'issue fatale, sont survenus chez les patients adultes traités par dabrafenib en association au trametinib.

Le risque hémorragique peut être majoré par l'utilisation concomitante de médicaments antiplaquettaires ou anticoagulants. En cas d'hémorragie, les patients doivent être traités en fonction de la situation clinique (voir la rubrique 4.4).

### Réduction de la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) / dysfonction ventriculaire gauche

Des diminutions de la FEVG ont été rapportées chez 5,3 % des patients pédiatriques, dont moins de 1 % de grade 3. Le délai médian de survenue d'une réduction de la FEVG était d'environ 1 mois.

Les patients présentant une FEVG inférieure à la valeur de la limite inférieure de la normale institutionnelle n'ont pas été inclus dans les études cliniques avec dabrafenib. Le dabrafenib en association au trametinib doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant des pathologies susceptibles d'affecter la fonction ventriculaire gauche (voir les rubriques 4.2 et 4.4). Veuillez vous référer au RCP du trametinib en poudre pour solution buvable (rubrique 4.4).

### Pyrexie

Des cas de fièvre ont été rapportés dans les études cliniques avec le dabrafenib en association au trametinib (voir la rubrique 4.4). Une pyrexie a été rapportée chez 70 % des patients pédiatriques, avec des événements de grade 3 survenant chez 11 % des patients. Environ la moitié des premières manifestations de pyrexie chez les patients adultes sont survenues au cours du premier mois de traitement et environ un tiers des patients ont présenté 3 épisodes ou plus. Dans la population totale adulte pour l'analyse de sécurité, des événements fébriles graves non infectieux ont été identifiés chez 1 % des patients qui ont reçu dabrafenib en monothérapie (définis comme une fièvre associée à des frissons sévères, d'une déshydratation, d'une hypotension et/ou d'une insuffisance rénale aiguë d'origine pré-rénale chez des patients dont la fonction rénale était normale à l'inclusion). Ces épisodes fébriles graves non infectieux sont généralement survenus au cours du premier mois de traitement. Les patients ayant présenté des épisodes fébriles graves non infectieux ont bien répondu à une interruption de traitement et/ou une réduction de la dose ainsi qu'au traitement symptomatique instauré (voir les rubriques 4.2 et 4.4).

### Événements hépatiques

Des effets indésirables hépatiques ont été rapportés chez les patients adultes et pédiatriques dans les études cliniques réalisées avec le dabrafenib en association au trametinib. Dans la population de sécurité pédiatrique, une augmentation des ALAT et des ASAT étaient très fréquentes, rapportées chez 13 % et 16 % des patients, respectivement (voir la rubrique 4.4). Veuillez vous référer au RCP du trametinib en poudre pour solution buvable pour plus d'informations.

### Modifications de la pression artérielle

Une hypertension a été rapportée chez 2,3 % des patients pédiatriques, dont des grades 3 survenus chez 1,2 % des patients. Le délai médian d'apparition de l'hypertension chez les patients pédiatriques était de 5,4 mois.

Une hypotension a été rapportée chez 4,1 % des patients pédiatriques, avec des événements de grade 3 et plus survenant chez 2,3 % des patients. Le délai médian d'apparition d'une hypotension chez les patients pédiatriques était de 2,2 mois.

La pression artérielle doit être mesurée à l'instauration du traitement et surveillée pendant le traitement, et la prise en charge d'une hypertension par un traitement standard est à envisager, si nécessaire (voir la rubrique 4.4).

### Arthralgies

Des cas d'arthralgies ont été rapportés très fréquemment dans les populations de sécurité adulte et pédiatrique pour dabrafenib en association au trametinib. Dans la population de sécurité pédiatrique, des cas d'arthralgie ont été rapportés chez 13 % des patients, dont moins de 1 % était de grade 3. Des cas d'arthralgie ont été rapportés chez 25 % des patients adultes, principalement de grade 1 ou 2, les cas de grade 3 survenant peu fréquemment (< 1 %).

### Hypophosphatémie

Des cas d'hypophosphatémie ont été fréquemment rapportés dans les populations de sécurité adulte et pédiatrique traitées par dabrafenib en association au trametinib chez 4 % et 5,8 % respectivement. Il est à noter que des événements de grade 3 sont survenus chez 1 % des patients adultes. Chez les patients pédiatriques, les cas d'hypophosphatémie étaient de grade 1 et 2 uniquement.

### Pancréatite

Des cas de pancréatite ont été rapportés chez 1,2 % des patients pédiatriques, dont moins de 1 % était de grade 3. Dans les études cliniques chez les patients adultes, une pancréatite est survenue le premier jour de traitement par dabrafenib chez un patient atteint de mélanome métastatique et a récidivé suite à un rechallenge à une posologie réduite. Toute douleur abdominale inexplicable doit être investiguée, en incluant un dosage de l'amylase et de la lipase sériques. Les patients doivent être étroitement surveillés lors de la reprise du traitement après un épisode de pancréatite (voir la rubrique 4.4).

### Tumeurs cutanées

Dans la population de sécurité des études poolées chez les patients adultes traités par le dabrafenib en association au trametinib, 2 % des patients ont développé un CEC dont le délai médian de survenue était de 18 à 31 semaines. Le délai médian de diagnostic de la première survenue d'un CEC était de 223 jours (les valeurs allant de 56 à 510 jours). Tous les patients adultes ayant développé un CEC ou un nouveau mélanome primitif ont continué le traitement sans modification de posologie (voir rubrique 4.4).

### Tumeurs non cutanées

L'activation de la voie de signalisation MAP-kinase dans des cellules ne présentant pas de mutation BRAF peut entraîner une augmentation du risque de survenue de tumeurs malignes non cutanées, incluant des tumeurs avec mutations RAS (voir rubrique 4.4). Des tumeurs non cutanées malignes ont été rapportées chez moins de 1 % de la population de sécurité des études poolées chez l'adulte traitée par le dabrafenib en association au trametinib. Des cas de cancer avec mutation RAS ont été observés lors d'un traitement par dabrafenib en association au trametinib. Les patients doivent être surveillés en fonction de leur situation clinique.

### Insuffisance rénale

Une insuffisance rénale due à une azotémie extra-rénale associée à la pyrexie ou à une néphrite granulomateuse s'est révélée peu fréquente chez les patients adultes ; toutefois, le dabrafenib n'a pas été étudié chez les patients ayant une insuffisance rénale (définie par une créatinine > 1,5 fois la valeur supérieure de la normale). La prudence est recommandée dans cette situation (voir la rubrique 4.4).

### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – [voir Annexe V](#).

## **4.9 Surdosage**

Aucun symptôme de surdosage aigu n'a été rapporté chez des patients pédiatriques ayant reçu du dabrafenib en association au trametinib dans les études cliniques. Il n'y a pas d'antidote spécifique en cas de surdosage. En cas de surdosage, le patient doit recevoir un traitement symptomatique approprié et une surveillance adéquate si nécessaire.

## 5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Agent antinéoplasique, inhibiteurs de protéine kinase, inhibiteurs de la sérine-thréonine kinase B-Raf (BRAF), Code ATC: L01EC02

#### Mécanisme d'action

Le dabrafenib est un inhibiteur des protéines kinases RAF. Les mutations oncogéniques de BRAF conduisent à une activation constitutive de la voie RAS/RAF/MEK/ERK. La mutation BRAF la plus couramment observée est la mutation V600E, qui a été identifiée chez 19 % des patients pédiatriques atteints d'un GBG et chez environ 5 % des patients pédiatriques atteints d'un GHG.

#### Association au trametinib

Le trametinib est un inhibiteur allostérique, réversible et hautement sélectif de l'activation du signal régulé par MEK1 (mitogen-activated extracellular signal regulated kinase 1) et MEK2 et de l'activité des kinases. Les protéines MEK sont des composants de la voie régulée par la kinase ERK (extracellular signal related kinase). Dans les cancers humains, cette voie de signalisation est souvent activée par des formes mutées de BRAF, qui active MEK. Le trametinib inhibe l'activation de MEK par BRAF et inhibe l'activité de la kinase MEK.

Ainsi, trametinib et dabrafenib inhibent deux kinases de cette voie, MEK et RAF, conduisant ainsi à l'inhibition concomitante par l'association de la voie de signalisation. L'association de dabrafenib au trametinib a montré une activité anti-tumorale *in vitro* sur les lignées cellulaires cancéreuses BRAF V600 mutées et retarde l'apparition de résistance *in vivo* des xénogreffes BRAF V600 mutées.

#### Effets pharmacodynamiques

Les données précliniques issues de tests biochimiques ont démontré que le dabrafenib inhibait la forme activée des protéines kinases BRAF porteuses de mutations au niveau du codon 600 (Tableau 5).

**Tableau 5 Activité inhibitrice du dabrafenib sur les protéines kinases RAF**

Protéine kinase	Concentration inhibitrice 50 (nM)
BRAF V600E	0,65
BRAF WT	3,2
CRAF WT	5,0

#### Efficacité et sécurité cliniques

##### Population pédiatrique

L'efficacité clinique et la sécurité du traitement par dabrafenib en association au trametinib chez les patients pédiatriques âgés de 1 à < 18 ans atteints d'un gliome porteur de la mutation BRAF V600 ont été évaluées dans le cadre de l'étude clinique de phase II (EudraCT 2015-004015-20), en ouvert, multicentrique. Les patients atteints de gliome de bas grade (grades 1 et 2 de l'OMS 2016) qui nécessitaient un premier traitement par voie systémique ont été randomisés selon un rapport 2:1 pour recevoir du dabrafenib avec du trametinib ou du carboplatine avec de la vincristine, et les patients atteints de gliome de haut grade en rechute ou réfractaire (grades 3 et 4 de l'OMS 2016) ont été inclus dans un bras unique avec dabrafenib plus trametinib.

Le statut de mutation BRAF a été identifié de manière prospective via un test local ou un test de réaction en chaîne par polymérase (PCR) en laboratoire centralisé lorsqu'un test local n'était pas possible. De plus, une analyse des échantillons de tumeurs disponibles a été effectuée de manière rétrospective en laboratoire centralisé pour confirmer la mutation BRAF V600E.

La posologie du dabrafenib et du trametinib dans l'étude clinique dépendait de l'âge et du poids, le dabrafenib étant administré par voie orale à 2,625 mg/kg deux fois par jour pour les enfants de moins de 12 ans et à 2,25 mg/kg deux fois par jour pour les enfants de 12 ans et plus ; le trametinib a été administré par voie orale à 0,032 mg/kg une fois par jour pour les enfants de moins de 6 ans et à 0,025 mg/kg une fois par jour pour les enfants de 6 ans et plus. Les doses de dabrafenib ont été limitées à 150 mg deux fois par jour et les doses de trametinib à 2 mg une fois par jour. La posologie du carboplatine et de la vincristine dépendait de l'âge et de la surface corporelle avec des doses de 175 mg/m<sup>2</sup> et 1,5 mg/m<sup>2</sup>, respectivement, en perfusions hebdomadaires. Le carboplatine et la vincristine ont été administrés en cure d'induction de 10 semaines suivi de huit cures d'entretien de 6 semaines.

Le critère principal d'évaluation de l'efficacité dans les deux cohortes était le taux de réponse global (TRG, somme des réponses complètes/RC et partielles/RP confirmées) par une évaluation indépendante basée sur les critères RANO (2017) pour la cohorte GBG, et RANO (2010) pour la cohorte GHG. L'analyse principale a été réalisée lorsque tous les patients des deux cohortes avaient terminé au moins 32 semaines de traitement. L'analyse finale a été réalisée 2 ans après la fin des inclusions dans les deux cohortes.

#### *Gliome de bas grade (Grades 1 et 2 de l'OMS) pédiatrique porteur d'une mutation BRAF*

Dans la cohorte des gliomes de bas grade de l'étude, 110 patients ont été randomisés pour recevoir dabrafenib plus trametinib (n=73) ou carboplatine plus vincristine (n=37). L'âge médian était de 9,5 ans, avec 34 patients (30,9 %) âgés de 12 mois à < 6 ans, 36 patients (32,7 %) âgés de 6 à < 12 ans et 40 patients (36,4 %) âgés de 12 à < 18 ans ; 60 % étaient de sexe féminin. La majorité des patients (80 %) avait un gliome de grade 1 au diagnostic initial. Les pathologies les plus fréquentes étaient l'astrocytome pilocystique (30,9 %), le gangliome (27,3 %) et le GBG sans autre indication (18,2 %). Des sites métastatiques étaient présents chez 9 patients (8,2 %). Une chirurgie antérieure avait été rapportée chez 91 patients (82,7 %), dont une résection comme dernière procédure chirurgicale chez 28 patients (25,5 %). L'utilisation de corticostéroïdes par voie systémique a été rapporté chez 44 patients (41,5 %).

Lors de l'analyse principale, le TRG dans le bras dabrafenib plus trametinib a montré une amélioration statistiquement significative par rapport au bras carboplatine plus vincristine. Les tests hiérarchiques ultérieurs ont également démontré une amélioration statistiquement significative en termes de survie sans progression (SSP) par rapport à la chimiothérapie (tableau 6).

Lors de l'analyse principale, conduite après que tous les patients aient terminé 32 semaines de traitement ou aient arrêté le traitement prématurément, les données de survie globale (SG) étaient encore immatures (un décès a été rapporté dans le bras carboplatine plus vincristine (C+V)).

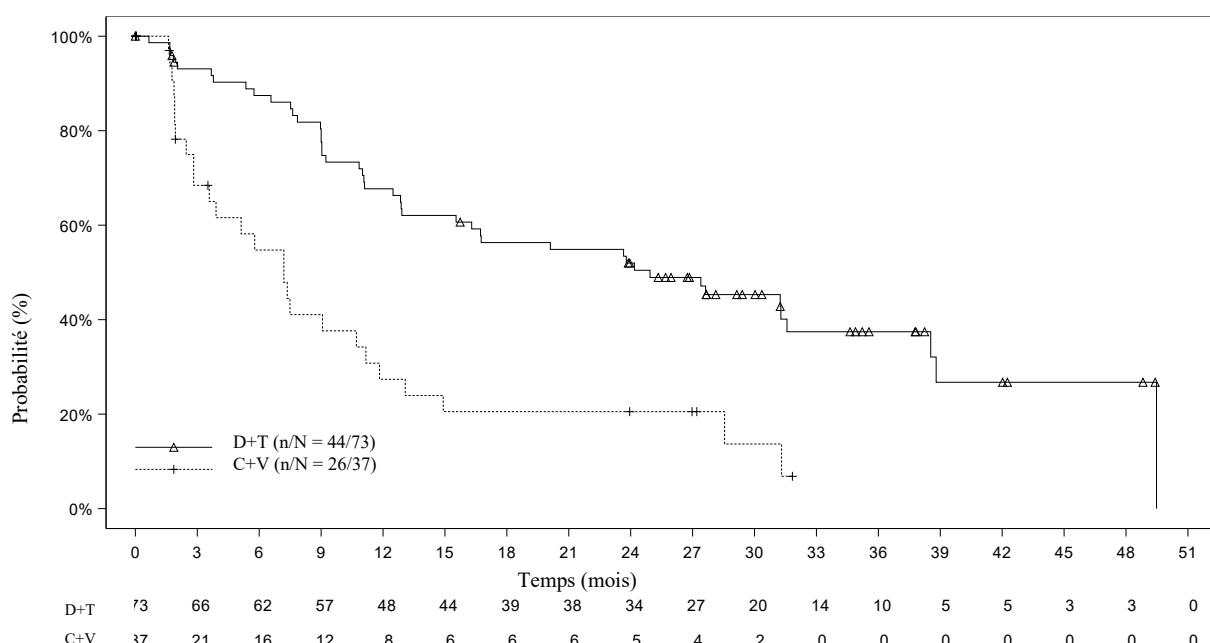
**Tableau 6 Réponse et survie sans progression basée sur la revue indépendante dans l'étude pivot G2201 (cohorte GBG, analyse principale)**

	Dabrafenib + Trametinib (D+T) N=73	Carboplatine + Vincristine (C+V) N=37
<b>Meilleure réponse globale</b>		
Réponse complète (RC), n (%)	2 (2,7)	1 (2,7)
Réponse partielle (RP), n (%)	32 (43,8)	3 (8,1)
Maladie stable (MS), n (%)	30 (41,1)	15 (40,5)
Progression de la maladie (PD), n (%)	8 (11,0)	12 (32,4)
Indéterminé, n (%)	1 (1,4)	6 (16,2) <sup>1</sup>
<b>Taux de réponse globale</b>		
TRG (RC+RP), (IC à 95%)	46,6 % (34,8 - 58,6%)	10,8 % (3,0 – 25,4%)
Odds ratio <sup>2</sup> , valeur de p	7,19 (2,3 - 22,4), p<0,001	
Différence de risque	35,8 % (20,6 – 51,0)	
<b>Survie sans progression (SSP)</b>		
Médiane (mois), (IC à 95 %)	20,1 (12,8 - NE)	7,4 (3,6 – 11,8)
Hazard ratio (IC à 95%), valeur de p	0,31 (0,17 - 0,55), p<0,001	

NE = non estimable  
<sup>1</sup> 4 patients randomisés dans le bras C+V sont sortis de l'essai avant de recevoir le traitement.  
<sup>2</sup> Odds ratio (D+T vs C+V) et un IC à 95 % venant d'une régression logistique avec le traitement comme seule covariable, c'est-à-dire que c'est la chance d'observer une réponse dans le bras D+T comparé à la chance d'observer une réponse dans le bras C+V. L'odds ratio > 1 est en faveur de D+T.

Lors de l'analyse finale (durée médiane de suivi : 39,0 mois), le TRG basé sur la revue indépendante était de 54,8 % dans le bras D+T et de 16,2 % dans le bras C+V avec un odds ratio de 6,26. L'analyse a également confirmé une amélioration de la SSP par rapport à la chimiothérapie, basée sur la revue indépendante, avec une réduction du risque de progression/décès estimée à 64 % (hazard ratio à 0,36). La SSP était de 24,9 mois dans le bras D+T et de 7,2 mois dans le bras C+V. Au moment de l'analyse finale, aucun décès supplémentaire n'a été rapporté dans les deux bras.

**Figure 1 Courbes de Kaplan-Meier de la survie sans progression basée sur la revue indépendante pour l'étude pivot G2201 (cohorte GBG, analyse finale)**



### *Gliome de haut grade (Grades 3 et 4 de l'OMS) pédiatrique porteur d'une mutation BRAF*

Dans la cohorte simple bras de l'étude pour les gliomes de haut grade, 41 patients atteints de gliome de haut grade en rechute ou réfractaire ont été inclus et traités par dabrafenib plus trametinib. L'âge médian était de 13,0 ans, avec 5 patients (12,2 %) âgés de 12 mois à < 6 ans, 10 patients (24,4 %) âgés de 6 à < 12 ans et 26 patients (63,4 %) âgés de 12 à < 18 ans ; 56 % étaient de sexe féminin. Le grade histologique au diagnostic initial était un grade 4 pour 20 patients (48,8 %), un grade 3 pour 13 patients (31,7 %), un grade 2 pour 4 patients (9,8 %), un grade 1 pour 3 patients (7,3 %) et le grade était manquant pour 1 patient (2,4 %). Les pathologies les plus fréquentes étaient le glioblastome multiforme (31,7 %), le xanthoastrocytome anaplasique pléomorphe (14,6 %), le GHG sans autre indication (9,8 %) et le xanthoastrocytome pléomorphe (9,8 %). Une chirurgie antérieure avait été rapportée chez 40 patients (97,6 %), dont une résection comme dernière procédure chirurgicale chez 24 patients (58,5 %). Une chimiothérapie antinéoplasique antérieure a été rapportée chez 33 patients (80,5 %). Une radiothérapie antérieure a été rapportée chez 37 patients (90,2 %). L'utilisation de corticostéroïdes par voie systémique pendant le traitement a été rapportée chez 24 patients (58,5 %).

Lors de l'analyse finale (durée médiane de suivi : 45,2 mois), le TRG basé sur la revue indépendante était de 56,1 % (23/41), (IC à 95 % : 39,7 - 71,5) : RC chez 14 patients (34,1 %) et RP chez 9 patients (22,0 %). La durée de réponse médiane (DDR) était de 27,4 mois (IC à 95 % : 9,2 - NE).

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

Les propriétés pharmacocinétiques du dabrafenib ont principalement été déterminées chez des patients adultes à partir de la formulation solide (gélules). La pharmacocinétique du dabrafenib après administration unique ou répétée ajustée en fonction du poids a également été évaluée chez 243 patients pédiatriques. L'analyse pharmacocinétique de la population a inclus 61 patients âgés de 1 à < 6 ans, 77 patients âgés de 6 à < 12 ans et 105 patients âgés de 12 à < 18 ans. La clairance était comparable à la clairance chez les patients adultes. Le poids a été identifié comme une covariable significative de la clairance du dabrafenib. L'âge n'était pas une covariable additionnelle significative. Les expositions pharmacocinétiques au dabrafenib à la posologie recommandée ajustée en fonction du poids chez les patients pédiatriques se situaient dans les limites de celles observées chez les adultes.

### Absorption

La suspension de dabrafenib en comprimés dispersibles était absorbé rapidement, avec un temps médian pour atteindre la concentration plasmatique maximale de 1,5 heures après l'administration. La biodisponibilité absolue orale moyenne des gélules de dabrafenib était de 94,5 %. Il est attendu que la suspension ait une biodisponibilité diminuée de 20 %. A partir des données venant de patients adultes avec la forme gélule, une diminution de l'exposition a été observée avec les doses répétées, probablement due à l'induction de son propre métabolisme. Le rapport moyen d'accumulation des ASC J18/J1 était de 0,73.

L'exposition au dabrafenib ( $C_{max}$  et ASC) a augmenté proportionnellement à la dose pour des doses comprises entre 12 mg et 300 mg après l'administration d'une dose unique, mais cette augmentation était moins proportionnelle à la dose après des doses répétées de deux fois par jour.

Dans l'étude pivot pédiatrique, la moyenne géométrique à l'état d'équilibre de la  $C_{max}$  et l'ASC<sub>tau</sub> étaient de 1330 ng/mL (93,5 %) et 4910 ng\*hr/mL (54,0 %) dans la cohorte GBG et de 1520 ng/mL (65,9 %) et 4300 ng\*hr/mL (44,7 %) dans la cohorte GHG.

### Effets de la nourriture

L'administration d'une dose unique de 150 mg de comprimés dispersibles en suspension avec un repas pauvre en graisse, pauvre en calories a réduit la biodisponibilité ( $C_{max}$  et ASC respectivement diminuées de 35 % et 29 %) et retardé l'absorption du dabrafenib par rapport à un état à jeun dans une étude menée chez des volontaires sains adultes.

## Distribution

Le dabrafenib se lie à 99,7 % aux protéines plasmatiques humaines. Le volume de distribution à l'état d'équilibre après administration d'une microdose intraveineuse chez les adultes était de 46 L.

## Biotransformation

Le dabrafenib est principalement métabolisé par les cytochromes CYP2C8 et CYP3A4 en hydroxy-dabrafenib, qui est ensuite oxydé par le CYP3A4 pour former le carboxy-dabrafenib. Le carboxy-dabrafenib peut être décarboxylé par un processus non-enzymatique pour former le déméthyl-dabrafenib. Le carboxy-dabrafenib est excrété dans la bile et les urines. Le déméthyl-dabrafenib peut aussi se former dans l'intestin et être réabsorbé. Le déméthyl-dabrafenib est métabolisé par le CYP3A4 en métabolites oxydatifs. La demi-vie terminale de l'hydroxy-dabrafenib est comparable à celle du composé parent, avec une demi-vie de 10 heures, tandis que les demi-vies des métabolites carboxy- et déméthyl-dabrafenib étaient plus longues (21-22 heures). Chez les patients pédiatriques, le rapport moyen de l'ASC métabolite/composé parent (CV %) après administration de doses répétées de gélules ou de comprimés dispersibles en suspension étaient respectivement de 0,64 (28 %), 15,6 (49 %) et 0,69 (62 %) pour l'hydroxy, le carboxy- et le déméthyl-dabrafenib, respectivement. Sur la base des expositions, de la puissance relative et des propriétés pharmacocinétiques, l'hydroxy- et le déméthyl-dabrafenib contribuent probablement à l'activité clinique du dabrafenib, alors qu'il est peu probable que l'activité du carboxy-dabrafenib soit significative.

## Élimination

La demi-vie terminale du dabrafenib après administration d'une microdose intraveineuse unique chez les patients adultes était de 2,6 heures. La demi-vie terminale du dabrafenib après administration orale d'une dose unique de la formulation en comprimés dispersible était de 11,5 heures (CV de 67,7 %) dans une étude chez des volontaires sains adultes. La clairance apparente du dabrafenib chez les patients pédiatriques (poids médian : 38,7 kg) était de 11,8 L/h (CV de 49 %).

Après une dose orale, la principale voie d'élimination du dabrafenib est le métabolisme médié par le CYP3A4 et le CYP2C8. La substance liée au dabrafenib est principalement excrétée dans les selles, 71 % d'une dose orale étant retrouvée dans les selles ; 23 % de la dose était retrouvée dans les urines, sous forme de métabolites uniquement.

## Interactions médicamenteuses

### Effets d'autres médicaments sur le dabrafenib

*In vitro*, le dabrafenib est un substrat de la glycoprotéine P humaine (P-gp) et de la protéine BCRP humaine. Toutefois, ces protéines de transport ont un impact minime sur la biodisponibilité orale et l'élimination du dabrafenib et le risque d'interactions médicamenteuses cliniquement significatives avec les inhibiteurs de la P-gp ou de la BCRP est faible. Ni le dabrafenib, ni ses 3 principaux métabolites ne se sont révélés être des inhibiteurs de la P-gp *in vitro*.

Bien que le dabrafenib et ses métabolites, l'hydroxy-dabrafenib, le carboxy-dabrafenib et le déméthyl-dabrafenib, soient des inhibiteurs *in vitro* du polypeptide humain de transport d'anions organiques (OAT) 1 et OAT3, et que le dabrafenib et son métabolite déméthylé se trouvent être des inhibiteurs *in vitro* du polypeptide humain de transport de cations organiques 2 (OCT2) le risque d'une interaction médicamenteuse au niveau de ces transporteurs est minime sur la base de l'exposition clinique au dabrafenib et de ses métabolites.

## Populations particulières

### Insuffisance hépatique

Une analyse pharmacocinétique de population chez les patients adultes indique que des taux de bilirubine et/ou d'ASAT légèrement élevés (selon la classification du National Cancer Institute [NCI]) n'ont pas d'effet significatif sur la clairance orale du dabrafenib. En outre, l'insuffisance hépatique légère, définie par les taux de bilirubine et d'ASAT, n'avait pas d'effet significatif sur les concentrations plasmatiques des métabolites du dabrafenib. Aucune donnée n'est disponible chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère. Le métabolisme hépatique et la sécrétion biliaire étant les principales voies d'élimination du dabrafenib et de ses métabolites, l'administration de dabrafenib doit être envisagée avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée à sévère (voir la rubrique 4.2).

### Insuffisance rénale

Une analyse pharmacocinétique de population chez les patients adultes suggère qu'une insuffisance rénale légère n'a pas d'effet sur la clairance orale du dabrafenib. Bien que les données dans l'insuffisance rénale modérée soient limitées, elles ne semblent indiquer aucun effet cliniquement significatif. Aucune donnée n'est disponible chez des patients présentant une insuffisance rénale sévère (voir la rubrique 4.2).

### Origine ethnique

La population étudiée dans l'analyse pharmacocinétique n'a montré aucune différence significative dans la pharmacocinétique du dabrafenib entre les patients asiatiques et caucasiens. Les données sont insuffisantes pour évaluer l'effet potentiel d'autres races sur les paramètres pharmacocinétiques du dabrafenib.

### Genre

Sur la base de l'analyse pharmacocinétique de la population de patients adultes et pédiatriques, la clairance estimée du dabrafenib était légèrement inférieure chez les patientes de sexe féminin, mais la différence n'a pas été considérée comme cliniquement pertinente.

## **5.3 Données de sécurité préclinique**

Aucune étude de carcinogénicité n'a été réalisée avec le dabrafenib. Le dabrafenib n'était pas mutagène ou clastogène dans les tests *in vitro* réalisés sur des bactéries et des cellules de mammifères en culture et dans un test *in vivo* conduit sur des micronoyaux chez des rongeurs.

Dans les études combinées de fertilité, de développement précoce embryonnaire et embryo-foetal chez les rats, de nombreux corps jaunes ovariens étaient réduits chez les femelles gravides à la dose de 300 mg/kg/jour (soit environ 3 fois l'exposition clinique humaine sur la base de l'ASC), mais aucun effet n'était observé sur les cycles œstraux, l'accouplement ou les indices de fécondité. Des toxicités sur le développement, dont la létalité embryonnaire et les défauts de communication interventriculaire et les modifications de la forme du thymus, ont été observées à la dose de 300 mg/kg/jour, ainsi qu'un retard de développement du squelette et un poids foetal réduit à des doses  $\geq 20$  mg/kg/jour ( $\geq 0,5$  fois l'exposition clinique humaine sur la base de l'ASC).

Aucune étude de fertilité masculine n'a été réalisée avec le dabrafenib. Toutefois, dans les études à doses répétées, une dégénérescence/déplétion testiculaire a été observée chez des rats et des chiens ( $\geq 0,2$  fois l'exposition clinique humaine sur la base de l'ASC). Les modifications testiculaires observées chez le rat et le chien étaient toujours présentes après une période de récupération de 4 semaines (voir la rubrique 4.6).

Des effets cardiovasculaires, tels qu'une dégénérescence/nécrose coronarienne et/ou une hémorragie, une hypertrophie/hémorragie mitrale et une prolifération fibrovasculaire auriculaire ont été observées chez des chiens ( $\geq 2$  fois l'exposition clinique chez l'Homme sur la base de l'ASC). Une inflammation focale périvasculaire/artérielle a été observée au niveau de divers tissus chez la souris, et une augmentation de l'incidence de la dégénérescence artérielle hépatique et de la dégénérescence cardiomycyttaire spontanée avec inflammation a été observée chez le rat (cardiomyopathie spontanée) ( $\geq 0,5$  et  $0,6$  fois l'exposition clinique chez l'Homme respectivement, chez le rat et la souris). Des effets hépatiques, incluant nécrose et inflammation hépatocellulaires ont été observés chez la souris ( $\geq 0,6$  fois l'exposition clinique chez l'Homme). Une inflammation bronchoalvéolaire a été observée chez plusieurs chiens, à des doses  $\geq 20$  mg/kg/jour ( $\geq 9$  fois l'exposition clinique humaine sur la base de l'ASC) et était associée à une respiration superficielle et/ou difficile.

Des effets hématologiques réversibles ont été observés chez des chiens et des rats recevant du dabrafenib. Dans les études conduites sur 13 semaines au maximum, des diminutions de la numération réticulocytaire et/ou de la masse des globules rouges ont été observées chez des chiens et des rats ( $\geq 10$  et  $1,4$  fois l'exposition clinique chez l'Homme, respectivement).

Dans les études de toxicité juvénile conduites chez des rats, des effets sur la croissance (raccourcissement des os longs), une toxicité rénale (dépôts tubulaires, incidence augmentée des kystes corticaux et de la basophilie tubulaire, augmentations réversibles des taux d'urée et/ou de créatinine), et une toxicité testiculaire (dégénérescence et dilatation tubulaire) ont été observés ( $\geq 0,2$  fois l'exposition clinique chez l'Homme, sur la base de l'ASC).

Le dabrafenib était phototoxique dans un test *in vitro* de fixation du colorant rouge neutre « 3T3 NRU » (neutral red uptake) réalisé sur des fibroblastes de souris et lors d'une étude *in vivo* de phototoxicité chez des souris glabres à des doses orales  $\geq 100$  mg/kg ( $> 44$  fois l'exposition clinique chez l'Homme, sur la base de C<sub>max</sub>).

#### Association au trametinib

Au cours d'une étude chez le chien, dans laquelle dabrafenib et trametinib ont été administrés en association pendant 4 semaines, des signes de toxicités gastro-intestinales et une diminution de la cellularité lymphoïde du thymus ont été observés à une exposition plus faible que chez les chiens recevant trametinib seul. Les autres toxicités étaient similaires à celles observées dans les études comparables en monothérapie.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Mannitol (E 421)  
Cellulose microcristalline (E 460)  
Crospovidone (E 1202)  
Hypromellose (E 464)  
Acésulfame de potassium (E 950)  
Stéarate de magnésium (E 470b)  
Arôme artificiel de baies (maltodextrine, propylène glycol [E 1520], arômes artificiels, citrate de triéthyle [E 1505], alcool benzylique [E 1519])  
Silice colloïdale anhydre (E 551)

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

#### Comprimé dispersible

2 ans.

#### Suspension de comprimés dispersibles

A utiliser dans les 30 minutes suivant la préparation.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température.

A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Flacon blanc opaque en polyéthylène haute densité (PEHD) muni d'un bouchon à vis muni d'un système de sécurité enfant et avec un dessicant en gel de silice.

Chaque flacon contient 210 comprimés dispersibles et deux cartouches de dessicant de 2 g. Les patients doivent être informés de laisser les cartouches de dessicant dans le flacon et de ne pas les avaler.

Conditionnements contenant :

- 1 flacon (210 comprimés dispersibles) et 2 gobelets doseurs.
- 2 flacons (420 comprimés dispersibles) et 2 gobelets doseurs.

Chaque gobelet doseur a un volume de 30 mL avec des graduations tous les 5 mL.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

#### Préparation de la suspension de comprimés dispersibles

- La dose prescrite de Finlee comprimés dispersibles doit être placée dans le gobelet doseur contenant approximativement 5 mL ou 10 mL d'eau plate potable.
- Le volume d'eau plate potable dépend du nombre de comprimés dispersibles prescrits. Pour une dose de 1 à 4 comprimés dispersibles, utiliser approximativement 5 mL d'eau, pour une dose de 5 à 15 comprimés dispersibles, utiliser approximativement 10 mL d'eau.
- 3 minutes (ou plus) peuvent être nécessaires pour une dispersion complète des comprimés.
- Le contenu doit être délicatement remué avec le manche d'une cuillère à café en acier inoxydable, puis être immédiatement administré.
- Administrer la suspension au plus tard dans les 30 minutes suivant sa préparation (après dispersion complète des comprimés). Si plus de 30 minutes se sont écoulées, ne pas utiliser la suspension.
- Après l'administration de la suspension préparée, il y aura des résidus de comprimés dans le gobelet doseur. Les résidus peuvent être difficiles à voir. Ajouter approximativement 5 mL d'eau plate potable dans le gobelet doseur vide et remuer avec le manche de la cuillère à café en acier inoxydable pour remettre en suspension les particules restantes. Le contenu entier du gobelet doseur doit être administré.

#### Administration par sonde d'alimentation entérale ou seringue pour voie orale

- Une fois la suspension préparée, prélever toute la suspension du gobelet doseur dans la seringue compatible avec la sonde d'alimentation entérale ou l'administration par voie orale.
- Si l'administration se fait par la sonde d'alimentation entérale, rincer la sonde d'alimentation avec de l'eau plate potable avant l'administration, et dispenser la suspension dans la sonde conformément aux instructions du fabricant, et rincer la sonde d'alimentation avec de l'eau plate potable après l'administration.
- Si l'administration se fait par la seringue pour voie orale, placer l'extrémité de la seringue dans la bouche avec l'embout touchant l'intérieur d'une des deux joues. Pousser doucement le piston jusqu'au bout pour administrer la totalité de la dose.

Des instructions complètes et illustrées « Instructions d'utilisation » sont disponibles à la fin de la notice.

#### Elimination

Le gobelet doseur peut être utilisé jusqu'à 4 mois après la première utilisation. Après 4 mois, le gobelet doseur peut être jeté dans les déchets ménagers.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

### **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

### **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/23/1767/001-002

### **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

15 novembre 2023

### **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu/>.

## **ANNEXE II**

- A. FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

## **A. FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

### Nom et adresse des fabricants responsables de la libération des lots

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

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC  
Verovškova ulica 57  
1000, Ljubljana  
Slovénie

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
90429 Nuremberg  
Allemagne

Novartis Farmacéutica S.A.  
Gran Via de les Corts Catalanes 764  
08013 Barcelone  
Espagne

Novartis Pharma GmbH  
Sophie-Germain-Strasse 10  
90443 Nuremberg  
Allemagne

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

## **B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I: Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

## **C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

### **• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

## **D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

- Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

**ANNEXE III**  
**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ÉTIQUETAGE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**EMBALLAGE EXTERIEUR**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Finlee 10 mg comprimés dispersibles  
dabrafenib

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé dispersible contient du mésylate de dabrafenib équivalent à 10 mg de dabrafenib.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient de l'alcool benzylique. Voir la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Comprimé dispersible

1 flacon de 210 comprimés dispersibles + 2 gobelets  
420 (2 flacons de 210) comprimés dispersibles + 2 gobelets

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale  
Dissoudre les comprimés dans l'eau avant administration.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

Contient un dessicant, ne pas le retirer ou l'ingérer.

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP  
Administrer dans les 30 minutes suivant la préparation.

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU****11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/23/1767/001      1 flacon de 210 comprimés dispersibles + 2 gobelets  
EU/1/23/1767/002      420 (2 flacons de 210) comprimés dispersibles + 2 gobelets

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE****15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Finlee 10 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

**ETIQUETTE DU FLACON**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Finlee 10 mg comprimés dispersibles  
dabrafenib

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé dispersible contient du mésylate de dabrafenib équivalent à 10 mg de dabrafenib.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient de l'alcool benzylique. [Voir la notice pour plus d'informations.](#)

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Comprimé dispersible

210 comprimés dispersibles

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale

Dissoudre les comprimés dans l'eau avant administration.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

Utiliser dans les 30 minutes suivant la préparation.

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Novartis Europharm Limited

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/23/1767/001      1 flacon de 210 comprimés dispersibles + 2 gobelets  
EU/1/23/1767/002      420 (2 flacons de 210) comprimés dispersibles+ 2 gobelets

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

**B. NOTICE**

## **Notice : Information du patient**

### **Finlee 10 mg comprimés dispersibles dabrafenib**

**Veuillez lire attentivement cette notice avant que votre enfant ne prenne ce médicament car elle contient des informations importantes.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez le médecin, le pharmacien ou l'infirmier/ère.
- Ce médicament a été personnellement prescrit pour votre enfant. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques à ceux de votre enfant.
- Si votre enfant ressent un quelconque effet indésirable, parlez-en au médecin, au pharmacien ou à l'infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.
- Les informations dans cette notice sont pour vous ou votre enfant, cependant la notice ne mentionnera que « votre enfant ».

**Que contient cette notice? :**

1. Qu'est-ce que Finlee et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de donner Finlee
3. Comment donner Finlee
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Finlee
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### **1. Qu'est-ce que Finlee et dans quels cas est-il utilisé**

Finlee est un médicament contenant une substance active appelée dabrafenib.

Il est utilisé en association avec un autre médicament (trametinib en solution buvable) chez l'enfant âgé de 1 an et plus pour traiter un type de tumeur du cerveau appelé gliome.

Finlee peut être utilisé chez les patients présentant :

- un gliome de bas grade
- un gliome de haut grade quand le patient a reçu au moins un traitement par radiation et/ou chimiothérapie

Finlee est utilisé pour traiter les patients dont la tumeur cérébrale présente une mutation (modification) spécifique au niveau du gène appelé BRAF. Cette mutation entraîne la production de protéines défectueuses qui, à leur tour, peuvent permettre à la tumeur de se développer. Le médecin recherchera la présence de cette mutation avant de commencer le traitement.

En association avec le trametinib, Finlee cible ces protéines défectueuses et ralentit ou arrête le développement de la tumeur. **Lisez également la notice du trametinib en solution buvable.**

## 2. Quelles sont les informations à connaître avant de donner Finlee

### Ne donnez jamais Finlee

- **si votre enfant est allergique** au dabrafenib ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

### Avertissements et précautions

Adressez-vous au médecin avant de donner Finlee. Le médecin a besoin de savoir si votre enfant :

- a des **problèmes aux yeux**, y compris une obstruction de la veine drainant l'œil (occlusion de la veine rétinienne) ou un gonflement dans l'œil pouvant être causé par une fuite de liquide (choriorétinopathie).
- a des **problèmes au niveau du cœur** tels qu'une insuffisance cardiaque ou un problème du rythme cardiaque.
- a ou a déjà eu des **problèmes au niveau des reins**.
- a ou a déjà eu des **problèmes au niveau du foie**.
- a ou a déjà eu des **problèmes au niveau des poumons ou de la respiration** tels qu'une difficulté à respirer souvent accompagnée d'une toux sèche, d'un essoufflement et d'une fatigue.
- a ou a déjà eu des **problèmes gastro-intestinaux** tels que des diverticulites (poches inflammées dans le côlon) ou des métastases dans l'appareil gastro-intestinal.

Avant que votre enfant ne commence à prendre Finlee, pendant et après le traitement, le médecin fera des examens afin d'éviter des complications.

### *Examen de la peau*

Finlee peut causer un cancer de la peau. Généralement, ces changements au niveau de la peau restent localisés et peuvent être retirés par chirurgie, et le traitement par Finlee peut être continué sans interruption. Le médecin pourra examiner la peau de votre enfant avant puis à intervalles réguliers durant son traitement.

Contrôlez la peau de votre enfant tous les mois durant le traitement et pendant 6 mois après l'arrêt de ce médicament. **Informez le médecin** dès que possible si vous constatez une modification de la peau de votre enfant telle qu'une nouvelle verrue, une plaie cutanée ou une excroissance rougeâtre qui saigne ou qui ne cicatrice pas, ou un changement de la taille ou de la couleur d'un grain de beauté.

### *Syndrome de lyse tumorale*

Si votre enfant présente les symptômes suivants, **prévenez votre médecin** immédiatement car ils peuvent mettre sa vie en danger : nausées, essoufflement, rythme cardiaque irrégulier, crampes musculaires, crises d'épilepsie, urines troubles, diminution du volume des urines et fatigue. Ces symptômes peuvent être dus à un groupe de complications métaboliques pouvant survenir au cours du traitement du cancer, causées par les produits de dégradation des cellules cancéreuses détruites (syndrome de lyse tumorale ou SLT) et pouvant entraîner des modifications de la fonction rénale (voir également la rubrique 4).

### **Enfants âgés de moins de 1 an**

Les effets de Finlee chez les patients de moins de 1 an ne sont pas connus. Par conséquent, Finlee n'est pas recommandé pour cette tranche d'âge.

### **Patients âgés de plus de 18 ans**

Les données sur le traitement des patients âgés de plus de 18 ans atteints d'un gliome sont limitées, par conséquent le maintien du traitement à l'âge adulte doit être évalué par votre médecin.

## **Autres médicaments et Finlee**

Avant de commencer le traitement, informez le médecin, le pharmacien ou l'infirmière si votre enfant prend, a récemment pris ou pourrait prendre tout autre médicament. Cela inclut les médicaments obtenus sans ordonnance.

Certains médicaments peuvent modifier l'action de Finlee, ou favoriser la survenue d'effets indésirables chez votre enfant. Finlee peut également modifier l'action de certains autres médicaments. Ceux-ci incluent :

- des médicaments utilisés pour la contraception (*contraceptifs*) à base d'hormones, tels que les pilules contraceptives, les contraceptifs injectables ou les patchs contraceptifs
- des médicaments utilisés pour fluidifier le sang, tels que la warfarine et l'acénocoumarol
- des médicaments utilisés pour traiter des maladies cardiaques, tels que la digoxine
- des médicaments utilisés pour traiter des infections fongiques, tels que l'itraconazole, le voriconazole et le posaconazole
- des médicaments utilisés pour traiter la maladie de Cushing, tels que le kéroconazole
- certains médicaments appelés inhibiteurs des canaux calciques, utilisés pour traiter une pression artérielle élevée, tels que le diltiazem, la félodipine, la nicardipine, la nifédipine ou le vérapamil
- des médicaments utilisés pour traiter le cancer, tels que le cabazitaxel
- certains médicaments utilisés pour réduire le taux de graisses (lipides) dans la circulation sanguine, tels que le gemfibrozil
- certains médicaments utilisés pour traiter certaines affections psychiatriques, tels que l'halopéridol
- certains médicaments appelés antibiotiques, tels que la clarithromycine, la doxycycline et la téthromycine
- certains médicaments utilisés pour traiter la tuberculose, tels que la rifampicine
- certains médicaments utilisés pour réduire les taux de cholestérol, tels que l'atorvastatine et la simvastatine
- certains médicaments appelés immunosuppresseurs, tels que la ciclosporine, le tacrolimus et le sirolimus
- certains médicaments appelés anti-inflammatoires, tels que la dexaméthasone et la méthylprednisolone
- certains médicaments utilisés pour traiter le VIH, tels que le ritonavir, l'amprénavir, l'indinavir, le darunavir, la delavirdine, l'éfavirenz, le fosamprénavir, le lopinavir, le nelfinavir, le tipranavir, le saquinavir et l'atazanavir
- certains médicaments utilisés pour aider à trouver le sommeil, tels que le diazépam, le midazolam, le zolpidem
- certains médicaments utilisés pour soulager la douleur, tels que le fentanyl et la méthadone
- des médicaments utilisés pour traiter les convulsions (épilepsie), tels que la phénytoïne, le phénobarbital, la primidone, l'acide valproïque ou la carbamazépine
- des médicaments appelés anti-dépresseurs tels que la néfazodone et des préparations à base de plantes contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*)

**Informez le médecin, le pharmacien ou l'infirmier/ère** si votre enfant prend l'un de ces médicaments (ou si vous avez un doute). Le médecin peut décider d'adapter le traitement.

## **Grossesse, allaitement et fertilité**

### *Grossesse*

- Si votre enfant est enceinte, ou si vous pensez que votre enfant puisse être enceinte, demandez conseil au médecin ou à l'infirmier/ère avant de prendre ce médicament. Finlee peut potentiellement être nocif pour le fœtus.
- Si votre enfant tombe enceinte pendant le traitement par ce médicament, prévenez immédiatement le médecin.

### *Allaitement*

Le passage de Finlee dans le lait maternel n'est pas connu. Si votre enfant allaite ou envisage d'allaiter, vous devez en informer le médecin. Vous, votre enfant et le médecin déciderez conjointement s'il est préférable de prendre Finlee ou d'allaiter.

### *Fertilité*

Finlee peut réduire le nombre de spermatozoïdes et il est possible qu'il ne revienne pas à la normale après l'arrêt du traitement avec Finlee.

*Prendre Finlee avec trametinib en solution buvable* : Le trametinib peut altérer la fertilité chez les hommes et les femmes.

Avant de commencer un traitement par Finlee, discutez avec le médecin des options possibles pour accroître les chances de votre enfant d'avoir des enfants dans le futur.

### *Contraception*

- Si votre enfant peut tomber enceinte, elle doit utiliser une méthode fiable de contraception pendant la prise du traitement par Finlee en association avec le trametinib en solution buvable et pendant au moins 16 semaines après la dernière dose de Finlee en association au trametinib.
- Les contraceptifs contenant des hormones (tels que les pilules, les injections ou les patchs) peuvent ne pas être aussi efficaces pendant le traitement par Finlee en association avec le trametinib en solution buvable. Une autre méthode efficace de contraception doit être utilisée pour éviter un risque de grossesse lors de la prise de cette association de médicaments.  
Demandez conseil au médecin ou à l'infirmier/ère.

## **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Finlee peut provoquer des effets indésirables susceptibles de compromettre l'aptitude de votre enfant à conduire, faire du vélo/de la trottinette, utiliser des machines, ou à prendre part à d'autres activités nécessitant de la vigilance. Si votre enfant a des problèmes de vision, s'il se sent fatigué ou faible, ou s'il manque d'énergie, il devra éviter de telles activités.

Ces effets indésirables sont décrits à la rubrique 4. Veuillez lire toute l'information contenue dans cette notice.

Si vous avez le moindre doute, adressez-vous au médecin, au pharmacien ou à l'infirmier/ère. La maladie de votre enfant en elle-même, ses symptômes, ainsi que son traitement peuvent aussi altérer son aptitude à prendre part à de telles activités.

### **Finlee contient du potassium**

Ce médicament contient moins de 1 mmol (39 mg) de potassium par dose journalière maximale, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans potassium ».

### **Finlee contient de l'alcool benzylique**

Ce médicament contient moins de 0,00078 mg d'alcool benzylique par comprimé dispersible.

L'alcool benzylique peut provoquer des réactions allergiques.

Demandez conseil au médecin ou au pharmacien si votre enfant est enceinte ou si elle allait. De grandes quantités d'alcool benzylique peuvent s'accumuler dans le corps de votre enfant et entraîner des effets secondaires (appelés « acidose métabolique »).

Demandez conseil au médecin ou au pharmacien si votre enfant souffre d'une maladie du foie ou du rein. De grandes quantités d'alcool benzylique peuvent s'accumuler dans le corps de votre enfant et entraîner des effets secondaires (appelés « acidose métabolique »).

## **3. Comment donner Finlee**

Veillez à toujours donner ce médicament à votre enfant en suivant exactement les indications du médecin, du pharmacien ou de l'infirmier/ère. Vérifiez auprès du médecin, du pharmacien ou de l'infirmier/ère en cas de doute.

### **Quelle quantité de Finlee donner**

Le médecin décidera de la dose appropriée de Finlee en fonction du poids de votre enfant.

Le médecin peut décider de poursuivre le traitement de votre enfant à une dose plus faible en cas de survenue d'effets indésirables.

### **Comment donner Finlee**

Veuillez lire les Instructions d'Utilisation à la fin de cette notice pour les détails sur la façon de préparer et de donner la solution de comprimés dispersibles.

- Donnez **Finlee deux fois par jour**. Donner Finlee à la même heure chaque jour vous aidera à vous rappeler quand donner le médicament. Donnez chaque dose de Finlee à environ 12 heures d'intervalle. Le trametinib en solution buvable est à prendre seulement une fois par jour.  
Donnez le trametinib en solution buvable **soit** avec la dose de Finlee du matin **ou soit** avec la dose de Finlee du soir.
- Donnez Finlee l'estomac vide, c'est-à-dire au moins 1 heure avant ou au moins 2 heures après un repas, ce qui signifie :
  - après avoir pris Finlee, votre enfant doit attendre **au moins 1 heure** avant de manger.
  - après avoir mangé, votre enfant doit attendre **au moins 2 heures** avant de prendre Finlee.
  - si cela est nécessaire, du lait maternel et/ou infantile peut être donné à la demande.

### **Si vous avez donné plus de Finlee que vous n'auriez dû**

Si vous avez donné trop de Finlee, **demandez conseil au médecin, au pharmacien ou à l'infirmier/ère**. Si possible, montrez-leur la boîte de Finlee ainsi que cette notice.

### **Si vous oubliez de donner Finlee**

Si vous avez oublié de donner une dose et s'il reste plus de 6 heures avant la prochaine dose, donnez la dose dès que vous vous en apercevez.

S'il reste 6 heures ou moins avant la prochaine dose, ignorez la dose oubliée et donnez la dose suivante à l'heure habituelle. Poursuivez ensuite le traitement à heures régulières, comme d'habitude. Ne donnez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de donner.

### **Si votre enfant vomit après avoir pris Finlee**

Si votre enfant vomit après avoir pris Finlee, ne donnez pas une autre dose avant la prochaine prise prévue.

### **Si vous arrêtez de donner Finlee**

Donnez Finlee tant que le médecin le recommande. N'arrêtez pas votre traitement, à moins que le médecin ne vous le conseille.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations au médecin, au pharmacien ou à l'infirmier/ère.

## **4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?**

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

### **Arrêtez de donner ce médicament et consultez d'urgence un médecin si votre enfant présente l'un des symptômes suivants :**

- toux avec expectorations de sang, présence de sang dans les urines, vomissements contenant du sang ou ayant l'apparence de "café moulu", selles de couleur rouge ou noire ayant l'apparence du goudron. Ceux-ci peuvent être les signes de saignements.
- fièvre (température supérieure ou égale à 38 °C).
- douleurs thoraciques ou essoufflement, parfois associés à de la fièvre ou de la toux. Ceux-ci peuvent être les signes d'une pneumonie ou d'une inflammation des poumons (pneumopathie interstitielle diffuse).
- vision trouble, perte de vision ou autres changements de la vision. Ceux-ci peuvent être les signes d'un décollement de la rétine.
- yeux rouges, douleurs oculaires, sensibilité accrue à la lumière. Ceux-ci peuvent être les signes d'une uvéite.
- douleurs musculaires inexplicables, crampes musculaires ou faiblesse musculaire, urine foncée. Ceux-ci peuvent être les signes d'une rhabdomyolyse.
- fortes douleurs abdominales. Cela peut être le signe d'une pancréatite.
- fièvre, ganglions lymphatiques gonflés, ecchymoses ou éruptions cutanées en même temps. Ceux-ci peuvent être les signes d'une maladie où le système immunitaire fabrique trop de cellules anti-infectieuses qui peuvent causer divers symptômes (lymphohistiocytose hémophagocytaire).
- nausées, essoufflement, rythme cardiaque irrégulier, crampes musculaires, crises d'épilepsie, urines troubles, diminution du volume urinaire et fatigue. Ceux-ci peuvent être les signes d'une affection résultant d'une dégradation rapide des cellules cancéreuses qui, chez certaines personnes, peut être fatale (syndrome de lyse tumorale ou SLT).
- plaques rougeâtres sur le tronc qui sont circulaires ou en forme de cibles, avec ou sans vésicules centrales, desquamation de la peau, ulcérations de la bouche, de la gorge, du nez, des organes génitaux et des yeux. Ceux-ci peuvent être les signes d'éruptions cutanées graves qui peuvent menacer le pronostic vital et peuvent être précédés de fièvre et de symptômes pseudo-grippaux (syndrome de Stevens-Johnson), d'éruptions cutanées étendues, de fièvre et d'augmentation de la taille des ganglions (DRESS).

## Autres effets indésirables éventuels

### Très fréquents (*qui peuvent affecter plus d'1 personne sur 10*)

- Maux de tête
- Sensation de vertige
- Toux
- Diarrhée, envie de vomir (nausées), vomissements, constipation, mal au ventre
- Problèmes de peau tels qu'une éruption cutanée, une éruption ressemblant à de l'acné, une peau sèche ou des démangeaisons, une rougeur de la peau
- Excroissances de type verrues (papillome de la peau)
- Infection du lit de l'ongle
- Douleur au niveau des bras ou des jambes ou des articulations
- Manque d'énergie, ou sensation de faiblesse ou de fatigue
- Prise de poids
- Infections des voies respiratoires supérieures accompagnées de symptômes tels que mal de gorge et nez bouché (rhinopharyngite)
- Augmentation des enzymes hépatiques dans les analyses de sang
- Diminution du taux de globules blancs (neutropénie, leucopénie)
- Diminution du taux de globules rouges (anémie)

### Fréquents (*qui peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 10*)

- Miction fréquente avec douleur ou sensation de brûlure (infection des voies urinaires)
- Lésions touchant la peau incluant infection de la peau (cellulite), inflammation des follicules pileux de la peau, peau squameuse enflammée (dermatite exfoliative généralisée), épaisissement de la couche externe de la peau (hyperkératose)
- Diminution de l'appétit
- Tension artérielle basse (hypotension)
- Tension artérielle élevée (hypertension)
- Essoufflement
- Bouche douloureuse ou plaies buccales (aphtes), inflammation des muqueuses
- Inflammation de la couche de graisse sous la peau (panniculite)
- Perte inhabituelle de cheveux ou cheveux devenant anormalement fins
- Mains et pieds rouges et douloureux (syndrome main-pied)
- Spasmes musculaires
- Frissons
- Réaction allergique (hypersensibilité)
- Déshydratation
- Troubles de la vision incluant vision floue
- Diminution du rythme cardiaque (bradycardie)
- Fatigue, inconfort thoracique, étourdissements, palpitations (diminution de la fraction d'éjection)
- Gonflement des tissus (oedème)
- Douleurs musculaires (myalgies)
- Fatigue, frissons, maux de gorge, douleurs articulaires ou musculaires (syndrome pseudo-grippal)
- Taux anormal de créatine phosphokinase, une enzyme trouvée principalement dans le cœur, le cerveau, et les muscles du squelette
- Augmentation du taux de sucre dans le sang
- Faibles taux de sodium ou de phosphate dans le sang
- Diminution du taux de plaquettes sanguines (cellules aidant le sang à coaguler)
- Sensibilité accrue de la peau au soleil

**Peu fréquents (qui peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 100)**

- Battements cardiaques irréguliers (bloc auriculoventriculaire)
- Inflammation des intestins (colite)
- Craquellement de la peau
- Sueurs nocturnes
- Transpiration excessive
- Plaques ou plaies cutanées rouges à rougeâtres-violet foncé, douloureuses et en relief, qui apparaissent principalement sur les bras, les jambes, le visage et le cou, accompagnées de fièvre (signes de dermatose aiguë fébrile neutrophilique)

Outre les effets indésirables décrits ci-dessus, les effets indésirables suivants n'ont jusqu'à présent été reportés que chez des patients adultes, mais pourraient apparaître chez les enfants :

- problème au niveau des nerfs pouvant entraîner une douleur, une perte de sensation ou des picotements dans les mains et les pieds et/ou une faiblesse musculaire (neuropathie périphérique)
- bouche sèche
- insuffisance rénale
- tumeur bénigne de la peau (acrochordon)
- maladie inflammatoire affectant principalement la peau, les poumons, les yeux et les ganglions lymphatiques (sarcoïdose)
- inflammation des reins
- un trou (perforation) dans l'estomac ou les intestins
- inflammation du muscle du cœur qui peut entraîner essoufflement, fièvre, palpitations et douleur thoracique
- réactions cutanées localisées au niveau des tatouages

**Déclaration des effets secondaires**

Si votre enfant ressent un quelconque effet indésirable, parlez-en au médecin, au pharmacien ou à l'infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

**5. Comment conserver Finlee**

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette du flacon et sur l'emballage après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.  
Administrez la solution au plus tard 30 minutes après la dissolution des comprimés.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température.

A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez au pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

### **Ce que contient Finlee**

- La substance active est le dabrafenib. Chaque comprimé dispersible contient du mésylate de dabrafenib correspondant à 10 mg de dabrafenib.
- Les autres composants sont : mannitol (E 421), cellulose microcristalline (E 460), crospovidone (E 1202), hypromellose (E 464), acésulfame de potassium (E 950) (voir la rubrique 2), stéarate de magnésium (E 470b), arôme artificiel de baie (maltodextrine, propylène glycol [E 1520], arômes artificiels, citrate de triéthyle [E 1505], alcool benzylique [E 1519] [voir la rubrique 2]), et silice colloïdale anhydre (E 551).

### **Comment se présente Finlee et contenu de l'emballage extérieur**

Finlee 10 mg comprimés dispersibles sont des comprimés ronds de 6 mm, blancs à légèrement jaunes et portent l'inscription "D" sur une face et "NVR" sur l'autre.

Les flacons sont en plastique blanc avec un bouchon fileté en plastique.

Des petits cylindres contenant un dessicant en gel de silice sont également inclus dans les flacons. Les dessicants doivent être conservés à l'intérieur du flacon et ne pas être ingérés.

Les comprimés dispersibles de Finlee 10 mg sont disponibles dans des boîtes contenant 1 ou 2 flacons (210 or 420 comprimés dispersibles) et 2 gobelets doseurs.

### **Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché**

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

### **Fabricant**

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

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC  
Verovškova ulica 57  
1000, Ljubljana  
Slovénie

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
90429 Nuremberg  
Allemagne

Novartis Farmacéutica S.A.  
Gran Via de les Corts Catalanes 764  
08013 Barcelone  
Espagne

Novartis Pharma GmbH  
Sophie-Germain-Strasse 10  
90443 Nuremberg  
Allemagne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

Novartis Bulgaria EOOD  
Тел: +359 2 489 98 28

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

**Eesti**

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

**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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

**Nederland**

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

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**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

**Ísland**  
Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

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

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

**Latvija**  
SIA Novartis Baltics  
Tel: +371 67 887 070

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

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

**Sverige**  
Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est**

**Autres sources d'informations**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>.

## INSTRUCTIONS D'UTILISATION

### RUBRIQUE A ADMINISTRATION A L'AIDE DU GOBELET DOSEUR

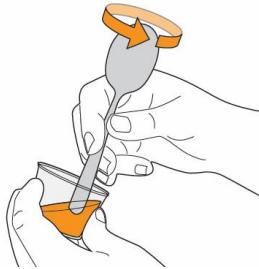
**Vous devez dissoudre les comprimés dans de l'eau avant de donner Finlee. Suivez les instructions ci-dessous pour dissoudre les comprimés dans l'eau.**

Si la solution de Finlee entre en contact avec votre peau, lavez bien la zone avec du savon et de l'eau.

Si la solution de Finlee entre en contact avec vos yeux, rincez-vous bien les yeux à l'eau froide.

En cas d'éclaboussure, suivez les instructions de la rubrique « NETTOYAGE EN CAS DE RENVERSEMENT ».

1	Lavez-vous et séchez-vous les mains avant d'administrer Finlee.	
2	Ajoutez de l'eau plate potable dans le gobelet doseur : <ul style="list-style-type: none"><li>○ Environ 5 mL pour 1 à 4 comprimés</li><li>○ Environ 10 mL pour 5 à 15 comprimés</li></ul>	
3	Retirez le bouchon muni de la sécurité enfant en appuyant sur le bouchon et en le tournant dans le sens inverse des aiguilles d'une montre.	
4	<p>Comptez le nombre de comprimés prescrits dans votre main et mettez-les dans le gobelet doseur.</p> <p>Le flacon contient deux cylindres en plastique avec un dessicant en gel de silice pour garder les comprimés secs.</p> <p>Remettez les cylindres dans le flacon s'ils tombent du flacon.</p> <p><b>Ne jetez pas les cylindres.</b></p> <p>Fermez le flacon avec le bouchon. Conservez le flacon fermé dans le carton hors de la vue et de la portée des enfants.</p>	

<p>5</p> <p>Inclinez légèrement le gobelet doseur et remuez doucement avec le manche d'une cuillère à café en acier inoxydable jusqu'à ce que les comprimés soient complètement dissous (cela peut prendre 3 minutes ou plus). La solution sera blanche et trouble lorsqu'elle sera prête.</p> <p>Administrez la solution au plus tard 30 minutes après la dissolution des comprimés.</p>	
<p>6</p> <p>Assurez-vous que votre enfant boive toute la solution du gobelet doseur.</p>	
<p>7</p> <p>Ajoutez environ 5 mL d'eau plate potable dans le gobelet doseur vide et remuez avec le manche de la cuillère à café en acier inoxydable (il y aura des résidus de comprimé à l'intérieur du gobelet doseur qui peuvent être difficiles à voir).</p>	
<p>8</p> <p>Assurez-vous que votre enfant boive également toute la solution du gobelet doseur.</p>	
<p>9</p> <p>Si 5 à 15 comprimés prescrits : répétez les Etapes 7 à 8.</p>	
<p>10</p> <p>Pour les instructions de nettoyage, voir « RUBRIQUE C ».</p>	

**RUBRIQUE B ADMINISTRATION A L'AIDE D'UNE SERINGUE POUR VOIE ORALE  
OU D'UNE SONDE D'ALIMENTATION**

**Taille minimale de la sonde d'alimentation :**

Votre dose	Taille minimale
1 à 3 comprimés	10 gauges françaises
4 à 15 comprimés	12 gauges françaises

1	<p>Suivez les Etapes 1 à 5 de la « RUBRIQUE A » pour dissoudre les comprimés puis passez à l'Etape 2 de cette rubrique.</p>
2	<p>Prélevez toute la solution du gobelet doseur dans une seringue compatible avec une sonde d'alimentation ou pour voie orale.</p>
3a	<p><b>Administration par seringue pour voie orale :</b> placez l'extrémité de la seringue pour voie orale à l'intérieur de la bouche, l'embout touchant l'intérieur de l'une des joues.</p> <p>Poussez lentement le piston jusqu'en bas pour donner la dose complète.</p> <p><b>AVERTISSEMENT :</b> L'administration de Finlee directement dans la gorge ou une poussée du piston trop rapide peut provoquer un étouffement.</p> 
3b	<p><b>Administration par sonde d'alimentation :</b> Dispensez la solution dans la sonde d'alimentation conformément aux instructions du fabricant de la sonde d'alimentation.</p>
4	<p>Ajoutez environ 5 mL d'eau plate potable dans le gobelet doseur vide et remuez avec le manche de la cuillère à café en acier inoxydable pour détacher les résidus (il y aura des résidus de comprimés à l'intérieur du gobelet qui peuvent être difficiles à voir).</p>

5	Prélevez toute la solution du gobelet doseur dans une seringue compatible avec une sonde d'alimentation ou pour voie orale.
6	Dispensez la solution dans la sonde d'alimentation ou à l'intérieur de la joue.
7	Répétez les Etapes 4 à 6 trois fois pour donner une dose complète.
8	Pour les instructions de nettoyage, voir "RUBRIQUE C".

<b>RUBRIQUE C NETTOYAGE</b>	
<b>Gobelet doseur</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rincez le gobelet doseur avec de l'eau immédiatement après l'administration. N'utilisez pas d'eau chaude car cela pourrait déformer le gobelet doseur.</li> <li>• Secouez l'excès d'eau puis essuyez à l'aide de serviettes en papier propres.</li> <li>• Gardez toujours le gobelet doseur loin des autres articles de cuisine pour éviter toute contamination.</li> <li>• Si vos deux gobelets doseurs deviennent sales et ne peuvent pas être nettoyés à l'eau seulement, contactez votre pharmacien pour obtenir un nouveau gobelet doseur.</li> </ul>
<b>Cuillère à café</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lavez la cuillère à café à la main avec de l'eau chaude savonneuse ou lavez-la au lave-vaisselle.</li> </ul>
<b>Seringue pour voie orale</b>	<p>En cas d'utilisation d'une seringue, nettoyez la seringue pour voie orale en suivant les étapes ci-dessous :</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Remplissez un verre avec de l'eau tiède savonneuse.</li> <li>2. Placez la seringue pour voie orale dans le verre d'eau tiède savonneuse.</li> <li>3. Prélevez de l'eau dans la seringue et videz-la 4 à 5 fois.</li> <li>4. Séparer le piston du corps de la seringue.</li> <li>5. Rincez le verre, le piston et le corps de la seringue sous l'eau tiède du robinet.</li> <li>6. Laissez le piston et le corps de la seringue sur une surface sèche pour un séchage à l'air avant la prochaine utilisation.</li> </ol> <p>Vous pouvez utiliser le gobelet doseur jusqu'à 4 mois après la première utilisation. Après 4 mois, jetez le gobelet doseur avec les ordures ménagères.</p>

## **NETTOYAGE EN CAS DE RENVERSEMENT**

Suivez ces étapes si vous renversez de la solution de Finlee :

1. Mettez des gants en plastique.
2. Epongez complètement la solution à l'aide d'un matériau absorbant, tel que des serviettes en papier imbibées d'un mélange d'eau et de désinfectant ménager.
3. Répétez le nettoyage avec un matériau absorbant propre imbibé, au moins 3 fois jusqu'à ce que la zone soit propre.
4. Séchez la zone avec de l'essuie-tout.
5. Jetez tous les matériaux jetables utilisés pour nettoyer le renversement dans un sac plastique hermétique.
6. Demandez à votre pharmacien comment jeter le sac plastique.
7. Lavez-vous bien les mains avec du savon et de l'eau.