

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Finlee 10 mg compresse dispersibili

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa dispersibile contiene dabrafenib mesilato equivalente a 10 mg di dabrafenib.

Eccipiente con effetti noti

Ogni compressa dispersibile contiene <0,00078 mg di alcol benzilico.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa dispersibile.

Compressa da 6 mm da bianca a giallo chiaro, rotonda, biconvessa, con impresso "D" su un lato e "NVR" sull'altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Glioma a basso grado

Finlee in associazione con trametinib è indicato per il trattamento di pazienti pediatriche di età uguale o superiore ad 1 anno affetti da glioma a basso grado (LGG) con una mutazione BRAF V600E che necessitano di una terapia sistemica.

Glioma ad alto grado

Finlee in associazione con trametinib è indicato per il trattamento di pazienti pediatriche di età uguale o superiore ad 1 anno affetti da glioma ad alto grado (HGG) con una mutazione BRAF V600E che hanno ricevuto almeno un precedente trattamento radioterapico e/o chemioterapico.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

Prima di iniziare la terapia con Finlee, si deve accertare la presenza nel paziente della mutazione BRAF V600E valutandola con un dispositivo medico diagnostico in vitro con marchio CE (IVD) con la corrispondente destinazione d'uso. Se il dispositivo medico con marchio CE non è disponibile, la conferma della mutazione BRAF V600E deve essere valutata utilizzando un test validato alternativo.

Finlee è usato in associazione con trametinib polvere per soluzione orale. Vedere il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) per la posologia di trametinib polvere per soluzione orale.

Finlee non deve essere sostituito con altre formulazioni di dabrafenib poiché non è stata dimostrata la bioequivalenza (vedere paragrafo 5.2).

Posologia

La dose raccomandata di due volte al giorno di Finlee è determinata in base al peso corporeo (Tabella 1).

Tabella 1 Regime di dosaggio in base al peso corporeo

Peso corporeo*	Dose raccomandata (mg di dabrafenib) due volte al giorno	Dose raccomandata (numero di compresse da 10 mg) due volte al giorno
Da 8 a 9 kg	20 mg	2
Da 10 a 13 kg	30 mg	3
Da 14 a 17 kg	40 mg	4
Da 18 a 21 kg	50 mg	5
Da 22 a 25 kg	60 mg	6
Da 26 a 29 kg	70 mg	7
Da 30 a 33 kg	80 mg	8
Da 34 a 37 kg	90 mg	9
Da 38 a 41 kg	100 mg	10
Da 42 a 45 kg	110 mg	11
Da 46 a 50 kg	130 mg	13
≥51 kg	150 mg	15

*Arrotondare il peso corporeo al kg più vicino, se necessario.

La dose raccomandata per i pazienti con un peso corporeo inferiore a 8 kg non è stata stabilita.

Si prega di fare riferimento al RCP di trametinib polvere per soluzione orale, “Posologia” e “Modo di somministrazione”, per le istruzioni sul dosaggio di trametinib quando usato in associazione con Finlee.

Durata del trattamento

Il trattamento con Finlee deve essere continuato fino alla progressione della malattia o fino allo sviluppo di una tossicità inaccettabile. Ci sono dati limitati in pazienti di età superiore ai 18 anni affetti da glioma, pertanto il proseguimento del trattamento fino all'età adulta deve basarsi sui benefici e sui rischi per il singolo paziente valutati dal medico.

Dosi dimenticate o in ritardo

Se si dimentica una dose di Finlee, questa deve essere assunta solo se mancano più di 6 ore alla successiva dose prevista. Se si verifica vomito dopo l'assunzione di Finlee, non deve essere somministrata una dose aggiuntiva e la dose successiva deve essere assunta al successivo orario previsto.

Modifiche della dose

La gestione delle reazioni avverse può richiedere una riduzione della dose, la sospensione del trattamento o l'interruzione del trattamento (vedere Tabelle 2 e 3).

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

Non sono raccomandate modifiche o sospensioni della dose in caso di reazioni avverse come tumori maligni cutanei (vedere paragrafo 4.4).

Tabella 2 Schema di modifica della dose in base al grado di qualsiasi reazione avversa (esclusa la piressia)

Grado (CTCAE)*	Modifiche della dose raccomandata di dabrafenib
Grado 1 o Grado 2 (Tollerabile)	Continuare il trattamento e monitorare come clinicamente indicato.
Grado 2 (Intollerabile) o Grado 3	Sospendere la terapia fino a tossicità di Grado 0-1 e ridurre di un livello di dose quando si riprende la terapia. Fare riferimento alla Tabella 3 per le indicazioni sul livello di dose.
Grado 4	Interrompere la terapia permanentemente, o sospendere la terapia fino al Grado 0-1 e ridurre di un livello di dose quando si riprende la terapia. Fare riferimento alla Tabella 3 per le indicazioni sul livello di dose.

* Intensità delle reazioni avverse cliniche classificata in base ai Comuni Criteri di Terminologia per gli Eventi Avversi (CTCAE)

Tabella 3 Livelli di riduzione di dose raccomandati per le reazioni avverse

Peso corporeo	Dose raccomandata (mg di dabrafenib) due volte al giorno	Dose ridotta (numero di compresse da 10 mg) due volte al giorno		
		Primo livello di riduzione	Secondo livello di riduzione	Terzo livello di riduzione
Da 8 a 9 kg	20 mg	1	N/A	N/A
Da 10 a 13 kg	30 mg	2	1	N/A
Da 14 a 17 kg	40 mg	3	2	1
Da 18 a 21 kg	50 mg	3	2	1
Da 22 a 25 kg	60 mg	4	3	2
Da 26 a 29 kg	70 mg	5	4	2
Da 30 a 33 kg	80 mg	5	4	3
Da 34 a 37 kg	90 mg	6	5	3
Da 38 a 41 kg	100 mg	7	5	3
Da 42 a 45 kg	110 mg	7	6	4
Da 46 a 50 kg	130 mg	9	7	4
≥51 kg	150 mg	10	8	5

N/A=non applicabile
Sospendere permanentemente Finlee se non si riesce a tollerare 10 mg due volte al giorno o un massimo di 3 riduzioni della dose.

Nei casi in cui le reazioni avverse individuali sono gestite in modo efficace, può essere nuovamente preso in considerazione l'aumento della dose seguendo gli stessi intervalli di dose usati nella riduzione. La dose di dabrafenib non deve superare quella raccomandata indicata in Tabella 1.

Modifiche della dose per specifiche reazioni avverse

Piressia

Se la temperatura di un paziente è $\geq 38^{\circ}\text{C}$, la terapia con dabrafenib e trametinib deve essere sospesa. In caso di recidiva, la terapia può essere sospesa anche al primo sintomo di piressia. Deve essere iniziato un trattamento con antipiretici come ibuprofene o acetaminofene/paracetamolo. Deve essere preso in considerazione l'uso di corticosteroidi orali nei casi in cui gli antipiretici sono insufficienti. I pazienti devono essere valutati per segni e sintomi di infezione e, se necessario, trattati come da pratica clinica locale (vedere paragrafo 4.4). La terapia deve essere ricominciata se il paziente non presenta sintomi da almeno 24 ore o (1) allo stesso livello di dose, o (2) con un livello di dose ridotto se la piressia è ricorrente e/o è stata accompagnata da altri sintomi gravi tra cui disidratazione, ipotensione o insufficienza renale.

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

Uveite

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

Neoplasie non cutanee positive a mutazione RAS

Considerare i benefici e i rischi prima di continuare il trattamento con dabrafenib in pazienti con neoplasia non cutanea che presenta mutazione RAS. Non è richiesta alcuna modifica della dose di trametinib quando assunto in associazione con dabrafenib (vedere paragrafo 4.4).

Riduzione della frazione di eiezione ventricolare sinistra (left ventricular ejection fraction - LVEF) /disfunzione ventricolare sinistra

Se si verifica una diminuzione assoluta >10% nella LVEF in confronto al basale e la frazione di eiezione è al di sotto del limite inferiore della norma (LLN), si prega di fare riferimento al RCP di trametinib polvere per soluzione orale (paragrafo 4.2) per le istruzioni sulla modifica della dose di trametinib. Non è richiesta alcuna modifica della dose di dabrafenib quando assunto in associazione con trametinib (vedere paragrafo 4.4).

Occlusione venosa retinica (retinal vein occlusion - RVO) e distacco dell'epitelio pigmentato retinico (retinal pigment epithelial detachment - RPED)

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

Malattia interstiziale polmonare (interstitial lung disease - ILD)/Polmonite

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

Popolazioni speciali

Compromissione epatica

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

Compromissione renale

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

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia della terapia con dabrafenib in associazione con trametinib nei bambini al di sotto di 1 anno di età non sono state stabilite. Non ci sono dati clinici disponibili. Studi condotti in animali giovani hanno mostrato effetti di dabrafenib che non erano stati osservati negli animali adulti (vedere paragrafo 5.3). I dati sulla sicurezza a lungo termine nei pazienti pediatrici sono attualmente limitati.

Modo di somministrazione

Finlee è per uso orale.

Finlee deve essere assunto senza cibo, almeno un'ora prima o due ore dopo un pasto (vedere paragrafo 5.2). L'allattamento al seno e/o l'assunzione di latte artificiale possono essere permessi su richiesta se un paziente non è in grado di tollerare condizioni di digiuno.

Si raccomanda di assumere le dosi di Finlee alla stessa ora ogni giorno, con un intervallo di circa 12 ore tra le dosi. La dose giornaliera di trametinib deve essere presa alla stessa ora ogni giorno o insieme alla dose di Finlee del mattino o della sera.

Se il paziente non è in grado di deglutire ed ha un sondino nasogastrico in situ, la sospensione della compressa di Finlee può essere somministrata attraverso il sondino.

Le istruzioni per la preparazione e la somministrazione sono fornite nel paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Finlee è solo per l'uso in associazione con trametinib polvere per soluzione orale in quanto ci sono dati limitati di efficacia per dabrafenib in monoterapia e per trametinib in monoterapia nel glioma positivo alla mutazione BRAF V600. Il RCP di trametinib polvere per soluzione orale deve essere consultato prima di iniziare il trattamento. Per ulteriori informazioni sulle avvertenze e le precauzioni associate al trattamento con trametinib, si prega di fare riferimento al RCP di trametinib polvere per soluzione orale.

Test per la presenza della mutazione BRAF V600E

L'efficacia e la sicurezza di dabrafenib non sono state stabilite nei pazienti con glioma BRAF wild-type. Dabrafenib non deve essere usato nei pazienti con glioma BRAF wild-type (vedere paragrafo 5.1).

Nuove neoplasie

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

Neoplasie cutanee

Neoplasie maligne cutanee come il carcinoma cutaneo a cellule squamose (cuSCC), incluso il cheratoacantoma e nuovo melanoma primario, sono state osservate in pazienti adulti in trattamento con dabrafenib in associazione con trametinib (vedere paragrafo 4.8). Si raccomanda di effettuare un esame della cute prima dell'inizio della terapia con dabrafenib e mensilmente durante il trattamento e per più di sei mesi dopo il trattamento. Il monitoraggio deve continuare per 6 mesi dopo l'interruzione di dabrafenib o fino all'inizio di un'altra terapia anti-neoplastica.

Le lesioni cutanee sospette devono essere trattate con l'escissione dermatologica e non richiedono modifiche del trattamento. I pazienti devono essere istruiti ad informare immediatamente il medico se sviluppano nuove lesioni cutanee.

Neoplasie maligne non cutanee

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

I benefici e i rischi devono essere considerati prima della somministrazione di dabrafenib nei pazienti con precedente o concomitante neoplasia associata a mutazioni RAS. I pazienti devono essere sottoposti a screening per neoplasie maligne preesistenti occulte.

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

Emorragia

Eventi emorragici sono stati riportati in pazienti adulti e pediatrici che assumevano dabrafenib in associazione con trametinib (vedere paragrafo 4.8). Eventi emorragici maggiori ed emorragie fatali si sono verificati in pazienti adulti che assumevano dabrafenib in associazione con trametinib. Il potenziale di questi eventi nei pazienti con conta piastrinica bassa ($<75\,000/\text{mm}^3$) non è stato stabilito poiché tali pazienti sono stati esclusi dagli studi clinici. Il rischio di emorragia può essere aumentato con l'uso concomitante di terapia antiaggregante o anticoagulante. In caso di emorragia, i pazienti devono essere trattati come da pratica clinica.

Compromissione della vista

Reazioni oftalmologiche, comprese uveite e iridociclite, sono state osservate in pazienti pediatrici che assumevano dabrafenib in associazione con trametinib (vedere paragrafo 4.8), in alcuni casi con un tempo di insorgenza di diversi mesi. Negli studi clinici in pazienti adulti trattati con dabrafenib, sono state riportate reazioni oftalmologiche, comprese uveite, iridociclite e irite. I pazienti devono essere monitorati regolarmente per segni e sintomi visivi (quali alterazioni della vista, fotofobia e dolore all'occhio).

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

Casi di panuveite bioculare o iridociclite bioculare indicativi di malattia di Vogt-Koyanagi-Harada sono stati riportati in pazienti trattati con dabrafenib in associazione con trametinib. Sospendere dabrafenib fino alla risoluzione dell'infiammazione oculare e prendere in considerazione la possibilità di consultare un oftalmologo. Può essere necessario un trattamento sistemico con corticosteroidi.

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

Piressia

Negli studi clinici negli adulti e nei bambini trattati con dabrafenib è stata osservata febbre (vedere paragrafo 4.8). Eventi febbrili gravi non-infettivi sono stati identificati (definiti come febbre accompagnata da brividi severi, disidratazione, ipotensione e/o insufficienza renale acuta di origine pre-renale in soggetti con funzione renale normale al basale). Nei pazienti pediatrici che avevano assunto dabrafenib in associazione con trametinib, il tempo mediano alla prima comparsa di piressia è stato di 1,5 mesi. Nei pazienti adulti con melanoma non resecabile o metastatico che ricevevano dabrafenib in associazione con trametinib e che avevano sviluppato piressia, circa la metà dei primi casi di piressia si sono verificati entro il primo mese di terapia e circa un terzo dei pazienti ha avuto 3 o più eventi. I pazienti con eventi febbrili gravi non-infettivi hanno risposto bene alla sospensione e/o alla riduzione della dose ed al trattamento di supporto.

La terapia con dabrafenib e trametinib deve essere sospesa se la temperatura del paziente è $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (vedere paragrafo 5.1). In caso di recidiva, la terapia può essere sospesa anche al primo sintomo di piressia. Deve essere iniziato un trattamento con antipiretici come ibuprofene o acetaminofene/paracetamolo. Deve essere preso in considerazione l'uso di corticosteroidi orali nei casi in cui gli antipiretici sono insufficienti. I pazienti devono essere valutati per segni e sintomi di infezione. La terapia può essere ripresa una volta che la febbre si è risolta. Se la febbre è associata con altri segni o sintomi severi, la terapia deve essere ripresa come clinicamente appropriato con una dose ridotta una volta che la febbre si è risolta (vedere paragrafo 4.2).

Riduzione della frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF)/Disfunzione ventricolare sinistra

E' stata riportata una riduzione della LVEF sia nei pazienti adulti che in quelli pediatrici trattati con dabrafenib in associazione con trametinib (vedere paragrafo 4.8). Negli studi clinici in pazienti pediatrici, il tempo mediano all'insorgenza della prima manifestazione di diminuzione di LVEF è stato intorno ad un mese. Negli studi clinici in pazienti adulti, il tempo mediano all'insorgenza della prima manifestazione di disfunzione ventricolare sinistra, insufficienza cardiaca e della riduzione della LVEF era compreso tra 2 e 5 mesi.

Nei pazienti in trattamento con dabrafenib in associazione con trametinib, vi sono state segnalazioni occasionali di disfunzione ventricolare severa acuta causata da miocardite. È stato osservato un recupero completo con l'interruzione del trattamento. I medici devono fare attenzione alla possibilità che si verifichi miocardite nei pazienti che manifestano segni o sintomi cardiaci nuovi o in peggioramento. Si prega di fare riferimento al RCP di trametinib polvere per soluzione orale (paragrafo 4.4) per ulteriori informazioni. Non è necessaria alcuna modifica della dose di dabrafenib quando questo è assunto in associazione con trametinib.

Insufficienza renale

È stata identificata insufficienza renale in $\leq 1\%$ dei pazienti adulti trattati con dabrafenib in associazione con trametinib. I casi osservati nei pazienti adulti sono stati generalmente associati con piressia e disidratazione ed hanno risposto bene alla sospensione della dose ed a misure di supporto generali. Nei pazienti adulti è stata riportata anche nefrite granulomatosa. I livelli sierici di creatinina nei pazienti devono essere monitorati regolarmente durante il trattamento. Se la creatinina aumenta, può essere necessario sospendere il trattamento come clinicamente indicato. Dabrafenib non è stato studiato nei pazienti con insufficienza renale (definita come creatinina $> 1,5 \times \text{ULN}$) pertanto si raccomanda cautela in questa popolazione (vedere paragrafo 5.2).

Eventi epatici

Reazioni avverse epatiche sono state riportate negli studi clinici in pazienti adulti e pediatrici trattati con dabrafenib in associazione con trametinib (vedere paragrafo 4.8). Si raccomanda di monitorare la funzionalità epatica dei pazienti ogni quattro settimane per 6 mesi dopo l'inizio del trattamento. Il controllo epatico può essere continuato in seguito se clinicamente richiesto.

Variazioni della pressione arteriosa

Negli studi clinici in pazienti trattati con dabrafenib in associazione con trametinib sono state riportate sia ipertensione che ipotensione (vedere paragrafo 4.8). La pressione arteriosa deve essere misurata al basale e monitorata durante il trattamento, se necessario con controllo dell'ipertensione arteriosa con terapia standard.

Malattia interstiziale polmonare (ILD)/Polmonite

Negli studi clinici in pazienti adulti trattati con dabrafenib in associazione con trametinib sono stati riportati casi di polmonite o ILD. Si prega di fare riferimento al RCP di trametinib polvere per soluzione orale per ulteriori informazioni.

Eruzione cutanea

Negli studi clinici con dabrafenib in associazione con trametinib è stata osservata eruzione cutanea nel 49% dei pazienti pediatrici (vedere paragrafo 4.8). La maggior parte di questi casi era di grado 1 o 2 e non hanno richiesto nessuna sospensione o riduzione della dose.

Reazioni avverse cutanee severe

Nel corso della terapia di associazione di dabrafenib/trametinib, in pazienti adulti sono stati segnalati casi di reazioni avverse cutanee severe (SCAR), inclusa la sindrome di Stevens-Johnson e la reazione da farmaco, con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS), che possono mettere a rischio la vita o essere anche fatali. Prima di iniziare il trattamento, i pazienti devono essere informati dei segni e dei sintomi e devono essere strettamente monitorati per le reazioni cutanee. Se compaiono segni e sintomi indicativi di SCAR, la somministrazione di dabrafenib e trametinib deve essere interrotta.

Rabdomiolisi

Rabdomiolisi è stata riportata in pazienti adulti trattati con dabrafenib in associazione con trametinib. Segni e sintomi di rabdomiolisi devono ricevere una valutazione clinica appropriata ed un trattamento come indicato. Si prega di fare riferimento al RCP di trametinib polvere per soluzione orale per ulteriori informazioni.

Pancreatite

Negli studi clinici in pazienti adulti e pediatrici trattati con dabrafenib in associazione con trametinib è stata riportata pancreatite (vedere paragrafo 4.8). In caso di dolore addominale inspiegabile, questo deve essere immediatamente valutato, includendo la misurazione di amilasi e lipasi sieriche. I pazienti devono essere attentamente monitorati quando iniziano nuovamente il trattamento dopo un episodio di pancreatite.

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

Possono verificarsi embolia polmonare o trombosi venosa profonda. Se i pazienti sviluppano sintomi correlabili ad embolia polmonare o trombosi venosa profonda come respiro affannoso, dolore toracico, o gonfiore di braccia o gambe, devono immediatamente cercare assistenza medica. Interrompere permanentemente il trattamento in caso di embolia polmonare pericolosa per la vita.

Patologie gastrointestinali

In pazienti pediatrici trattati con dabrafenib in associazione con trametinib sono state riportate colite ed enterocolite (vedere paragrafo 4.8). In pazienti adulti che assumevano dabrafenib in associazione con trametinib sono stati riportati colite e perforazione gastrointestinale anche con esiti fatali. Si prega di fare riferimento al RCP di trametinib polvere per soluzione orale per ulteriori informazioni.

Sarcoidosi

In pazienti adulti trattati con dabrafenib in associazione con trametinib sono stati osservati casi di sarcoidosi, che ha colpito soprattutto la pelle, i polmoni, gli occhi e i linfonodi. Nella maggior parte dei casi, il trattamento con dabrafenib e trametinib è stato mantenuto. In caso di diagnosi di sarcoidosi, deve essere considerato un trattamento specifico.

Donne in età fertile/Fertilità nei maschi

Prima di iniziare il trattamento nelle donne in età fertile, devono essere forniti consigli appropriati sui metodi contraccettivi efficaci. Le donne in età fertile devono usare un metodo contraccettivo efficace durante la terapia e per 2 settimane dopo la sospensione di dabrafenib e per 16 settimane dopo la sospensione di trametinib. I pazienti maschi che assumono dabrafenib in associazione con trametinib devono essere informati del potenziale rischio di ridotta spermatogenesi, che può essere irreversibile (vedere paragrafo 4.6).

Linfoistiocitosi emofagocitica

Nell'esperienza post-marketing, è stata osservata linfoistiocitosi emofagocitica (HLH) in pazienti adulti trattati con dabrafenib in associazione con trametinib. Si deve usare cautela quando dabrafenib è somministrato in associazione con trametinib. In caso di conferma di HLH, deve essere interrotta la somministrazione di dabrafenib e trametinib e deve essere avviato il trattamento per la HLH.

Sindrome da lisi tumorale (TLS)

La comparsa di TLS, che può essere fatale, è stata associata all'uso di dabrafenib in associazione a trametinib (vedere paragrafo 4.8). I fattori di rischio per la TLS comprendono un elevato carico tumorale, un'insufficienza renale cronica preesistente, oliguria, disidratazione, ipotensione e acidità urinaria. I pazienti con fattori di rischio per la TLS devono essere attentamente monitorati e deve essere considerata un'idratazione profilattica. La TLS deve essere trattata immediatamente come clinicamente indicato.

Effetti di altri medicinali su dabrafenib

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

Effetti di dabrafenib su altri medicinali

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

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

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

Eccipienti

Potassio

Questo medicinale contiene potassio, meno di 1 mmol (39 mg) per dose massima giornaliera, cioè essenzialmente 'senza potassio'.

Alcol benzilico

Questo medicinale contiene <0,00078 mg di alcol benzilico in ogni compressa dispersibile.

Alcol benzilico può causare reazioni allergiche.

I pazienti al di sotto dei 3 anni di età devono essere monitorati per i sintomi respiratori.

Le pazienti che sono o potrebbero rimanere incinte devono essere informate del potenziale rischio per il feto derivante dall'eccipiente alcol benzilico, che può accumularsi nel tempo e causare acidosi metabolica.

Dabrafenib compresse dispersibile deve essere usato con cautela nei pazienti con compromissione epatica o renale, poiché l'alcol benzilico può accumularsi nel tempo e causare acidosi metabolica.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

Effetti di altri medicinali su dabrafenib

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

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

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

La somministrazione di 600 mg di rifampina (un induttore del CYP3A4/CYP2C8) una volta al giorno, con dabrafenib 150 mg due volte al giorno, ha determinato una diminuzione della C_{max} (27%) e della AUC (34%) della dose ripetuta di dabrafenib. Non è stata osservata nessuna alterazione rilevante dell'AUC dell'idrossi-dabrafenib. C'è stato un aumento della AUC del 73% per carbossi-dabrafenib e una diminuzione della AUC del 30% per desmetil-dabrafenib.

La somministrazione concomitante di dosi ripetute di dabrafenib 150 mg due volte al giorno con 40 mg di rabeprazolo una volta al giorno, medicinale che aumenta il pH, ha determinato un aumento del 3% della AUC e una diminuzione del 12% della C_{max} di dabrafenib. Questi cambiamenti AUC e C_{max} di dabrafenib non sono considerati clinicamente significativi. Non si prevede che i medicinali che alterano il pH del tratto gastrointestinale superiore (GI) (ad esempio inibitori della pompa protonica, antagonisti del recettore H_2 , antiacidi) riducano la biodisponibilità di dabrafenib.

Effetti di dabrafenib su altri medicinali

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

In vitro, dabrafenib produce aumenti dose-dipendenti del CYP2B6 e del CYP3A4. In uno studio clinico di interazione farmacologica, la C_{max} e la AUC di midazolam (un substrato del CYP3A4) assunto per via orale si sono ridotte del 47 % e del 65 %, rispettivamente, con la somministrazione concomitante di dosi ripetute di dabrafenib.

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

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

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

- Analgesici (ad esempio fentanil, metadone)
- Antibiotici (ad esempio claritromicina, doxiciclina)
- Agenti antitumorali (ad esempio cabazitaxel)
- Anticoagulanti (ad esempio acenocumarolo, warfarin, vedere paragrafo 4.4)
- Antiepilettici (ad esempio carbamazepina, fenitoina, primidone, acido valproico)
- Antipsicotici (ad esempio aloperidolo)
- Bloccanti i canali del calcio (ad esempio diltiazem, felodipina, nicardipina, nifedipina, verapamil)
- Glicosidi cardioattivi (ad esempio digossina, vedere paragrafo 4.4)
- Corticosteroidi (ad esempio desametasone, metilprednisolone)
- Antivirali HIV (ad esempio amprenavir, atazanavir, darunavir, delavirdina, efavirenz, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, saquinavir, tipranavir)
- Contraccettivi ormonali (vedere paragrafo 4.6)
- Ipnotici (ad esempio diazepam, midazolam, zolpidem)
- Immunosoppressori (ad esempio ciclosporina, tacrolimus, sirolimus)
- Statine metabolizzate dal CYP3A4 (ad esempio atorvastatina, simvastatina)

È probabile che l'insorgenza dell'induzione avvenga dopo 3 giorni di dosi ripetute di dabrafenib. Al momento dell'interruzione di dabrafenib, la compensazione dell'induzione è graduale, le concentrazioni dei substrati di CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 e CYP2C19, UDP glucuronosil transferasi (UGT) e trasportatori (ad esempio Pgp o MRP-2) possono aumentare ed i pazienti devono essere monitorati per la tossicità e può essere necessario aggiustare la dose di questi agenti.

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

Effetti di dabrafenib sui sistemi di trasporto delle sostanze

Dabrafenib *in vitro* è un inibitore del polipeptide che trasporta l'anione organico umano (OATP) 1B1 (OATP1B1), OATP1B3 e BCRP. Dopo la somministrazione concomitante di una singola dose di rosuvastatina (substrato di OATP1B1, OATP1B3 e BCRP) con dosi ripetute di dabrafenib in pazienti adulti, la C_{max} della rosuvastatina è aumentata di 2,6 volte, mentre l'AUC era solo minimamente cambiata (aumento del 7%). È improbabile che l'aumento della C_{max} della rosuvastatina abbia una rilevanza clinica.

Fare riferimento anche alla guida per le interazioni tra medicinali per trametinib che si trova nei paragrafi 4.4 e 4.5 del RCP di trametinib polvere per soluzione orale.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/Contraccezione nelle donne

Le donne in età fertile devono utilizzare metodi contraccettivi efficaci durante la terapia e per 2 settimane dopo l'interruzione del trattamento con dabrafenib e per 16 settimane dopo l'interruzione di trametinib.

Dabrafenib può ridurre l'efficacia dei contraccettivi ormonali orali o sistemici e si deve utilizzare un metodo contraccettivo alternativo efficace, come un metodo barriera (vedere paragrafo 4.5).

Gravidanza

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

Allattamento

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

Fertilità

Non ci sono dati nell'essere umano su dabrafenib in associazione con trametinib. Dabrafenib può alterare la fertilità maschile e femminile, in quanto negli animali sono stati osservati effetti negli organi riproduttivi del maschio e della femmina (vedere paragrafo 5.3). I pazienti maschi che assumono dabrafenib in associazione con trametinib devono essere informati del potenziale rischio di alterazione della spermatogenesi, che può essere irreversibile. Per ulteriori informazioni si prega di consultare il RCP di trametinib polvere per soluzione orale.

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Negli studi clinici su pazienti pediatrici trattati con dabrafenib in associazione con trametinib, le più comuni reazioni avverse (osservate con frequenza $\geq 20\%$) sono state: piressia (70%), eruzione cutanea (49%), cefalea (47%), vomito (40%), stanchezza (36%), cute secca (35%), diarrea (34%), emorragia (34%), nausea (29%), dermatite acneiforme (29%), dolore addominale (28%), neutropenia (26%), tosse (24%) e aumento delle transaminasi (22%). Le più frequenti reazioni avverse gravi (Grado 3/4) sono state: neutropenia (15%), piressia (11%), transaminasi aumentate (6%) e peso aumentato (5%). I dati a lungo termine sulla crescita e sulla maturazione scheletrica nei pazienti pediatrici sono attualmente limitati (vedere paragrafo 5.3)

Il profilo di sicurezza nei pazienti pediatrici è in gran parte coerente con il profilo di sicurezza precedentemente stabilito nei pazienti adulti. Le seguenti ulteriori reazioni avverse sono state finora riportate solamente in pazienti adulti trattati con dabrafenib capsule e trametinib compresse: carcinoma cutaneo a cellule squamose, cheratosi seborroica, neuropatia periferica (compresa neuropatia sensoriale e motoria), linfedema, bocca secca, cheratosi attinica, insufficienza renale, potenziamento della tossicità da radiazioni (comune), melanoma, acrochordon, sarcoidosi, corioretinopatia, polmonite, insufficienza renale acuta, nefrite, insufficienza cardiaca, disfunzione del ventricolo sinistro, malattia polmonare interstiziale, rabdomiolisi (non comune), perforazione gastrointestinale, linfoistiocitosi emofagocitica (raro), sindrome da lisi tumorale, miocardite, sindrome di Stevens-Johnson, reazione avversa al farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici, reazioni cutanee associate a tatuaggi (frequenza non nota). Inoltre, in pazienti adulti sono stati riportati casi di panuveite bioculare o iridociclite bioculare indicativi della malattia di Vogt-Koyanagi-Harada.

Tabella delle reazioni avverse

La sicurezza di dabrafenib in associazione con trametinib è stata valutata in un insieme di dati di sicurezza raccolti in 171 pazienti pediatrici nel corso di due studi in pazienti con tumori solidi avanzati positivi alla mutazione BRAF V600. All'arruolamento, quattro pazienti (2,3%) avevano <2 anni di età, 39 pazienti (22,8%) avevano da 2 a <6 anni di età, 54 pazienti (31,6%) avevano da 6 ai <12 anni di età e 74 pazienti (43,3%) avevano da 12 a <18 anni di età. La durata media del trattamento è stata di 2,3 anni.

Le reazioni avverse (Tabella 4) sono riportate secondo la classificazione per sistemi e organi MedDRA ed elencate per frequenza utilizzando la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$ to $<1/10$), non comune ($\geq 1/1\ 000$ to $<1/100$), raro ($\geq 1/10\ 000$ to $<1/1\ 000$), molto raro ($<1/10\ 000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 4 Reazioni avverse con dabrafenib in associazione con trametinib

Infezioni ed infestazioni	
Molto comune	Paronichia, nasofaringite* ¹
Comune	Infezione delle vie urinarie, cellulite
Tumori benigni, maligni e non specificati (incl cisti e polipi)	
Molto comune	Papilloma della cute
Patologie del Sistema emolinfopoietico	
Molto comune	Neutropenia* ² , anemia, leucopenia*
Comune	Trombocitopenia*
Disturbi del sistema immunitario	
Comune	Ipersensibilità
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Comune	Disidratazione, appetito ridotto
Patologie del Sistema nervoso	
Molto comune	Cefalea, capogiro* ³
Patologie dell'occhio	
Comune	Visione offuscata, compromissione della visione, uveite* ⁴
Non comune	Distacco retinico, edema periorbitale
Patologie cardiache	
Comune	Frazione di eiezione ridotta, bradicardia*
Non comune	Blocco atrioventricolare ⁵
Patologie vascolari	
Molto comune	Emorragia* ⁶
Comune	Ipertensione arteriosa, ipotensione
Patologie respiratorie,toraciche e mediastiniche	
Molto comune	Tosse*
Comune	Dispnea
Patologie gastrointestinali	
Molto comune	Dolore addominale*, stipsi, diarrea, nausea, vomito
Comune	Pancreatite, stomatite
Non comune	Colite*
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Molto comune	Dermatite acneiforme* ⁷ , cute secca* ⁸ , prurito, eruzione cutanea* ⁹ , eritema
Comune	Dermatite esfoliativa generalizzata* ¹⁰ , alopecia, eritrodisestesia palmo-plantare, follicolite, lesione cutanea, pannicolite, ipercheratosi; fotosensibilità* ¹¹
Non comune	Dermatosi neutrofila febbrile acuta ¹² , screpolature della pelle, sudorazioni notturne, iperidrosi
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Molto comune	Artralgia, dolore a un arto
Comune	Mialgia*, spasmi muscolari* ¹³
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Molto comune	Piressia*, stanchezza* ¹⁴ , peso aumentato
Comune	Infiammazione della mucosa, edema della faccia*, brividi, edema periferico, malattia simil-influenzale

Esami diagnostici	
Molto comune	Transaminasi aumentate* ¹⁵
Comune	Iponatremia, ipofosfatemia, iperglicemia, fosfatasi alcalina ematica aumentata, gamma glutamiltransferasi aumentata, creatinfosfochinasi ematica aumentata
*Denota un termine raggruppato di due o più termini MedDRA preferiti che sono stati considerati clinicamente simili. 1 nasofaringite include faringite 2 neutropenia include conta dei neutrofili diminuita e neutropenia febbrile 3 capogiro include vertigine 4 uveite include iridociclite 5 blocco atrioventricolare che include blocco atrioventricolare di primo grado 6 emorragia include epistassi, ematuria, contusione, ematoma, rapporto internazionale normalizzato aumentato, emorragia anale, emorragia in sede di catetere, emorragia cerebrale, ecchimosi, ematoma extradurale, emorragia gastrointestinale, ematochezia, petecchie, emorragia post-procedurale, emorragia rettale, conta eritrocitaria diminuita, emorragia del tratto gastrointestinale superiore, emorragia uterina, mestruazioni abbondanti e porpora 7 dermatite acneiforme include acne e acne pustolosa 8 cute secca include xerosi and xerodermia 9 eruzione cutanea include eruzione cutanea maculo-papulare, esantema pustoloso, esantema eritematoso, eruzione cutanea papulare, eruzione cutanea maculare 10 dermatite esfoliativa generalizzata include esfoliazione cutanea e dermatite esfoliativa 11 fotosensibilità include reazioni di fotosensibilità e scottature solari 12 la dermatosi neutrofila febbrile acuta è una reazione avversa osservata anche con dabrafenib in monoterapia (Tafinlar) 13 spasmi muscolari includono rigidità muscoloscheletrica 14 stanchezza include malessere e astenia 15 transaminasi aumentate include aspartato aminotransferasi (AST) aumentata, alanina aminotransferasi (ALT) aumentata e ipertransaminasemia	

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Peso aumentato

Peso aumentato è stato riportato solamente nella popolazione pediatrica. È stato riportato come reazione avversa nel 16% dei pazienti pediatrici, inclusi casi di Grado 3 nel 5% di pazienti, con una frequenza di interruzione del trattamento nello 0,6% dei pazienti. Il tempo mediano all'insorgenza della prima manifestazione di peso aumentato riportato nei pazienti pediatrici che avevano assunto dabrafenib in associazione con trametinib è stato di 3,5 mesi. Nel 36% dei pazienti è stato osservato un aumento di peso dal basale di ≥ 2 BMI (indice di massa corporea) per categoria percentile di età.

Emorragia

Eventi emorragici sono stati osservati nel 34% dei pazienti pediatrici con eventi di Grado 3 nell'1,2% dei pazienti. Il più frequente evento emorragico (epistassi) è stato riportato nel 18% dei pazienti pediatrici. Il tempo mediano all'insorgenza della prima manifestazione di eventi emorragici nei pazienti pediatrici è stato di 2,6 mesi. Eventi emorragici, inclusi eventi emorragici maggiori ed emorragie fatali, si sono verificati in pazienti adulti che assumevano dabrafenib in associazione con trametinib.

Il rischio di emorragia può essere aumentato con l'uso concomitante di una terapia antiaggregante o anticoagulante. Se si verifica un'emorragia, i pazienti devono essere trattati come da indicazione clinica (vedere paragrafo 4.4).

Riduzione della frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF)/disfunzione ventricolare sinistra

Una diminuzione del LVEF è stata riportata nel 5,3% dei pazienti pediatrici, con eventi di Grado 3 verificatisi in <1% dei pazienti. Il tempo mediano all'insorgenza della prima manifestazione di diminuzione della LVEF è stato di circa un mese.

I pazienti con LVEF inferiore al limite più basso dello standard normale non sono stati inclusi negli studi clinici con dabrafenib. Dabrafenib in associazione con trametinib deve essere usato con cautela nei pazienti con condizioni che possono compromettere la funzione del ventricolo sinistro (vedere paragrafo 4.2 e 4.4). Si prega di fare riferimento al RCP di trametinib polvere per soluzione orale (paragrafo 4.4).

Piressia

Negli studi clinici con dabrafenib in associazione con trametinib è stata riportata piressia (vedere paragrafo 4.4). È stata riportata piressia nel 70% dei pazienti pediatrici, con eventi di Grado 3 nell'11% dei pazienti. Approssimativamente la metà dei primi episodi di piressia nei pazienti adulti avveniva nel primo mese di trattamento e approssimativamente un terzo dei pazienti manifestava 3 o più eventi. Nell'1% dei pazienti che ricevevano dabrafenib in monoterapia nella popolazione complessiva valutata per la sicurezza, sono stati identificati (definiti come eventi febbrili non infettivi gravi quali febbre accompagnata da brividi severi, disidratazione, ipotensione e/o insufficienza renale acuta di origine pre-renale in pazienti con funzionalità renale normale al basale). L'insorgenza di questi eventi febbrili non infettivi gravi si è tipicamente verificata entro il primo mese di trattamento. I pazienti con episodi febbrili non infettivi gravi hanno risposto bene ad una sospensione e/o riduzione della dose e a cure di supporto (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Eventi epatici

Sono state riportate reazioni avverse epatiche in studi clinici su pazienti adulti e pediatrici trattati con dabrafenib in associazione con trametinib. Nella popolazione pediatrica valutata per la sicurezza, gli aumenti di ALT e AST sono stati molto comuni, rispettivamente riportati nel 13% e nel 16% dei pazienti, (vedere paragrafo 4.4). Si prega di fare riferimento al RCP di trametinib polvere per soluzione orale per ulteriori informazioni.

Cambiamenti della pressione arteriosa

È stata riportata ipertensione arteriosa nel 2,3% dei pazienti pediatrici, con eventi di Grado 3 verificatisi nel 1,2% dei pazienti. Il tempo mediano all'insorgenza della prima manifestazione di ipertensione arteriosa nei pazienti pediatrici è stato di 5,4 mesi.

È stata riportata ipotensione nel 4,1% dei pazienti pediatrici, con eventi di Grado ≥ 3 verificatisi nel 2,3% dei pazienti. Il tempo mediano all'insorgenza della prima manifestazione di ipotensione nei pazienti pediatrici è stato di 2,2 mesi.

La pressione del sangue deve essere misurata al basale e monitorata durante il trattamento, con controllo dell'ipertensione mediante terapia standard come appropriato (vedere paragrafo 4.4).

Artralgia

È stata riportata molto comunemente artralgia nella popolazione adulta e pediatrica complessiva valutata per la sicurezza di dabrafenib in associazione con trametinib. Nella popolazione pediatrica valutata per la sicurezza, artralgia è stata riportata nel 13% dei pazienti, con <1% dei pazienti con gravità di Grado 3. Artralgia è stata riportata nel 25% dei pazienti adulti, nella maggior parte di severità di Grado 1 e 2, mentre quella di Grado 3 si è verificata non comunemente (<1%).

Ipofosfatemia

È stata riportata comunemente ipofosfatemia nella popolazione adulta e pediatrica complessiva valutata per la sicurezza di dabrafenib in associazione con trametinib rispettivamente nel 4% e nel 5,8% dei pazienti. Va notato che eventi di Grado 3 si sono verificati nell'1% di pazienti adulti. Nei pazienti pediatrici l'ipofosfatemia si è verificata solo con gravità di Grado 1 e 2.

Pancreatite

È stata riportata pancreatite nell'1,2% dei pazienti pediatrici, con gravità di Grado 3 in <1% dei pazienti. Negli studi clinici nei pazienti adulti, un evento di pancreatite si è verificato il primo giorno di somministrazione di dabrafenib in un paziente con melanoma metastatico e si è ripresentato dopo il rechallenge ad una dose ridotta. Un dolore addominale inspiegabile deve essere immediatamente valutato, includendo la misurazione di amilasi e lipasi sieriche. I pazienti devono essere attentamente monitorati quando iniziano nuovamente il trattamento dopo un episodio di pancreatite (vedere paragrafo 4.4).

Neoplasie maligne cutanee

Nella popolazione adulta complessiva valutata per la sicurezza di dabrafenib in associazione con trametinib, il 2% dei pazienti ha sviluppato cuSCC con un tempo mediano all'insorgenza da 18 a 31 settimane. Il tempo mediano alla diagnosi della prima manifestazione di cuSCC è stato di 223 giorni (intervallo da 56 a 510 giorni). Tutti i pazienti adulti che hanno sviluppato cuSCC o un nuovo melanoma primitivo hanno continuato il trattamento senza modificare la dose (vedere paragrafo 4.4).

Neoplasie maligne non-cutanee

L'attivazione del segnale MAP chinasi nelle cellule BRAF *wild type* che sono esposte agli inibitori del BRAF può portare ad un aumento del rischio di neoplasie maligne non cutanee, incluse quelle con mutazioni RAS (vedere paragrafo 4.4). Sono state riportate neoplasie maligne non cutanee in < 1% dei pazienti nella popolazione adulta complessiva valutata per la sicurezza trattata con dabrafenib in associazione con trametinib. Casi di neoplasie maligne con mutazioni RAS sono state osservate con dabrafenib in monoterapia ed in associazione con trametinib. I pazienti devono essere monitorati come clinicamente indicato.

Insufficienza renale

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Negli studi clinici non sono stati riportati sintomi di sovradosaggio acuto nei pazienti pediatrici che avevano ricevuto dabrafenib in associazione con trametinib. Non vi è uno specifico trattamento per il sovradosaggio. Se si verifica sovradosaggio, il paziente deve essere trattato con una terapia di supporto con un appropriato monitoraggio secondo necessità.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Agenti antineoplastici, inibitori delle protein-chinasi, inibitori della serina–treonina chinasi B-Raf (BRAF), codice ATC: L01EC02

Meccanismo d'azione

Dabrafenib è un inibitore delle RAF chinasi. Le mutazioni oncogene di BRAF portano ad una attivazione costitutiva della via RAS/RAF/MEK/ERK. La mutazione BRAF più comunemente osservata è la V600E, che è stata identificata nel 19% dei pazienti pediatrici LGG ed approssimativamente nel 5% dei pazienti pediatrici HGG.

Associazione con trametinib

Trametinib è un inibitore allosterico, reversibile, altamente selettivo dell'attivazione e dell'attività della chinasi 1 regolata dal segnale extracellulare attivata da mitogeno (MEK1) e di MEK2. Le proteine MEK sono componenti della via delle chinasi regolata dal segnale extracellulare (ERK). Nei tumori umani, questo percorso è spesso attivato da forme mutate di BRAF che attivano MEK. Trametinib inibisce l'attivazione di MEK da parte di BRAF e inibisce l'attività della MEK chinasi.

Pertanto, trametinib e dabrafenib inibiscono due chinasi in questa via, MEK e RAF, e quindi l'associazione fornisce una doppia inibizione della stessa. L'associazione di dabrafenib e trametinib ha mostrato attività anti-tumorale nelle linee cellulari *in vitro* di tumori positivi alla mutazione BRAF V600 e ritarda la comparsa di resistenza *in vivo* in xenotrapianti positivi alla mutazione BRAF V600.

Effetti farmacodinamici

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

Tabella 5 Attività inibitoria delle chinasi di dabrafenib contro RAF chinasi

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

Efficacia e sicurezza clinica

Popolazione pediatrica

L'efficacia e la sicurezza clinica della terapia di dabrafenib in associazione con trametinib in pazienti pediatrici di età da 1 a <18 anni con glioma positivo alla mutazione BRAF V600 sono state valutate in uno studio clinico di fase II, multicentrico, in aperto (EudraCT 2015-004015-20). I pazienti con glioma a basso grado (WHO 2016 Gradi 1 e 2) che hanno richiesto una prima terapia sistemica sono stati randomizzati in un rapporto 2:1 per dabrafenib più trametinib o carboplatino più vincristina, e pazienti con glioma ad alto grado recidivato o refrattario (WHO 2016 Gradi 3 e 4) sono stati arruolati in una coorte dabrafenib più trametinib a braccio singolo.

Lo stato della mutazione BRAF è stato identificato in modo prospettico tramite un test eseguito presso il centro sperimentale o un test di reazione a catena della polimerasi in tempo reale (PCR) in un laboratorio centralizzato quando non era disponibile un test a livello locale. In aggiunta sono stati eseguiti retrospettivamente test sui campioni tumorali disponibili da parte del laboratorio centralizzato per confermare la mutazione BRAF V600E.

Le dosi di dabrafenib e trametinib nello studio clinico erano dipendenti da età e peso, con dosi orali di dabrafenib di 2,625 mg/kg due volte al giorno per i pazienti di <12 anni e 2,25 mg/kg due volte al giorno nei pazienti dai 12 anni in su; trametinib è stato somministrato per via orale al dosaggio di 0,032 mg/kg una volta al giorno per nei pazienti <6 anni e 0,025 mg/kg una volta al giorno nei pazienti sopra i 6 anni. La dose massima somministrata di dabrafenib è stata 150 mg due volte al giorno e 2 mg una volta al giorno per trametinib. I dosaggi di carboplatino e vincristina sono stati calcolati in base all'età ed alla superficie corporea alle dosi rispettivamente di 175 mg/m² e 1,5 mg/m², con infusione endovenosa settimanale. Il carboplatino e la vincristina sono stati somministrati in una fase di induzione di 10 settimane seguita da otto cicli di mantenimento ogni 6 settimane.

L'endpoint primario di efficacia in entrambe le coorti era il tasso di risposta globale (ORR, somma dei completi confermati/CR e risposte parziali/PR) da parte di una revisione indipendente basata sui criteri RANO (2017) per la coorte LGG, e sui criteri RANO (2010) per la coorte HGG. L'analisi primaria è stata effettuata quando tutti i pazienti in entrambe le coorti avevano completato almeno 32 settimane di terapia. L'analisi finale è stata eseguita 2 anni dopo il completamento dell'arruolamento in entrambe le coorti.

Glioma pediatrico a basso grado positivo alla mutazione BRAF (WHO Gradi 1 e 2)

Nella corte glioma a basso grado, 110 pazienti sono stati randomizzati a ricevere dabrafenib più trametinib (n=73) o carboplatino più vincristina (n=37). L'età mediana era 9,5 anni, con 34 pazienti (30,9%) di età dai 12 mesi ai <6 anni, 36 pazienti (32,7%) di età dai 6 ai <12 anni e 40 pazienti (36,4%) di età dai 12 ai <18 anni; il 60% erano femmine. La maggior parte dei pazienti (80%) aveva un glioma di Grado 1 alla diagnosi iniziale. Le patologie più comuni erano astrocitoma pilocitico (30,9%), ganglioglioma (27,3%) e LGG non diversamente specificato (NOS) (18,2%). Siti metastatici erano presenti in 9 pazienti (8,2%). Un precedente intervento chirurgico è stato riportato in 91 pazienti (82,7%), e tra questi pazienti la procedura all'ultimo intervento chirurgico è stata la resezione in 28 pazienti (25,5%). L'uso sistemico di corticosteroidi è stato riportato in 44 pazienti (41,5%).

Al momento dell'analisi primaria l'ORR nel braccio dabrafenib più trametinib ha mostrato un miglioramento statisticamente significativo rispetto al braccio con carboplatino più vincristina. Le ulteriori analisi hanno anche dimostrato un miglioramento statisticamente significativo nella sopravvivenza libera da progressione (PFS) rispetto alla chemioterapia (Tabella 6).

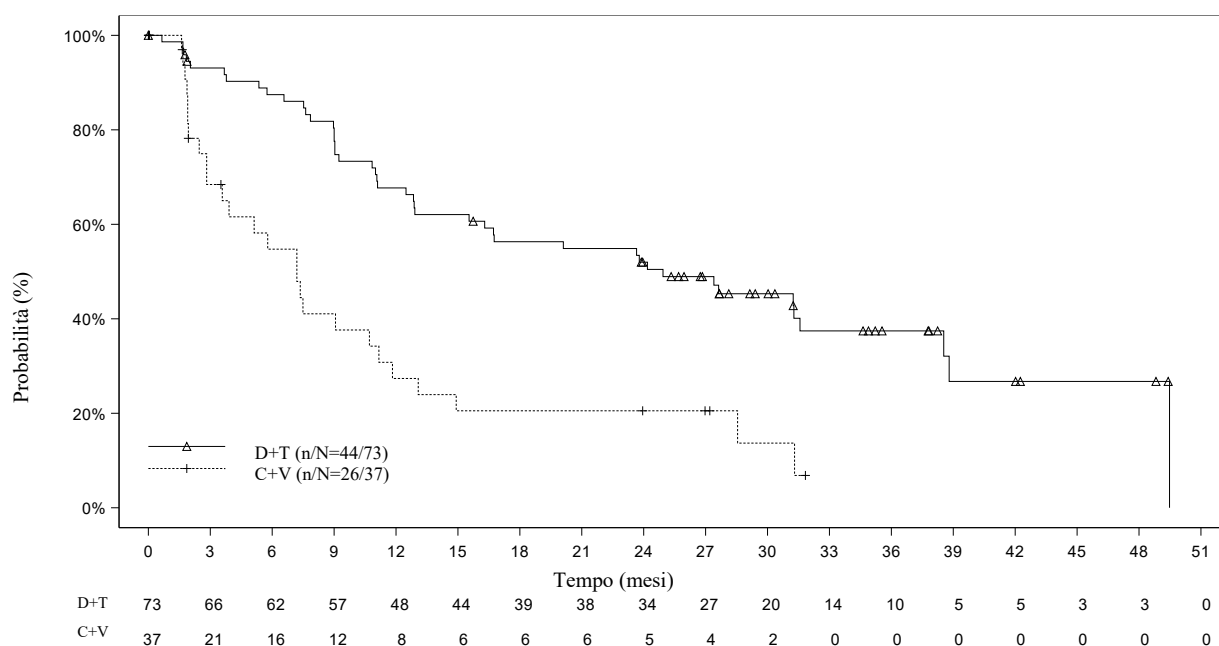
Al momento dell'analisi primaria, condotta dopo che tutti i pazienti avevano completato almeno 32 settimane di trattamento o lo avevano interrotto precocemente, i dati sulla sopravvivenza globale (OS) erano ancora immaturi (era stata riportata una morte nel braccio carboplatino più vincristina (C+V)).

Tabella 6 Risposta e sopravvivenza libera da progressione basata su una revisione indipendente nello studio registrativo G2201 (coorte LGG, analisi primaria)

	Dabrafenib + Trametinib (D+T) N=73	Carboplatino + Vincristina (C+V) N=37
Migliore risposta globale		
Risposta completa (CR), n (%)	2 (2,7)	1 (2,7)
Risposta parziale (PR), n (%)	32 (43,8)	3 (8,1)
Malattia stabile (SD), n (%)	30 (41,1)	15 (40,5)
Progressione della malattia (PD), n (%)	8 (11,0)	12 (32,4)
Non nota, n (%)	1 (1,4)	6 (16,2) ¹
Tasso di risposta globale		
ORR (CR+PR), (IC al 95%)	46,6% (34,8 – 58,6%)	10,8% (3,0 – 25,4%)
Odds ratio ² , p-value	7,19 (2,3 – 22,4), p<0,001	
Differenza di rischio	35,8% (20,6 – 51,0)	
Sopravvivenze libera da progressione (PFS)		
Mediana (mesi), (IC al 95%)	20,1 (12,8 - NE)	7,4 (3,6 – 11,8)
Hazard ratio (IC al 95%), p- value	0,31 (0,17 – 0,55), p<0,001	
NE = non stimabile		
¹ 4 pazienti randomizzati per C+V hanno interrotto prima di ricevere il trattamento.		
² Odds ratio (D+T vs C+V) e IC al 95% provengono da una regressione logistica con il trattamento come unica covariata, ad esempio è la probabilità di osservare una risposta nel braccio D+T rispetto alla probabilità di osservare una risposta nel braccio C+V. L'odds ratio >1 favorisce D+T.		

Al momento dell'analisi finale (durata mediana del follow-up: 39,0 mesi), l'ORR basato su una revisione indipendente era del 54,8% nel braccio D+T e del 16,2% nel braccio C+V con un odds ratio di 6,26. L'analisi ha inoltre confermato un miglioramento della PFS rispetto alla chemioterapia sulla base di una revisione indipendente con una riduzione del rischio di progressione/morte stimata del 64% (rapporto di rischio 0,36). La PFS mediana è stata di 24,9 mesi nel braccio D+T e di 7,2 mesi nel braccio C+V. Al momento dell'analisi finale non sono stati segnalati decessi aggiuntivi in nessuno dei due bracci.

Figura 1 Curve di Kaplan-Meier sulla sopravvivenza libera da progressione basata su una revisione indipendente nello studio registrativo G2201 (coorte LGG, analisi finale)



Glioma pediatrico ad alto grado positivo alla mutazione BRAF (WHO Gradi 3 e 4)

Nella coorte glioma ad alto grado a braccio singolo, 41 pazienti con HGG recidivato o refrattario sono stati arruolati e trattati con dabrafenib più trametinib. L'età mediana era di 13,0 anni, con 5 pazienti (12,2%) di età dai 12 mesi ai <6 anni, 10 pazienti (24,4%) di età dai 6 ai <12 anni e 26 pazienti (63,4%) di età dai 12 ai <18 anni; il 56% erano femmine. Il grado istologico alla diagnosi iniziale era di Grado 4 in 20 pazienti (48,8%), di Grado 3 in 13 pazienti (31,7%), di Grado 2 in 4 pazienti (9,8%), di Grado 1 in 3 pazienti (7,3%) e non noto in 1 paziente (2,4%). Le patologie più comuni erano glioblastoma multiforme (31,7%), xantoastrocitoma anaplastico pleomorfo (14,6%), HGG NOS (9,8%) e xantoastrocitoma pleomorfo (9,8%). Un precedente intervento chirurgico era stato riportato in 40 pazienti (97,6%), e tra questi pazienti la procedura all'ultimo intervento chirurgico era stata la resezione in 24 pazienti (58,5%). Una precedente chemioterapia antineoplastica era stata riportata in 33 pazienti (80,5%). Una precedente radioterapia era stata riportata in 37 pazienti (90,2%). L'uso sistemico di corticosteroidi durante il trattamento in studio era stato riportato in 24 pazienti (58,5%).

Al momento dell'analisi finale (durata mediana del follow-up: 45,2 mesi), l'ORR basato su una revisione indipendente era del 56,1% (23/41), (IC al 95%: 39,7, 71,5): CR in 14 pazienti (34,1%) e PR in 9 pazienti (22,0%). La durata mediana della risposta (DoR) è stata di 27,4 mesi (IC al 95%: 9,2, NE).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Le proprietà farmacocinetiche di dabrafenib sono state determinate principalmente in pazienti adulti che hanno assunto la formulazione solida (capsule). La farmacocinetica di dabrafenib dopo dose singola o dosi ripetute adattate al peso corporeo è stata valutata anche in 243 pazienti pediatrici. L'analisi farmacocinetica della popolazione includeva 61 pazienti di età da 1 a <6 anni, 77 pazienti di età da 6 a <12 anni e 105 pazienti di età dai 12 ai <18 anni. La clearance è stata comparata con la clearance nei pazienti adulti. Il peso corporeo è stato identificato come una covariata significativa della clearance di dabrafenib. L'età non è stata una significativa covariata aggiuntiva. Nei pazienti pediatrici le esposizioni farmacocinetiche a dabrafenib alla dose raccomandata adattata al peso rientrano nell'intervallo di quelle osservate negli adulti.

Assorbimento

La sospensione della compressa dispersibile di dabrafenib è stata assorbita rapidamente con un tempo mediano per raggiungere la concentrazione massima plasmatica di 1,5 ore dopo la somministrazione. La biodisponibilità orale media assoluta di dabrafenib capsule è stata del 94,5%. Si prevede che la sospensione abbia una biodisponibilità inferiore del 20%. Sulla base dei dati dei pazienti adulti con la formulazione in capsule, una riduzione dell'esposizione è stata osservata con dosi ripetute, probabilmente a causa dell'induzione del proprio metabolismo. La media dell'accumulo dell'AUC nel rapporto Giorno 18/Giorno 1 è stata di 0,73.

L'esposizione a dabrafenib (C_{max} e AUC) aumenta in modo proporzionale alla dose tra 12 mg e 300 mg a seguito di somministrazione di una dose singola, ma l'aumento è stato inferiore a quello proporzionale alla dose dopo una dose ripetuta due volte al giorno.

In uno studio pediatrico pilota, la media geometrica della C_{max} allo stato stazionario (%CV) e l' AUC_{tau} erano 1330 ng/ml (93,5%) e 4910 ng*hr/ml (54,0%) nella coorte LGG e 1520 ng/ml (65,9%) e 4300 ng*hr/ml (44,7%) nella coorte HGG.

Effetto del cibo

La somministrazione di una singola dose da 150 mg della sospensione della compressa dispersibile con un pasto a basso contenuto di grassi e calorie ha ridotto la biodisponibilità (C_{max} e AUC diminuiti rispettivamente del 35% e del 29%) ed ha ritardato l'assorbimento di dabrafenib rispetto allo stato di digiuno in uno studio su volontari sani.

Distribuzione

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

Biotransformazione

Il metabolismo di dabrafenib è principalmente mediato dal CYP2C8 e dal CYP3A4 per formare idrossi-dabrafenib, che è ulteriormente ossidato via CYP3A4 per formare carbossi- dabrafenib. Carbossi-dabrafenib può essere decarbossilato attraverso un processo non-enzimatico per formare desmetil-dabrafenib. Carbossi- dabrafenib è escreto nella bile e nelle urine. Desmetil- dabrafenib si può anche formare nell'intestino ed essere riassorbito. Desmetil-dabrafenib è metabolizzato dal CYP3A4 a metaboliti ossidativi. L'emivita terminale dell'idrossi-dabrafenib è analoga a quella del composto originario con un'emivita di 10 ore, mentre i metaboliti carbossi- e desmetil presentano emivite più lunghe (da 21 a 22 ore). Nei pazienti pediatrici, i rapporti medi di AUC metaboliti vs composto originario (%CV) dopo la somministrazione di dosi ripetute delle capsule o della sospensione delle compresse dispersibili sono stati 0,64 (28%), 15,6 (49%) e 0,69 (62%) rispettivamente per idrossi-, carbossi- e desmetil-dabrafenib. Sulla base dell'esposizione, della potenza relativa e delle proprietà farmacocinetiche, sia idrossi- che desmetil-dabrafenib contribuiscono probabilmente all'attività clinica di dabrafenib mentre l'attività di carbossi- dabrafenib non è probabilmente significativa.

Eliminazione

L'emivita terminale di dabrafenib dopo una singola microdose per via endovenosa nei pazienti adulti era di 2,6 ore. L'emivita terminale di dabrafenib dopo una singola dose orale della formulazione in compressa dispersibile era di 11,5 ore (CV di 67,7%) negli studi su volontari adulti sani. La clearance apparente di dabrafenib nei pazienti pediatrici (peso corporeo medio: 38,7 kg) è stata 11,8 L/h (CV del 49%).

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

Interazioni con medicinali

Effetti di altri medicinali su dabrafenib

Dabrafenib è un substrato della P-glicoproteina umana (Pgp) e BCRP *in vitro*. Tuttavia questi trasportatori hanno un impatto minimo sulla biodisponibilità orale e sulla eliminazione di dabrafenib e il rischio di interazioni farmaco-farmaco clinicamente rilevanti con inibitori di Pgp o BCRP è basso. Né dabrafenib né i suoi 3 principali metaboliti hanno dimostrato di essere inibitori di Pgp *in vitro*.

Effetti di dabrafenib su altri medicinali

Sebbene dabrafenib ed i suoi metaboliti, idrossi-dabrafenib, carbossi-dabrafenib e desmetil-dabrafenib, *in vitro* siano inibitori del trasportatore dell'anione organico umano (OAT) 1 e OAT3 e dabrafenib e il suo metabolita desmetil- siano inibitori del trasportatore 2 (OCT2) catione organico *in vitro*, sulla base dell'esposizione clinica di dabrafenib e i suoi metaboliti il rischio di un'interazione farmaco-farmaco con questi trasportatori è minimo.

Popolazioni speciali di pazienti

Compromissione epatica

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

Compromissione renale

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

Etnia

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

Genere

Sulla base di un'analisi farmacocinetica di popolazione in pazienti adulti e pediatrici, la clearance stimata di dabrafenib è stata leggermente inferiore nelle pazienti di sesso femminile, ma la differenza non è stata considerata clinicamente rilevante.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

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

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

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

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

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

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

Associazione con trametinib

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Mannitolo (E 421)
Cellulosa microcristallina (E 460)
Crospovidone (E 1202)
Ipromellosa (E 464)
Acesulfame potassico (E 950)
Magnesio stearato (E 470b)
Aroma artificiale di bacche (maltodestrina, glicole propilenico [E 1520], aromi artificiali, trietil citrato [E 1505], alcol benzilico [E 1519])
Silice colloidale anidra (E 551)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

Compresa dispersibile

2 anni.

Sospensione della compresa dispersibile

Usare entro 30 minuti dalla preparazione.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone di colore bianco opaco in polietilene ad alta densità (HDPE) con tappo a vite in polipropilene a prova di bambino e un essiccante in gel di silice.

Ogni flacone contiene 210 compresse dispersibili e due contenitori di essiccante da 2 g. I pazienti devono essere istruiti a tenere i due contenitori di essiccante nel flacone e a non inghiottirli.

Confezioni contenenti:

- 1 flacone (210 compresse dispersibili) e 2 dosatori.
- 2 flaconi (420 compresse dispersibili) e 2 dosatori.

Ogni dosatore ha un volume di 30 ml con incrementi graduati di 5 ml.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Preparazione della sospensione delle compresse dispersibili

- La dose prescritta di Finlee compresse dispersibili deve essere posizionata nel dosatore contenente approssimativamente 5 ml o 10 ml di acqua potabile naturale.
- La quantità di acqua potabile naturale dipende dal numero prescritto di compresse dispersibili. Per una dose da 1 a 4 compresse dispersibili, usare approssimativamente 5 ml di acqua; per una dose da 5 a 15 compresse dispersibili, usare approssimativamente 10 ml di acqua.
- Potrebbero essere necessari 3 minuti (o più) per disperdere completamente le compresse.
- Il contenuto deve essere mescolato delicatamente con il manico di un cucchiaino di acciaio inossidabile e quindi somministrato immediatamente.
- Somministrare la sospensione non oltre 30 minuti dopo la preparazione (dopo che le compresse si sono completamente disperse). Se sono trascorsi più di 30 minuti, non utilizzare la sospensione.
- Dopo la somministrazione della sospensione preparata, sarà presente un residuo di compresse all'interno del dosatore. Il residuo può essere difficile da vedere. Aggiungere, quindi, approssimativamente 5 ml di acqua potabile naturale nel dosatore vuoto e mescolare con il manico di un cucchiaino di acciaio inossidabile per ri-sospendere eventuali particelle residue. Deve essere somministrato l'intero contenuto del dosatore.

Somministrazione mediante sondino da alimentazione o siringa orale

- Una volta preparata la sospensione, prelevare tutta la sospensione dal dosatore con una siringa compatibile con un sondino da alimentazione o per la somministrazione orale.
- Se somministrata tramite un sondino da alimentazione, sciacquare il sondino da alimentazione con acqua potabile naturale prima della somministrazione, quindi erogare la sospensione nel sondino da alimentazione secondo le istruzioni del produttore e sciacquare il sondino da alimentazione con acqua potabile naturale dopo la somministrazione.
- Se somministrata tramite una siringa orale, posizionare l'estremità della siringa orale all'interno della bocca con la punta che tocca l'interno di una delle due guance. Premere lentamente lo stantuffo fino in fondo per erogare l'intera dose.

Un set completo ed illustrato di istruzioni per l'uso è fornito alla fine del foglio illustrativo "Istruzioni per l'uso".

Smaltimento

Il dosatore può essere utilizzato fino a 4 mesi dopo il primo utilizzo. Dopo 4 mesi, il dosatore può essere gettato nei rifiuti domestici.

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

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

EU/1/23/1767/001-002

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

15 novembre 2023

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL’AUTORIZZAZIONE
ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L’USO
SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

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

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova ulica 57
1000, Ljubljana
Slovenia

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

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Norimberga
Germania

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

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

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

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

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

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

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

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

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

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

ALLEGATO III
ETICHETTAURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

CARTONE ESTERNO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Finlee 10 mg compresse dispersibili
dabrafenib

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

Ogni compressa dispersibile contiene dabrafenib mesilato equivalente a 10 mg di dabrafenib.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene alcol benzilico. Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compressa dispersibile

1 flacone da 210 compresse dispersibili + 2 dosatori
420 (2 flaconi da 210) compresse dispersibili + 2 dosatori

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale
Disperdere le compresse in acqua prima di ingoiare.

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

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

Contiene essiccante, non rimuovere o mangiare.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.
Usare entro 30 minuti dalla preparazione.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

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

EU/1/23/1767/001	1 flacone da 210 compresse dispersibili + 2 dosatori
EU/1/23/1767/002	420 (2 flaconi da 210) compresse dispersibili + 2 dosatori

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Finlee 10 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**ETICHETTA DEL FLACONE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Finlee 10 mg compresse dispersibili
dabrafenib

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

Ogni compressa dispersibile contiene dabrafenib mesilato equivalente a 10 mg di dabrafenib.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene alcol benzilico. Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compresse dispersibili

210 compresse dispersibili

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale
Disperdere le compresse in acqua prima di ingoiare.

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.
Usare entro 30 minuti dalla preparazione.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Novartis Europharm Limited

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

EU/1/23/1767/001

1 flacone da 210 compresse dispersibili + 2 dosatori

EU/1/23/1767/002

420 (2 flaconi da 210) compresse dispersibili + 2 dosatori

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE****17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE****18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: Informazioni per il paziente

Finlee 10 mg compresse dispersibili dabrafenib

Legga attentamente questo foglio prima che il bambino prenda questo medicinale perché contiene importanti informazioni.

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

Contenuto di questo foglio

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

1. Cos'è Finlee e a cosa serve

Finlee è un medicinale che contiene il principio attivo dabrafenib.

Questo farmaco viene usato in associazione con un altro medicinale (trametinib soluzione orale) nei bambini di età a partire da 1 anno per trattare un tipo di tumore cerebrale chiamato glioma.

Finlee può essere usato in pazienti con:

- glioma a basso grado
- glioma ad alto grado, quando il paziente ha ricevuto almeno un trattamento con radioterapia e/o chemioterapia.

Finlee è usato per il trattamento di pazienti il cui tumore al cervello presenta una specifica mutazione (alterazione) nel gene chiamato BRAF. Questa mutazione fa sì che il corpo produca proteine difettose che a loro volta possono causare lo sviluppo del tumore. Il medico testerà questa mutazione prima di iniziare il trattamento.

In combinazione con trametinib, Finlee agisce su queste proteine difettose e rallenta o arresta lo sviluppo del tumore. **Leggere anche il foglio illustrativo di trametinib soluzione orale.**

2. Cosa deve sapere prima di somministrare Finlee

Non somministri Finlee

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

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico prima di somministrare Finlee. È necessario che il medico sappia se il bambino:

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

Prima che il bambino inizi a prendere Finlee, durante e dopo il trattamento, il medico effettuerà dei controlli per evitare complicazioni.

Controllo della pelle

Finlee può causare tumore alla pelle. Generalmente questi cambiamenti cutanei rimangono a livello locale e possono essere rimossi con un intervento chirurgico ed il trattamento con Finlee può essere continuato senza interruzione. Il medico può controllare la pelle del bambino prima e regolarmente durante il trattamento.

Controlli la pelle del bambino mensilmente durante il trattamento e per 6 mesi dopo aver interrotto l'assunzione di questo medicinale. **Informi il medico** prima possibile se nota qualsiasi modifica della pelle del bambino come una nuova verruca, una ferita o una protuberanza rossastra che sanguina e non guarisce o un cambiamento nelle dimensioni o nel colore di un neo.

Sindrome da lisi tumorale

Se il bambino manifesta i seguenti sintomi, **informi il medico** immediatamente poiché questa può essere una condizione pericolosa per la vita: nausea, respiro affannoso, battito cardiaco irregolare, crampi muscolari, crisi convulsive, intorbidimento dell'urina, diminuzione della produzione di urina e stanchezza. Queste possono essere causate da un gruppo di complicazioni metaboliche che possono verificarsi durante il trattamento del cancro e sono causate dai prodotti di degradazione delle cellule cancerose morenti (sindrome da lisi tumorale o TLS) e possono portare a cambiamenti nella funzionalità renale (vedere anche paragrafo 4).

Bambini di età inferiore a 1 anno

Gli effetti di Finlee nei bambini di età inferiore ad 1 anno non sono noti. Pertanto, Finlee non è raccomandato in questo gruppo di età.

Pazienti di età superiore ai 18 anni

Le informazioni sul trattamento di pazienti di età superiore ai 18 anni affetti da glioma sono limitate, pertanto il proseguimento del trattamento fino all'età adulta deve essere valutato dal medico.

Altri medicinali e Finlee

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

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

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

Informi il medico, il farmacista o l'infermiere se il bambino sta assumendo uno dei medicinali elencati sopra (o se non è sicuro). Il medico può decidere di modificare la dose.

Gravidanza, allattamento e fertilità

Gravidanza

- Se la bambina è incinta, o se sospetta che possa esserlo, chiedi consiglio al medico o all'infermiere prima di somministrarle questo medicinale. Finlee può potenzialmente provocare danno al feto.
- Se la bambina inizia una gravidanza mentre sta assumendo questo medicinale, informi immediatamente il medico.

Allattamento con latte materno

Non è noto se Finlee possa passare nel latte materno. Se la bambina sta allattando con latte materno, o sta pianificando di farlo, deve informare il medico. Lei, la bambina e il medico deciderete se prendere Finlee oppure allattare.

Fertilità

Finlee può ridurre il numero degli spermatozoi e questo può non ritornare ai livelli normali dopo l'interruzione del trattamento con Finlee.

Assunzione di Finlee con trametinib soluzione orale: Trametinib può compromettere la fertilità nei maschi e nelle femmine.

Prima di iniziare il trattamento con Finlee, parli con il medico delle opzioni per migliorare le possibilità del bambino di avere figli in futuro.

Contracezione

- Se la bambina può rimanere incinta, deve usare un metodo contraccettivo affidabile (contraccezione) mentre sta assumendo Finlee in associazione con trametinib soluzione orale e per almeno 16 settimane dopo l'ultima dose di Finlee in associazione con trametinib.
- I metodi per il controllo delle nascite contenenti ormoni (come pillole, iniezioni o cerotti) possono non funzionare bene durante l'assunzione di Finlee in associazione con trametinib soluzione orale. Deve essere utilizzato un metodo alternativo efficace di controllo delle nascite per evitare il rischio di gravidanza durante l'assunzione di questa associazione di medicinali. Chieda consiglio al medico o all'infermiere.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Finlee può avere effetti indesiderati che possono influire sulla capacità del bambino di guidare, andare in bicicletta/scooter, di utilizzare macchinari o prendere parte ad altre attività che richiedono attenzione. Se il bambino ha problemi alla vista o si sente stanco o debole o i suoi livelli di energia sono bassi, deve evitare tali attività.

Le descrizioni di questi effetti si possono trovare nel paragrafo 4. Leggere tutte le informazioni contenute in questo foglio illustrativo come riferimento.

Discuta con il medico, il farmacista o l'infermiere se non è sicuro di qualcosa. La sua malattia del bambino, i sintomi e le condizioni del trattamento possono avere effetti anche sulla sua capacità di prendere parte in tali attività.

Finlee contiene potassio

Questo medicinale contiene potassio, meno di 1 mmol (39 mg) per massima dose giornaliera, cioè essenzialmente 'senza potassio'.

Finlee contiene alcol benzilico

Questo medicinale contiene <0,00078 mg di alcol benzilico in ogni compressa dispersibile.

Alcol benzilico può causare reazioni allergiche.

Chieda consiglio al medico o al farmacista se la bambina è in gravidanza o sta allattando. Questo perché grandi quantità di alcol benzilico possono accumularsi nel corpo della bambina e causare effetti indesiderati (come l'acidosi metabolica).

Chieda consiglio al medico o al farmacista se il bambino ha una patologia al fegato o ai reni. Questo perché grandi quantità di alcol benzilico possono accumularsi nel corpo del bambino e causare effetti indesiderati (come l'acidosi metabolica).

3. Come somministrare Finlee

Somministri questo medicinale al bambino seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico, del farmacista o dell'infermiere. Se ha dubbi consulti il medico, il farmacista o l'infermiere.

Quanto somministrare

Il medico deciderà la corretta dose di Finlee in base al peso corporeo del bambino.

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

Come somministrarlo

Leggere le istruzioni per l'uso alla fine di questo foglio per i dettagli su come preparare e somministrare la soluzione delle compresse dispersibili.

- Somministrare **Finlee due volte al giorno**. Somministrare Finlee alla stessa ora ogni giorno la aiuterà a ricordare quando somministrare il medicinale. Somministrare ogni dose di Finlee a circa 12 ore di distanza. Trametinib soluzione orale è somministrato una sola volta al giorno. Somministrare trametinib soluzione orale **o** con la dose mattutina **o** con la dose serale di Finlee.
- Somministrare Finlee a stomaco vuoto, almeno un'ora prima o due ore dopo un pasto, questo significa che:
 - dopo aver preso Finlee, il bambino deve aspettare **almeno 1 ora** prima di mangiare.
 - dopo aver mangiato, il bambino deve aspettare **almeno 2 ore** prima di prendere Finlee.
 - se necessario, l'allattamento al seno e/o il latte artificiale possono essere somministrati su richiesta.

Se somministra più Finlee di quanto deve

Se somministra una dose eccessiva di Finlee, **contatti il medico, il farmacista o l'infermiere per un consiglio**. Se possibile mostri loro la confezione di Finlee e questo foglio.

Se dimentica di somministrare Finlee

Se dimentica una dose e sono passate meno di 6 ore, la somministri non appena se lo ricorda. Se la dose dimenticata è di 6 ore o più di 6 ore in ritardo, salti quella dose e somministri la dose successiva alla solita ora. Quindi continui a somministrare Finlee a orari regolari come al solito. Non somministri una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Se il bambino ha vomito dopo l'assunzione di Finlee

Se il bambino vomita dopo l'assunzione di Finlee, non somministri un'altra dose fino alla successiva dose programmata.

Se interrompe il trattamento con Finlee

Somministri Finlee per tutto il tempo raccomandato dal medico. Non lo interrompa a meno che il medico l'avverta di farlo.

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

4. Possibili effetti indesiderati

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

Interrompa la somministrazione del farmaco e contatti urgentemente il medico se il bambino manifesta qualcuno tra i seguenti sintomi:

- tosse con sangue, presenza di sangue nelle urine, vomito contenente sangue o simile a dei fondi di caffè, feci rosse o nere che sembrano catrame. Questi possono essere un segno di sanguinamento.
- febbre (temperatura a 38°C o superiore).
- dolore toracico o respiro corto, a volte con febbre o tosse. Questi possono essere segni di polmonite o infiammazione polmonare (malattia polmonare interstiziale).
- visione offuscata, perdita della vista o altri cambiamenti visivi. Questi possono essere segni di distacco della retina.
- arrossamento oculare, dolore oculare, aumento della sensibilità alla luce. Questi possono essere segni di uveite.
- dolore muscolare inspiegabile, crampi muscolari o debolezza muscolare, urine scure. Questi possono essere segni di rabdomiolisi.
- forte dolore addominale. Questo può essere un segno di pancreatite.

- febbre, linfonodi ingrossati, lividi o eruzione cutanea allo stesso tempo. Questi possono essere segni di una condizione in cui il sistema immunitario produce troppe cellule che combattono le infezioni che possono causare vari sintomi (linfocitosi emofagocitica).
- nausea, respiro affannoso, battito cardiaco irregolare, crampi muscolari, crisi convulsive, intorbidimento dell'urina, diminuzione della produzione di urina e stanchezza. Questi possono essere i segni di una condizione derivante dalla rapida rottura delle cellule cancerose che in alcune persone può essere fatale (sindrome da lisi tumorale o TLS).
- chiazze rossastre sul tronco circolari o a forma di bersaglio, con o senza vescicole centrali, desquamazione della pelle, ulcere della bocca, della gola, del naso, dei genitali e degli occhi. Questi possono essere segni di gravi eruzioni cutanee, che possono essere pericolose per la vita e possono essere preceduti da febbre e sintomi simil-influenzali (sindrome di Stevens-Johnson), eruzione cutanea diffusa, febbre e ingrossamento dei linfonodi (DRESS).

Altri possibili effetti indesiderati

Molto comuni (*possono riguardare più di 1 persona su 10*)

- Mal di testa
- Capogiri
- Tosse
- Diarrea, nausea, vomito, stitichezza, mal di stomaco
- Problemi alla pelle come eruzione cutanea, eruzione cutanea simile all'acne, pelle secca o pruriginosa, arrossamento della pelle
- Escrescenze simili a verruche (papilloma cutaneo)
- Infezione delle unghie
- Dolore alle braccia o alle gambe o alle articolazioni
- Mancanza di energie o sensazione di debolezza o stanchezza
- Aumento di peso
- Infezioni delle vie aeree superiori con sintomi come mal di gola e naso chiuso (nasofaringite)
- Aumento degli enzimi del fegato nelle analisi del sangue
- Diminuzione del livello dei globuli bianchi (neutropenia, leucopenia)
- Diminuzione del livello dei globuli rossi (anemia)

Comuni (*possono riguardare fino a 1 persona su 10*)

- Urinare frequentemente con dolore o sensazione di bruciore (infezione del tratto urinario)
- Effetti cutanei inclusa infezione della pelle (cellulite), infiammazione dei follicoli piliferi della pelle, pelle squamosa infiammata (dermatite esfoliativa generalizzata), ispessimento dello strato esterno della pelle (ipercheratosi)
- Diminuzione dell'appetito
- Pressione del sangue bassa (ipotensione)
- Pressione del sangue alta (ipertensione)
- Respiro corto
- Dolore alla bocca o ulcere della bocca, infiammazione della mucosa
- Infiammazione dello strato adiposo sottocutaneo (pannicolite)
- Insolita perdita di capelli o diradamento
- Mani e piedi rossi e doloranti (sindrome mani-piedi)
- Spasmi muscolari
- Brividi
- Reazione allergica (ipersensibilità)
- Disidratazione
- Problemi alla vista inclusa visione offuscata
- Diminuita frequenza cardiaca (bradicardia)
- Stanchezza, fastidio al torace, stordimento, palpitazioni (frazione di eiezione ridotta)
- Tumefazione dei tessuti (edema)
- Dolore muscolare (mialgia)
- Stanchezza, brividi, mal di gola, dolori articolari o muscolari (malattia simil-influenzale)

- Risultati anormali dei test relativi alla creatina fosfochinasi, un enzima presente principalmente nel cuore, nel cervello e nel muscolo scheletrico
- Aumento del livello di zucchero nel sangue
- Bassi livelli di sodio o di fosfato nel sangue
- Diminuzione del livello di piastrine nel sangue (cellule che aiutano la coagulazione del sangue)
- Aumento della sensibilità della pelle al sole

Non comuni (*possono riguardare fino a 1 persona su 100*)

- Battito cardiaco irregolare (blocco atrioventricolare)
- Infiammazione dell'intestino (colite)
- Screpolature della pelle
- Sudorazioni notturne
- Sudorazione eccessiva
- Macchie o ulcere della cute in rilievo, dolorose, di colore da rosso a rosso scuro localizzate principalmente su braccia, gambe, viso e collo, accompagnate da febbre (segni di dermatosi neutrofila febbrile acuta)

In aggiunta agli effetti indesiderati sopra descritti, i seguenti effetti indesiderati sono stati riportati solo in pazienti adulti, ma possono manifestarsi anche nei bambini:

- condizione che colpisce i nervi e che può causare dolore, perdita di sensibilità o formicolio alle mani e ai piedi e/o debolezza muscolare (neuropatia periferica)
- bocca secca
- insufficienza renale
- tumore cutaneo benigno (acrochordon)
- malattia infiammatoria che colpisce principalmente la pelle, i polmoni, gli occhi e i linfonodi (sarcoidosi)
- infiammazione dei reni
- un foro (perforazione) nello stomaco o nell'intestino
- infiammazione del muscolo cardiaco che può provocare affanno, febbre, palpitazioni e dolore toracico
- reazioni cutanee localizzate nei tatuaggi
- peggioramento degli effetti indesiderati del trattamento con radiazioni

Segnalazione degli effetti indesiderati

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

5. Come conservare Finlee

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

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

Somministrare la soluzione non più tardi di 30 minuti dopo che le compresse si sono disciolte.

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

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

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Finlee

- Il principio attivo è dabrafenib. Ogni compressa dispersibile contiene dabrafenib mesilato equivalente a 10 mg di dabrafenib.
- Gli altri componenti sono: mannitolo (E 421), cellulosa microcristallina (E 460), crospovidone (E 1202), ipromellosa (E 464), acesulfame potassico (E 950) (vedere paragrafo 2), magnesio stearato (E 470b), aroma artificiale di bacche (maltodestrina, glicole propilenico [E 1520], aromi artificiali, trietil citrato [E 1505], alcol benzilico E 1519] [vedere paragrafo 2]), e silice colloidale anidra (E 551).

Descrizione dell'aspetto di Finlee e contenuto della confezione

Finlee 10 mg compresse dispersibili sono compresse rotonde da bianche a giallo chiaro di 6 mm contrassegnate con una "D" su un lato e "NVR" sull'altro.

I flaconi sono di plastica bianca con chiusure di plastica filettata.

I flaconi includono anche un essiccante in gel di silice in piccoli contenitori cilindrici. Gli essiccanti devono essere conservati all'interno del flacone e non devono essere mangiati.

Finlee 10 mg compresse dispersibili sono disponibili in confezioni contenenti 1 o 2 flaconi (210 o 420 compresse dispersibili) e 2 dosatori.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

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

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova ulica 57
1000, Ljubljana
Slovenia

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

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Norimberga
Germania

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

België/Belgique/Belgien

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

България

Novartis 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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

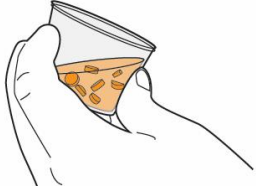
SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

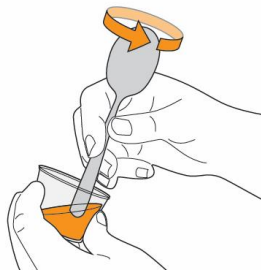
Questo foglio illustrativo è stato aggiornato

Altre fonti d'informazioni

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

ISTRUZIONI PER L'USO

SEZIONE A SOMMINISTRAZIONE TRAMITE DOSATORE	
Dissolvere le compresse in acqua prima di somministrare Finlee. Seguire le istruzioni di seguito per dissolvere le compresse in acqua. Se la soluzione di Finlee viene a contatto con la pelle, lavare bene la zona con acqua e sapone. Se la soluzione di Finlee viene a contatto con gli occhi, sciacquare bene gli occhi con acqua fresca. In caso di fuoriuscita, seguire le informazioni nella sezione “PULIZIA DELLE FUORIUSCITE”.	
1 Lavare e asciugare le mani prima di somministrare Finlee.	
2 Aggiungere acqua potabile naturale nel dosatore: ○ Circa 5 ml da 1 a 4 compresse ○ Circa 10 ml da 5 a 15 compresse	
3 Rimuovere il tappo a prova di bambino spingendo il tappo verso il basso e ruotandolo in senso antiorario.	
4 Contare in una mano il numero di compresse prescritte e metterle nel dosatore. Il flacone contiene 2 contenitori di plastica con essiccante in gel di silice per mantenere asciutte le compresse dispersibili. Rimettere i contenitori all'interno del flacone se cadono fuori. Non gettare via i contenitori. Chiudere il flacone con il tappo. Conservare il flacone chiuso nella scatola lontano dalla vista e dalla portata dei bambini.	

5	Inclinare leggermente il dosatore e mescolare delicatamente con il manico di un cucchiaino in acciaio inossidabile fino a quando le compresse non saranno completamente dissolte (potrebbero essere necessari 3 minuti o più). Una volta pronta, la soluzione sarà di colore bianco torbido. Somministrare la soluzione entro e non oltre 30 minuti dopo che le compresse si sono dissolte.	
6	Assicurarsi che il bambino beva tutta la soluzione dal dosatore.	
7	Aggiungere circa 5 ml di acqua potabile naturale al dosatore vuoto e mescolare con il manico di un cucchiaino in acciaio inossidabile (ci saranno dei residui di compressa all'interno del dosatore che potrebbero essere difficili da vedere).	
8	Assicurarsi che il bambino beva anche tutta questa soluzione dal dosatore.	
9	Se le compresse prescritte sono da 5 a 15: ripetere i passaggi da 7 a 8.	
10	Per le istruzioni sulla pulizia, vedere "SEZIONE C".	

SEZIONE B SOMMINISTRAZIONE TRAMITE SIRINGA ORALE O SONDINO PER ALIMENTAZIONE

Dimensione minima del sondino:

Dose	Dimensione minima
Da 1 a 3 compresse	10 French gauge
Da 4 a 15 compresse	12 French gauge

1	
Seguire i passaggi da 1 a 5 nella “SEZIONE A” per dissolvere le compresse, quindi andare al passaggio 2 in questa sezione.	
2	
Prelevare tutta la soluzione dal dosatore con una siringa compatibile con un sondino per alimentazione o per somministrazione orale.	
3a Somministrazione tramite siringa orale: Posizionare l'estremità della siringa orale all'interno della bocca con la punta che tocca l'interno di una delle due guance. Premere lentamente lo stantuffo fino in fondo per erogare l'intera dose. ATTENZIONE: Somministrare Finlee direttamente in gola o spingere lo stantuffo troppo velocemente può causare soffocamento.	
3b Somministrazione tramite sondino per alimentazione: Erogare la soluzione nel sondino per alimentazione secondo le istruzioni del fabbricante.	
4	
Aggiungere circa 5 ml di acqua potabile naturale al dosatore vuoto e mescolare con il manico di un cucchiaino in acciaio inossidabile per sciogliere i residui (ci saranno dei residui di compressa all'interno del dosatore che potrebbero essere difficili da vedere).	
5	
Prelevare tutta la soluzione dal dosatore con una siringa compatibile con un sondino per alimentazione o per somministrazione orale.	
6	
Somministrare la soluzione nel sondino per alimentazione o all'interno della guancia.	

7	
Ripetere i passaggi da 4 a 6 per un totale di 3 volte per prendere l'intera dose.	
8	
Per le istruzioni sulla pulizia, vedere "SEZIONE C".	

SEZIONE C PULIZIA
Dosatore • Sciacquare il dosatore con acqua subito dopo la somministrazione. Non usare acqua calda poiché il dosatore potrebbe deformarsi. • Eliminare l'acqua in eccesso, quindi asciugare con salviette di carta pulite. • Tenere sempre il dosatore lontano dagli altri oggetti da cucina per evitare contaminazioni. • Se entrambi i dosatori si sporcano e non possono essere puliti solo con acqua, contatti il farmacista per un nuovo dosatore. Cucchiaino • Lavare il cucchiaino a mano con acqua tiepida e sapone oppure lavarlo in lavastoviglie. Siringa orale Se usata, pulire la siringa orale come segue: 1. Riempire un bicchiere con acqua calda e sapone. 2. Mettere la siringa orale nel bicchiere con l'acqua calda saponata. 3. Aspirare acqua dentro la siringa orale e svuotarla di nuovo 4 o 5 volte. 4. Separare lo stantuffo dal serbatoio. 5. Sciacquare il bicchiere, lo stantuffo ed il serbatoio sotto l'acqua calda del rubinetto. 6. Lasciare asciugare all'aria lo stantuffo ed il serbatoio su una superficie asciutta prima dell'utilizzo successivo. È possibile utilizzare il dosatore fino a 4 mesi dopo il primo utilizzo. Dopo 4 mesi, gettare il dosatore nei rifiuti domestici.

PULIZIA DELLE FUORIUSCITE
Seguire questi passaggi se versa della soluzione di Finlee: 1. Indossare dei guanti di plastica. 2. Assorbire completamente la soluzione usando un materiale assorbente, come salviette di carta imbevute di una miscela di acqua e disinfettante domestico. 3. Ripetere la pulizia con nuovo materiale assorbente almeno 3 volte fino a quando la zona sarà pulita. 4. Asciugare l'area con salviette di carta. 5. Mettere tutti i materiali utilizzati per pulire la fuoriuscita in un sacchetto di plastica sigillabile. 6. Chiedere al farmacista come smaltire il sacchetto di plastica. 7. Lavare bene le mani con acqua e sapone.

ALLEGATO IV

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

Conclusioni scientifiche

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

In considerazione dei dati disponibili su eventi di richiamo da radiazioni e sensibilizzazione provenienti da studi clinici, dalla letteratura, da segnalazioni spontanee che in alcuni casi evidenziano una stretta relazione temporale, localizzazione dell'evento all'interno dell'area irradiata e in considerazione di un meccanismo d'azione plausibile, il PRAC ritiene che una relazione causale tra dabrafenib e potenziamento della tossicità da radiazioni sia almeno una possibilità ragionevole. Il PRAC ha concluso che le informazioni sul prodotto dei medicinali contenenti dabrafenib devono essere modificate di conseguenza.

Avendo esaminato la raccomandazione del PRAC, il Comitato dei medicinali per uso umano (*Committee for Human Medicinal Products, CHMP*) concorda con le relative conclusioni generali e con le motivazioni della raccomandazione.

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

Sulla base delle conclusioni scientifiche su dabrafenib il CHMP ritiene che il rapporto beneficio/rischio dei medicinali contenenti dabrafenib sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni del prodotto.

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