

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Finlee 10 mg comprimate dispersabile

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat dispersabil conține mesilat de dabrafenib, echivalent cu dabrafenib 10 mg.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare comprimat dispersabil conține alcool benzilic <0,00078 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat dispersabil.

Comprimat alb până la galben deschis, rotund, biconvex, de 6 mm, inscripționat cu „D” pe o față și cu „NVR” pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Gliom de grad mic

Finlee în asociere cu trametinib este indicat în tratamentul pacienților adolescenți și copii cu vârsta de 1 an și peste cu gliom de grad mic (*low-grade glioma* - LGG), cu mutație BRAF V600E, care necesită tratament sistemic.

Gliom de grad mare

Finlee în asociere cu trametinib este indicat în tratamentul pacienților adolescenți și copii cu vârsta de 1 an și peste cu gliom de grad mare (*high-grade glioma* - HGG), cu mutație BRAF V600E, cărora li s-a administrat anterior cel puțin o schemă de tratament cu radioterapie și/sau chimioterapie.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Finlee trebuie inițiat și monitorizat de către un medic specialist, cu experiență în utilizarea medicamentelor antineoplazice.

Înainte de tratamentul cu Finlee, pacienților trebuie să li se confirme prezența mutației BRAF V600E, evaluată cu un dispozitiv medical de diagnosticare *in vitro* (IVD), marcat CE, cu scopul prevăzut corespunzător. Dacă astfel de dispozitiv marcat CE nu este disponibil, confirmarea BRAF V600E trebuie evaluată printr-un test alternativ validat.

Finlee este utilizat în asociere cu trametinib pulbere pentru soluție orală. A se vedea Rezumatul Caracteristicilor Produsului (RCP) pentru dozele de trametinib pulbere pentru soluție orală.

Finlee nu se va înlocui cu alte forme de prezentare ale dabrafenib deoarece nu s-a demonstrat bioechivalența acestora (vezi pct. 5.2).

Doze

Doza recomandată de Finlee cu administrare zilnică de două ori pe zi este stabilită în funcție de greutatea corporală (Tabelul 1).

Tabelul 1 Regimul de dozare în funcție de greutatea corporală

Greutate corporală*	Doza recomandată (mg dabrafenib) cu administrare zilnică de două ori pe zi	(Doza recomandată) (număr de comprimate a 10 mg) de două ori pe zi
8 până la 9 kg	20 mg	2
10 până la 13 kg	30 mg	3
14 până la 17 kg	40 mg	4
18 până la 21 kg	50 mg	5
22 până la 25 kg	60 mg	6
26 până la 29 kg	70 mg	7
30 până la 33 kg	80 mg	8
34 până la 37 kg	90 mg	9
38 până la 41 kg	100 mg	10
42 până la 45 kg	110 mg	11
46 până la 50 kg	130 mg	13
≥51 kg	150 mg	15
*Se rotunjește valoarea greutății corporale până la următorul kg întreg, dacă este necesar. Nu a fost stabilită doza recomandată la pacienții cu greutate corporală sub 8 kg. Vă rugăm să consultați RCP pentru trametinib pulbere pentru soluție orală, „Doze” și „Mod de administrare”, pentru recomandări de scheme terapeutice pentru tratamentul cu trametinib atunci când este administrat în asociere cu Finlee.		

Durata tratamentului

Tratamentul cu Finlee trebuie continuat până la progresia bolii sau până la dezvoltarea unui nivel inacceptabil de toxicitate. Există date limitate la pacienții cu vârsta peste 18 ani cu gliom, fapt pentru care continuarea tratamentului la vârsta adultă trebuie să se bazeze pe beneficiile și riscurile pentru fiecare pacient, conform evaluării de către medic.

Doze omise sau administrate cu întârziere

Dacă se omite o doză de Finlee, aceasta trebuie administrată numai dacă sunt mai mult de 6 ore până la următoarea doză programată. Dacă apar vărsături după administrarea Finlee, nu trebuie administrată o doză suplimentară, iar doza următoare trebuie administrată la următoarea oră programată.

Modificarea dozei

Abordarea terapeutică a reacțiilor adverse poate necesita reducerea dozei, întreruperea temporară sau oprirea definitivă a tratamentului (vezi Tabelele 2 și 3).

Dacă apar reacții de toxicitate asociate tratamentului, atunci atât doza de dabrafenib cât și doza de trametinib trebuie reduse simultan sau administrarea dozelor trebuie întreruptă temporar sau oprită definitiv. Excepțiile în care sunt necesare ajustări ale dozei numai pentru unul dintre cele două tratamente sunt detaliate mai jos pentru uveită, neoplazii non-cutanate cu mutație RAS (în principal, legate de dabrafenib), scăderea fracției de ejeție ventriculară stângă (FEVS), ocluzia venei retiniene (OVR), desprinderea epiteliului pigmentar retinian (DEPR) și boală pulmonară interstițială (BPI)/pneumonită (în principal, legate de trametinib).

Modificarea dozei sau întreruperea tratamentului nu sunt recomandate în cazul reacțiilor adverse asociate neoplaziilor cutanate (vezi pct. 4.4).

Tabelul 2 Schema modificării dozei în funcție de gradul oricăror reacții adverse (excluzând pirexia)

Grad (CTCEA)*	Modificări recomandate ale dozei de dabrafenib
Grad 1 sau grad 2 (tolerabil)	Continuați și monitorizați tratamentul conform indicațiilor clinice.
Grad 2 (intolerabil) sau grad 3	Întrerupeți terapia până când gradul de toxicitate ajunge la 0-1 și reduceți doza cu un nivel la reluarea terapiei. Consultați Tabelul 3 pentru recomandări privind nivelul dozei.
Grad 4	Opriți definitiv sau întrerupeți temporar terapia, până când gradul de toxicitate ajunge la 0-1 și reduceți doza cu un nivel la reluarea terapiei. Consultați Tabelul 3 pentru recomandări privind nivelul dozei.
*Intensitatea evenimentelor adverse clinice, clasificate conform Criteriilor de Terminologie Comună pentru Evenimente Adverse (CTCEA)	

Tabelul 3 Niveluri de scădere a dozei recomandate pentru reacții adverse

Greutate corporală	Doza recomandată (mg dabrafenib) cu administrare zilnică de două ori pe zi	(Doza redusă) (număr de comprimate a 10 mg) cu administrare zilnică de două ori pe zi		
		Prima scădere	A doua scădere	A treia scădere
8 până la 9 kg	20 mg	1	N/A	N/A
10 până la 13 kg	30 mg	2	1	N/A
14 până la 17 kg	40 mg	3	2	1
18 până la 21 kg	50 mg	3	2	1
22 până la 25 kg	60 mg	4	3	2
26 până la 29 kg	70 mg	5	4	2
30 până la 33 kg	80 mg	5	4	3
34 până la 37 kg	90 mg	6	5	3
38 până la 41 kg	100 mg	7	5	3
42 până la 45 kg	110 mg	7	6	4
46 până la 50 kg	130 mg	9	7	4
≥51 kg	150 mg	10	8	5
N/A=nu se aplică Se oprește definitiv administrarea Finlee dacă nu se poate tolera administrarea zilnică a 10 mg de două ori pe zi sau după un maximum de 3 scăderi ale dozei.				

Atunci când reacțiile adverse ale unei persoane sunt abordate terapeutic în mod eficient, poate fi luată în considerare o creștere a dozei cu același nivel utilizat și în cazul reducerii acesteia. Doza de dabrafenib nu trebuie să depășească doza recomandată indicată în Tabelul 1.

Modificările dozei pentru reacții adverse selectate

Pirexie

Dacă temperatura unui pacient este $\geq 38^{\circ}\text{C}$, tratamentul cu dabrafenib și trametinib trebuie întrerupt temporar. În cazul recidivei, tratamentul poate fi, de asemenea, întrerupt temporar la apariția primului simptom al pirexie. Trebuie inițiat tratament cu antipiretice, cum ar fi ibuprofen sau acetaminofen/paracetamol. Trebuie avută în vedere utilizarea corticosteroizilor cu administrare orală în cazurile în care administrarea antipireticelor nu este suficientă. Pacienții trebuie evaluați pentru a se identifica semnele și simptomele infecției și, dacă este necesar, tratați conform ghidurilor locale în vigoare (vezi pct. 4.4). Terapia trebuie reluată dacă pacientul nu prezintă simptome timp de cel puțin 24 ore fie (1) cu aceeași doză, fie (2) cu o treaptă terapeutică inferioară a dozei dacă pirexia este recidivantă și/sau a fost însoțită de alte simptome severe, inclusiv deshidratare, hipotensiune arterială sau insuficiență renală.

Excepții privind modificările dozei (în cazurile în care se reduce doza doar pentru una dintre terapii) pentru reacții adverse selectate

Uveită

Nu sunt necesare modificări ale dozei în cazul uveitei, atât timp cât terapiile locale eficiente pot controla inflamația oculară. Dacă uveita nu răspunde la terapia oftalmică locală, administrarea dabrafenib trebuie întreruptă până la rezolvarea inflamației oculare, apoi administrarea dabrafenib trebuie reluată, după ce este redusă cu un nivel al dozei. Nu este necesară modificarea dozei de trametinib atunci când se administrează în asociere cu dabrafenib (vezi pct. 4.4).

Neoplazii non-cutanate cu mutație RAS

Trebuie avute în vedere beneficiile și riscurile înainte de continuarea tratamentului cu dabrafenib la pacienții cu neoplazie non-cutanată cu mutație RAS. Nu este necesară modificarea dozei de trametinib atunci când se administrează în asociere cu dabrafenib (vezi pct. 4.4).

Scăderea fracției de ejeție a ventriculului stâng (FEVS)/Insuficiență ventriculară stângă

În cazul unei scăderi absolute de >10% a FEVS comparativ cu nivelul de bază și când fracția de ejeție este sub limita inferioară a valorilor normale (LIVN), vă rugăm să citiți RCP-ul trametinib pulbere pentru soluție orală (pct. 4.2) pentru instrucțiuni privind modificarea dozei de trametinib. Nu este necesară modificarea dozei de dabrafenib atunci când se administrează în asociere cu trametinib (vezi pct. 4.4).

Ocluzia venei retiniene (OVR) și desprinderea epitelului pigmentar retinian (DEPR)

Dacă pacienții raportează tulburări de vedere nou apărute, cum sunt reducerea vederii centrale, vedere încețoșată sau pierdere a vederii în orice moment în timpul terapiei cu dabrafenib și trametinib în asociere, vă rugăm să citiți RCP-ul trametinib pulbere pentru soluție orală (pct. 4.2) pentru instrucțiuni privind modificarea dozei de trametinib. Nu este necesară modificarea dozei de dabrafenib când este administrat în asociere cu trametinib în cazuri confirmate de OVR sau DEPR.

Boală pulmonară interstițială (BPI)/Pneumonită

La pacienții suspecți de BPI sau pneumonită, tratați cu dabrafenib în asociere cu trametinib, inclusiv la pacienții care prezintă simptome și semne pulmonare nou apărute sau progresive, incluzând tuse, dispnee, hipoxie, efuziune pleurală sau infiltrații, care urmează să fie supuși investigațiilor clinice, vă rugăm să citiți RCP-ul trametinib pulbere pentru soluție orală (pct. 4.2) pentru instrucțiuni privind modificarea dozei de trametinib. Nu este necesară modificarea dozei de dabrafenib când este administrat în asociere cu trametinib în cazurile de BPI sau pneumonită.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară. Nu sunt disponibile date clinice pentru pacienții cu insuficiență hepatică moderată și severă, astfel încât nu poate fi stabilită o eventuală necesitate de modificare a dozei (vezi pct. 5.2). Metabolizarea la nivelul ficatului și secreția biliară constituie principalele căi de eliminare a dabrafenib și a metabolizilor săi, astfel încât pacienții cu insuficiență hepatică moderată și severă pot prezenta expunere crescută. Dabrafenib trebuie administrat cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică moderată și severă.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Nu sunt disponibile date clinice pentru pacienții cu insuficiență renală severă, astfel încât nu poate fi stabilită o eventuală necesitate de modificare a dozei (vezi pct. 5.2). Dabrafenib trebuie administrat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală severă.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea tratamentului cu dabrafenib și trametinib în asociere la copii cu vârsta sub 1 an nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date. Studiile la animale tinere au indicat reacții la dabrafenib care nu au fost observate și la animalele adulte (vezi pct. 5.3). În prezent, datele privind siguranța pe termen lung la pacienții copii și adolescenți sunt limitate.

Mod de administrare

Finlee este destinat administrării orale.

Finlee trebuie administrat fără alimente, cu minimum o oră înainte de masă sau la două ore după masă (vezi pct. 5.2). Se poate alăpta și/sau administra formulă pentru bebeluși dacă este necesar, dacă pacientul nu poate tolera administrarea în condiții de repaus alimentar.

Se recomandă ca dozele de Finlee să fie luate la aceleași ore în fiecare zi, cu un interval de aproximativ 12 ore între doze. Doza zilnică de trametinib trebuie administrată la aceeași oră în fiecare zi, fie cu doza de dimineață, fie cu doza de seară de Finlee.

Dacă un pacient nu poate înghiți și are montat un tub nazogastric, se pot administra comprimatele Finlee sub formă de suspensie prin tub.

Instrucțiunile privind prepararea și administrarea sunt furnizate la pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Finlee este destinat administrării în asociere cu trametinib pulbere pentru soluție orală dat fiind că există date limitate privind eficacitatea pentru dabrafenib în monoterapie și pentru trametinib în monoterapie în gliomul cu mutație BRAF V600. Trebuie citit RCP-ul pentru trametinib pulbere pentru soluție orală înainte de începerea tratamentului. Pentru informații suplimentare privind atenționările și precauțiile privind tratamentul cu trametinib, vă rugăm să citiți RCP-ul pentru trametinib pulbere pentru soluție orală.

Testare BRAF V600E

Nu au fost stabilite eficacitatea și siguranța dabrafenib la pacienții cu gliom cu BRAF de tip sălbatic. Nu se administrează dabrafenib la pacienții cu gliom cu BRAF de tip sălbatic (vezi pct. 5.1).

Neoplazii noi

Pot apărea neoplazii noi, cutanate și non-cutanate, când dabrafenib este utilizat în asociere cu trametinib.

Neoplazii cutanate

Neoplaziile cutanate, cum ar fi carcinomul cutanat cu celule scuamoase (*cutaneous squamous cell carcinoma* - cuSCC), inclusiv keratoacantomul și melanomul primar nou apărut au fost observate la pacienții adulți tratați cu dabrafenib în asociere cu trametinib (vezi pct. 4.8). Se recomandă evaluarea dermatologică a tuturor pacienților înaintea inițierii tratamentului cu dabrafenib, lunar pe toată durata acestuia și până la șase luni după încheierea tratamentului. Monitorizarea trebuie să continue timp de 6 luni după întreruperea tratamentului cu dabrafenib sau până la inițierea unui alt tratament antineoplazic.

Leziunile cutanate suspicioase trebuie abordate prin excizie dermatologică și nu necesită modificări ale tratamentului. Pacienții trebuie instruiți să își informeze imediat medicul la dezvoltarea oricărei leziuni noi la nivelul pielii.

Neoplazii non-cutanate

Experimentele *in vitro* au demonstrat activarea paradoxală a semnalizării protein-kinazei activate de mitogen (*mitogen-activated protein kinase* - MAP-kinază) la nivelul celulelor BRAF de tip sălbatic cu mutații RAS la expunerea la inhibitorii BRAF. Acest lucru poate crește riscul de neoplazii non-cutanate asociate expunerii la dabrafenib (vezi pct. 4.8) atunci când sunt prezente mutații RAS. În cadrul studiilor clinice la adulți, au fost raportate neoplazii asociate RAS atât în ceea ce privește tratamentul cu inhibitori BRAF (leucemie mielomonocitară cronică și SCC non-cutanat al capului și al gâtului), cât și tratamentul cu dabrafenib în monoterapie (adenocarcinom pancreatic, adenocarcinom al căilor biliare) și tratamentul cu dabrafenib în asociere cu trametinib (cancer colorectal, cancer pancreatic).

Beneficiile și riscurile trebuie luate în considerare înainte de administrarea dabrafenib la pacienții cu o afecțiune malignă anterioară sau concomitentă asociată cu mutații RAS. Trebuie efectuat un screening al pacienților pentru neoplazii preexistente oculte.

După întreruperea tratamentului cu dabrafenib, monitorizarea neoplaziilor non-cutanate secundare/recurente trebuie continuată timp de până la 6 luni sau până la inițierea unei alte terapii anti-neoplazice. Rezultatele anormale trebuie abordate în acord cu practicile clinice.

Hemoragie

Au fost raportate evenimente hemoragice la pacienți adulți și la pacienți copii și adolescenți cărora li s-a administrat dabrafenib în asociere cu trametinib (vezi pct. 4.8). Au avut loc evenimente hemoragice majore și hemoragii letale la pacienți adulți cărora li s-a administrat dabrafenib în asociere cu trametinib. Posibilitatea apariției acestor evenimente la pacienții cu număr scăzut de trombocite ($<75\ 000/\text{mm}^3$) nu a fost stabilită, deoarece acești pacienți au fost excluși din studiile clinice. Riscul apariției hemoragiei poate crește la administrarea concomitentă de terapii antitrombotice sau anticoagulante. Dacă are loc o hemoragie, pacienții trebuie tratați conform indicațiilor clinice.

Afectare vizuală

Au fost raportate reacții oftalmologice, inclusiv uveită și iridociclită, la pacienți copii și adolescenți cărora li s-a administrat dabrafenib în asociere cu trametinib (vezi pct. 4.8), în unele cazuri, cu debut la un interval de timp de câteva luni. În cadrul studiilor clinice la pacienți adulți tratați cu dabrafenib, au fost raportate reacții oftalmologice, inclusiv uveită, iridociclită și irită. Pacienții trebuie monitorizați periodic pentru detectarea eventualelor semne și simptome vizuale (cum ar fi tulburări de vedere, fotofobie și dureri la nivelul ochilor) în timpul administrării tratamentului.

Nu sunt necesare modificări ale dozei atât timp cât terapiile locale eficiente pot controla inflamația oftalmică. Dacă uveita nu răspunde terapiei locale oftalmice, se întrerupe administrarea dabrafenib până la rezolvarea inflamației oftalmice, apoi se reia administrarea dabrafenib la o doză redusă cu un nivel. Nu este necesară modificarea dozei de trametinib atunci când acesta este administrat în asociere cu dabrafenib după stabilirea diagnosticului de uveită.

Au fost raportate cazuri de panuveită bioculară sau iridociclită bioculară, care sugerează prezența sindromului Vogt-Koyanagi-Harada, la pacienții tratați cu dabrafenib în asociere cu trametinib. Se întrerupe administrarea dabrafenib până la remiterea inflamației oculare și se are în vedere consultarea unui medic oftalmolog. Poate fi necesar tratamentul sistemic cu corticosteroizi.

Pot apărea DEPR și OVR la administrarea dabrafenib în asociere cu trametinib. Vă rugăm să citiți RCP-ul pentru trametinib pulbere pentru soluție orală (pct. 4.4). Nu este necesară modificarea dozei de dabrafenib atunci când acesta este administrat în asociere cu trametinib după stabilirea diagnosticului de OVR sau DEPR.

Pirexie

A fost raportată febra în cadrul studiilor clinice efectuate cu dabrafenib la adulți, adolescenți și copii (vezi pct. 4.8). Au fost identificate evenimente febrile non-infecțioase grave (definite ca febră, însoțită de rigiditate severă, deshidratare, hipotensiune arterială și/sau insuficiență renală acută de origine prerenală la pacienți cu funcție renală normală la momentul inițial). La pacienții copii și adolescenți cărora li s-a administrat dabrafenib în asociere cu trametinib, perioada de timp medie până la debutul primei apariții a pirexiei a fost de 1,5 luni. La pacienții adulți cu melanom nerezecabil sau metastazat cărora li s-a administrat dabrafenib în asociere cu trametinib și au dezvoltat pirexie, aproximativ jumătate din primele apariții ale pirexiei au avut loc în prima lună de terapie și aproximativ o treime au prezentat 3 sau mai multe evenimente. Pacienții cu evenimente febrile non-infecțioase grave au răspuns bine la întreruperea administrării dozei și/sau scăderea dozei și la tratamentul de susținere.

Tratamentul cu dabrafenib și trametinib trebuie întrerupt temporar în cazul în care temperatura pacientului este $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (vezi pct. 5.1). În cazul recidivei, tratamentul trebuie, de asemenea, să fie întrerupt temporar la apariția primului simptom al pirexiei. Trebuie inițiat tratament cu antipiretice, cum ar fi ibuprofen sau acetaminofen/paracetamol. Trebuie avută în vedere utilizarea corticosteroizilor cu administrare orală în cazurile în care administrarea antipireticelor nu este suficientă. Pacienții trebuie evaluați în vederea identificării eventualelor semne sau simptome ale unei infecții. Tratamentul poate fi reluat imediat ce febra a fost tratată profilactic. În cazul în care febra este asociată cu alte semne sau simptome severe, tratamentul trebuie să fie reluat prin administrarea unei doze reduse după tratarea profilactică a febrei și conform indicațiilor clinice (vezi pct. 4.2).

Scădere a fracției de ejeție ventriculară stângă (FEVS)/Insuficiență ventriculară stângă

S-a raportat că dabrafenib în asociere cu trametinib scade FEVS la pacienții adulți și la pacienții copii și adolescenți (vezi pct. 4.8). În cadrul studiilor clinice la pacienți copii și adolescenți, perioada de timp medie până la debutul primei scăderi a FEVS a fost de aproximativ o lună. În cadrul studiilor clinice la pacienți adulți, perioada de timp medie până la instalarea insuficienței ventriculare stângi, a insuficienței cardiace și a scăderii FEVS a fost între 2 și 5 luni.

La pacienții cărora li s-a administrat dabrafenib în asociere cu trametinib, au existat raportări ocazionale de insuficiență ventriculară stângă acută severă cauzată de miocardită. La întreruperea tratamentului s-a observat recuperarea completă. Medicii trebuie să fie atenți la posibilitatea apariției miocarditei la pacienții care prezintă semne sau simptome cardiace noi sau agravate. Vă rugăm să citiți RCP-ul pentru trametinib pulbere pentru soluție orală (pct. 4.4) pentru informații suplimentare. Nu este necesară modificarea dozei de dabrafenib când acesta este administrat în asociere cu trametinib.

Insuficiență renală

A fost identificată insuficiența renală la $\leq 1\%$ din pacienții adulți tratați cu dabrafenib în asociere cu trametinib. Cazurile observate la pacienții adulți au fost, în general, asociate cu pirexie și deshidratare și au răspuns favorabil la întreruperea administrării dozei și la măsuri generale de susținere. De asemenea, a fost raportată nefrita granulomatoasă la pacienți adulți. Creatinina serică trebuie monitorizată periodic în timpul tratamentului. Dacă creatininemia este crescută, poate fi necesară întreruperea tratamentului în funcție de cum este clinic adecvat. Dabrafenib nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență renală (definită ca o valoare a creatininei $>1,5 \times \text{LSVN}$). Prin urmare, se recomandă prudență în acest context (vezi pct. 5.2).

Evenimente hepatice

Au fost raportate reacții adverse hepatice la pacienți adulți și la pacienți copii și adolescenți în cadrul studiilor clinice cu dabrafenib în asociere cu trametinib (vezi pct. 4.8). Se recomandă ca pacienților să li se monitorizeze funcția hepatică la interval de patru săptămâni timp de 6 luni după începerea tratamentului. Monitorizarea hepatică poate fi continuată și după aceea, conform indicațiilor clinice.

Modificări ale tensiunii arteriale

Au fost raportate atât hipertensiune arterială, cât și hipotensiune arterială la pacienții din studiile clinice privind administrarea dabrafenib în asociere cu trametinib (vezi pct. 4.8). Tensiunea arterială trebuie măsurată la momentul inițial și monitorizată în timpul tratamentului, cu ținerea sub control a hipertensiunii arteriale prin tratament standard, după caz.

Boală pulmonară interstițială (BPI)/Pneumonită

Au fost raportate cazuri de pneumonită sau BPI la pacienții adulți în cadrul studiilor clinice în care dabrafenib se administrează în asociere cu trametinib. Vă rugăm să citiți RCP-ul pentru trametinib pulbere pentru soluție orală pentru informații suplimentare.

Erupții cutanate tranzitorii

Au fost observate erupții cutanate tranzitorii la 49% dintre pacienții copii și adolescenți în cadrul studiilor clinice în care dabrafenib este utilizat în asociere cu trametinib (vezi pct. 4.8). Majoritatea acestor cazuri au fost de gradul 1 sau 2 și nu au necesitat întreruperea administrării sau reducerea dozei.

Reacții adverse cutanate severe

În timpul terapiei cu dabrafenib/trametinib în asociere la adulți, au fost raportate cazuri de reacții adverse cutanate severe (*severe cutaneous adverse reactions* - SCARs), inclusiv sindromul Stevens-Johnson și reacție la medicament însoțită de eozinofilie și simptome sistemice (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms* - DRESS), care pot pune viața în pericol sau pot fi letale. Înainte de începerea tratamentului, pacienții trebuie să fie atenționați cu privire la semne și simptome și monitorizați cu atenție pentru reacții cutanate. Dacă apar semnele și simptomele SCARs, se va întrerupe tratamentul.

Rabdomioliză

A fost raportată rabdomioliza la pacienți adulți cărora li s-a administrat dabrafenib în asociere cu trametinib. Semnele sau simptomele rabdomiolizei necesită o evaluare adecvată din punct de vedere clinic și tratament conform indicațiilor. Vă rugăm să citiți RCP-ul pentru trametinib pulbere pentru soluție orală pentru informații suplimentare.

Pancreatită

A fost raportată pancreatita la pacienți adulți și la pacienți copii și adolescenți tratați cu dabrafenib în asociere cu trametinib în cadrul studiilor clinice (vezi pct. 4.8). În cazul unor dureri abdominale inexplicabile, acestea trebuie să fie investigate imediat prin teste care să includă măsurarea amilazemiei și lipazemiei. Pacienții trebuie să fie monitorizați cu atenție după reluarea tratamentului în urma unui episod de pancreatită.

Tromboză venoasă profundă (TVP)/Embolie pulmonară (EP)

Pot apărea embolia pulmonară sau tromboza venoasă profundă. Dacă pacienții prezintă simptome ale emboliei pulmonare sau ale trombozei venoase profunde, cum ar fi dispnee, durere toracică sau umflare a brațelor sau a picioarelor, aceștia trebuie să solicite imediat asistență medicală. Se va opri definitiv administrarea tratamentului în cazul apariției emboliei pulmonare care poate pune viața în pericol.

Tulburări gastro-intestinale

Au fost raportate colita și enterocolita la pacienți copii și adolescenți tratați cu dabrafenib în asociere cu trametinib (vezi pct. 4.8). Colita și perforația gastro-intestinală, inclusiv cu evoluție letală, au fost raportate la pacienți adulți tratați cu dabrafenib în asociere cu trametinib. Vă rugăm să citiți RCP-ul pentru trametinib pulbere pentru soluție orală pentru informații suplimentare.

Sarcoidoză

Au fost raportate cazuri de sarcoidoză la pacienți adulți tratați cu dabrafenib în asociere cu trametinib, cele mai multe afectând pielea, plămânii, ochii și ganglionii limfatici. În majoritatea cazurilor a fost menținut tratamentul cu dabrafenib și trametinib. În cazul stabilirii diagnosticului de sarcoidoză, trebuie avută în vedere administrarea unui tratament relevant.

Femei aflate la vârsta fertilă/Fertilitatea la bărbați

Înainte de inițierea tratamentului la femei aflate la vârsta fertilă, trebuie furnizate recomandări adecvate privind metodele eficace de contracepție. Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive eficace în timpul tratamentului, timp de 2 săptămâni de la întreruperea administrării dabrafenib și timp de 16 săptămâni de la întreruperea administrării trametinib. Pacienții de sex masculin cărora li se administrează dabrafenib în asociere cu trametinib trebuie informați cu privire la posibilul risc de afectare a spermatogenezei, care poate fi ireversibilă (vezi pct. 4.6).

Limfohistiocitoză hemofagocitară

În experiența după punerea pe piață, limfohistiocitoza hemofagocitară (LHH) a fost observată la pacienți adulți tratați cu dabrafenib în asociere cu trametinib. Se recomandă precauție în cazul în care dabrafenibul este administrat în asociere cu trametinib. Dacă LHH este confirmată, trebuie întreruptă administrarea de dabrafenib și trametinib și trebuie început tratamentul pentru LHH.

Sindrom de liză tumorală (SLT)

Apariția SLT, care poate fi fatală, a fost asociată cu utilizarea dabrafenibului în asociere cu trametinib (vezi pct. 4.8). Factorii de risc pentru SLT includ o încărcătură tumorală mare, insuficiență renală cronică preexistentă, oligurie, deshidratare, hipotensiune arterială și urină acidă. Pacienții cu factori de risc pentru SLT trebuie monitorizați îndeaproape și trebuie luată în considerare hidratarea profilactică. SLT trebuie tratat prompt, conform indicațiilor clinice.

Efectele altor medicamente asupra dabrafenib

Dabrafenib este un substrat al enzimelor CYP2C8 și CYP3A4. Administrarea concomitentă cu inductori potenți ai acestor enzime trebuie evitată pe cât posibil, deoarece aceste substanțe pot diminua eficacitatea dabrafenib (vezi pct. 4.5).

Efectele dabrafenib asupra altor medicamente

Dabrafenib este un inductor al enzimelor metabolice, putând determina o pierdere a eficacității multora dintre medicamentele utilizate frecvent (vezi exemplele de la pct. 4.5). Prin urmare, realizarea unei evaluări cu privire la utilizarea medicamentului (*drug utilisation review* - DUR) este esențială înainte de începerea tratamentului cu dabrafenib. În general, utilizarea dabrafenib concomitent cu medicamente care constituie substraturi sensibile ale anumitor enzime metabolice sau transportori (vezi pct. 4.5) trebuie evitată, în eventualitatea în care monitorizarea eficacității și ajustarea dozei nu sunt posibile.

Administrarea concomitentă a dabrafenib cu warfarină determină scăderea expunerii la warfarină. Atunci când dabrafenib este administrat concomitent cu warfarina și la întreruperea tratamentului cu dabrafenib, este necesară prudență și trebuie avută în vedere monitorizarea suplimentară a raportului normalizat internațional (*international normalised ratio* - INR) (vezi pct. 4.5).

Administrarea concomitentă a dabrafenib cu digoxină poate determina scăderea expunerii la digoxină. Este necesară prudență și se recomandă monitorizarea suplimentară a digoxinei când digoxina (substrat al unui transportor) este utilizată concomitent cu dabrafenib și la întreruperea tratamentului cu dabrafenib (vezi pct. 4.5).

Excipienți

Potasiu

Acest medicament conține potasiu mai puțin de 1 mmol (39 mg) per doza zilnică maximă, adică practic „nu conține potasiu”.

Alcool benzilic

Acest medicament conține alcool benzilic <0,00078 mg per fiecare comprimat dispersabil.

Alcoolul benzilic poate determina reacții alergice.

Pacienții cu vârsta sub 3 ani trebuie monitorizați pentru identificarea simptomelor respiratorii.

Pacientele care sunt sau pot deveni gravide trebuie informate cu privire la riscul pentru făt, asociat cu excipientul alcool benzilic, care se poate acumula în timp și poate determina dezvoltarea acidozei metabolice.

Dabrafenib comprimate dispersabile trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică sau renală, dat fiind faptul că alcoolul benzilic se poate acumula în timp și poate determina dezvoltarea acidozei metabolice.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

Efectele altor medicamente asupra dabrafenib

Dabrafenib este un substrat al enzimelor metabolice CYP2C8 și CYP3A4, iar metaboliții săi activi hidroxi-dabrafenib și desmetil-dabrafenib sunt substraturi ale CYP3A4. Prin urmare, este posibil ca medicamentele care constituie inhibitori sau inductori puternici ai enzimelor CYP2C8 sau CYP3A4 să crească, respectiv să diminueze concentrațiile plasmatice ale dabrafenib. Atunci când este posibil, se recomandă utilizarea altorsubstanțe active concomitent cu administrarea de dabrafenib. Dabrafenib trebuie utilizat cu precauție concomitent cu inhibitori puternici (de exemplu, ketoconazol, gemfibrozil, nefazodonă, claritromicină, ritonavir, saquinavir, telitromicină, itraconazol, voriconazol, posaconazol, atazanavir). Trebuie evitată administrarea concomitentă a dabrafenib cu inductori puternici ai CYP2C8 sau CYP3A4 (de exemplu, rifampicină, fenitoină, carbamazepină, fenobarbital sau sunătoare (*Hypericum perforatum*)).

Administrarea de ketoconazol (un inhibitor al CYP3A4) 400 mg zilnic o dată pe zi concomitent cu dabrafenib 75 mg zilnic de două ori pe zi a determinat o creștere cu 71% a valorilor ASC ale dabrafenib și o creștere cu 33% a valorilor C_{max} ale dabrafenib, în raport cu administrarea de dabrafenib în monoterapie. Administrarea concomitentă a dus la creșterea valorilor ASC ale hidroxi-dabrafenib și desmetil-dabrafenib (creșteri cu 82% și, respectiv, 68%). O scădere cu 16% a ASC a fost observată pentru carboxi-dabrafenib.

Administrarea de gemfibrozil (un inhibitor al CYP2C8) 600 mg zilnic de două ori pe zi concomitent cu dabrafenib 75 mg zilnic de două ori pe zi a determinat o creștere cu 47% a valorilor ASC ale dabrafenib, dar nu a modificat valorile C_{max} comparativ cu utilizarea dabrafenib în monoterapie. Gemfibrozil nu a avut efect semnificativ din punct de vedere clinic asupra expunerii sistemice la metabolizării dabrafenibului ($\leq 13\%$).

Administrarea de rifampicină (un inductor al CYP3A4/CYP2C8) 600 mg zilnic o dată pe zi concomitent cu dabrafenib 150 mg zilnic de două ori pe zi a determinat la administrarea repetată a dozei o scădere a valorilor C_{max} (27%) și ASC (34%) ale dabrafenib. Nu s-a observat nicio modificare relevantă a ASC pentru hidroxi-dabrafenib. A existat o creștere a ASC cu 73% pentru carboxi-dabrafenib și o scădere a ASC cu 30% pentru desmetil-dabrafenib.

Administrarea concomitentă de doze repetate de dabrafenib 150 mg zilnic de două ori pe zi și a medicamentului care determină creșterea pH-ului rabeprazol 40 mg zilnic o dată pe zi a determinat o creștere cu 3% a ASC și o scădere cu 12% a C_{max} dabrafenib. Aceste modificări ale ASC și C_{max} ale dabrafenib nu sunt considerate semnificative din punct de vedere clinic. Nu se anticipează ca medicamentele care modifică pH-ul la nivelul tractului gastro-intestinal (GI) superior (de exemplu, inhibitori ai pompei de protoni, antagoniști ai receptorilor H_2 , antiacide) să reducă biodisponibilitatea dabrafenib.

Efectele dabrafenib asupra altor medicamente

Dabrafenib este un inductor enzimatic care accelerează sinteza enzimelor cu rol în metabolizarea medicamentelor, inclusiv a enzimelor CYP3A4, CYP2C și CYP2B6 și care poate accelera sinteza transportorilor. Acest lucru are ca efect reducerea concentrațiilor plasmatice ale medicamentelor metabolizate de aceste enzime și poate afecta unele medicamente transportate. Reducerea concentrațiilor plasmatice poate determina pierderea sau diminuarea efectelor clinice ale medicamentelor respective. Există, de asemenea, riscul de creștere a formării de metaboliți activi ai acestor medicamente. Printre enzimele care pot fi induse se numără CYP3A la nivelul ficatului și intestinului, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 și enzimele UGT (enzime responsabile de procesul de glucuronoconjugare). Proteina transportoare P-gp, precum și alți transportori, ca de exemplu MRP-2 pot fi, de asemenea, induși. Inducția OATP1B1/1B3 și BCRP nu este probabilă pe baza observațiilor dintr-un studiu clinic privind administrarea rosuvastatinei.

In vitro, dabrafenib a generat creșteri ale CYP2B6 și CYP3A4 în funcție de doză. În cadrul unui studiu clinic care a evaluat interacțiunea medicamentelor, valorile C_{max} și ASC ale midazolam administrat oral (un substrat al CYP3A4) au scăzut cu 47%, respectiv 65% la administrarea concomitentă cu o doză repetată de dabrafenib.

Administrarea de dabrafenib concomitent cu warfarina a determinat o scădere a valorilor ASC ale S- și R-warfarinei cu 37% și, respectiv, 33% comparativ cu administrarea de warfarină în monoterapie. Valorile C_{max} ale S- și R-warfarinei au crescut cu 18% și, respectiv, 19%.

Pot apărea interacțiuni cu numeroase medicamente eliminate prin metabolizare sau printr-un mecanism de transport activ. În cazul în care efectul terapeutic al acestora are o importanță majoră pentru pacient și nu pot fi efectuate ajustări ușoare ale dozei pe baza monitorizării eficacității sau a concentrațiilor plasmatice, administrarea acestor medicamente trebuie evitată sau acestea trebuie administrate cu precauție. Se presupune că riscul leziunilor hepatice după administrarea de paracetamol este mai mare la pacienții cărora li se administrează concomitent inductori enzimatici.

Se estimează că numărul medicamentelor afectate este mare, cu toate că amploarea interacțiunii variază de la un medicament la altul. Grupele de medicamente care pot fi afectate includ, dar fără a se limita la:

- Analgezice (de exemplu, fentanil, metadonă)
- Antibiotice (de exemplu, claritromicină, doxiciclină)
- Medicamente antineoplazice (de exemplu, cabazitaxel)
- Anticoagulante (de exemplu, acenocumarol, warfarină, vezi pct. 4.4)

- Antiepileptice (de exemplu, carbamazepină, fenitoină, primidonă, acid valproic)
- Antipsihotice (de exemplu, haloperidol)
- Blocante ale canalelor de calciu (de exemplu, diltiazem, felodipină, nicardipină, nifedipină, verapamil)
- Glicozide cardiace (de exemplu, digoxină, vezi pct. 4.4)
- Corticosteroizi (de exemplu, dexametazonă, metilprednisolon)
- Antivirale HIV (de exemplu, amprenavir, atazanavir, darunavir, delavirdină, efavirenz, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, saquinavir, tipranavir)
- Contraceptive hormonale (vezi pct. 4.6)
- Hipnotice (de exemplu, diazepam, midazolam, zolpidem)
- Imunosupresoare (de exemplu, ciclosporină, tacrolimus, sirolimus)
- Statine metabolizate de CYP3A4 (de exemplu, atorvastatină, simvastatină)

Cel mai probabil, inducția apare după 3 zile de la administrarea repetată a dozei de dabrafenib. La întreruperea tratamentului cu dabrafenib, inducția enzimatică dispare treptat, concentrațiile de enzime sensibile CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 și CYP2C19, UDP glucuronoziltransferază (UGT) și de substraturi pentru transportori (de exemplu, P-gp sau MRP-2) pot crește, iar pacienții trebuie atent monitorizați pentru toxicitate și poate fi necesară ajustarea dozei acestor medicamente.

In vitro, dabrafenib este un inhibitor al CYP3A4 pe bază de mecanism. Prin urmare, în primele zile de tratament poate fi observată o inhibare tranzitorie a CYP3A4.

Efectele dabrafenib asupra sistemelor transportoare ale substanțelor

In vitro, dabrafenib este un inhibitor al polipeptidei transportoare anionice organice (*organic anion transporting polypeptide* - OATP) 1B1 (OATP1B1), OATP1B3 și BCRP. În urma administrării concomitente a unei doze unice de rosuvastatină (substrat al OATP1B1, OATP1B3 și BCRP) concomitent cu o doză repetată de dabrafenib la pacienții adulți, C_{max} a rosuvastatinei a crescut de 2,6 ori, în timp de ASC a prezentat o modificare minimă (creștere cu 7%). Este improbabil ca C_{max} crescută a rosuvastatinei să prezinte relevanță clinică.

De asemenea, se vor consulta recomandările privind interacțiunile medicamentoase pentru trametinib de la pct. 4.4 și 4.5 din RCP-ul pentru trametinib pulbere pentru soluție orală.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă/Contracepția la femei

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive eficace în timpul tratamentului și timp de 2 săptămâni după întreruperea administrării dabrafenib și timp de 16 săptămâni de la întreruperea administrării trametinib.

Dabrafenib poate scădea eficacitatea contraceptivelor hormonale orale sau a oricăror contraceptive hormonale sistemice; prin urmare se recomandă utilizarea unei metode de contracepție alternative eficace, cum ar fi o metodă de tip barieră (vezi pct. 4.5).

Sarcina

Nu există date privind utilizarea dabrafenib la femeile gravide. Studiile la animale au demonstrat toxicitate asupra funcției de reproducere și toxicitate în ceea ce privește dezvoltarea embriofetală, inclusiv efecte teratogene (vezi pct. 5.3). Dabrafenib nu trebuie administrat femeilor gravide decât dacă beneficiul posibil pentru mamă depășește riscul posibil pentru făt. În cazul în care pacienta rămâne gravidă în timpul tratamentului cu dabrafenib, aceasta trebuie să fie informată cu privire la riscurile potențiale pentru făt. Vă rugăm să citiți RCP-ul pentru trametinib pulbere pentru soluție orală (pct. 4.6) pentru informații suplimentare privind trametinib.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă dabrafenib se excretă în laptele uman. Nu poate fi exclus riscul pentru sugari. Luând în considerare beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru mamă, trebuie luată fie decizia întreruperii alăptării, fie a întreruperii tratamentului cu dabrafenib.

Fertilitatea

Nu există date privind fertilitatea la om pentru dabrafenib în asociere cu trametinib. Dabrafenib poate afecta fertilitatea la bărbați și femei, luând în considerare faptul că în cadrul studiilor la animale au fost raportate reacții la nivelul organelor de reproducere atât la masculi, cât și la femele (vezi pct. 5.3). Pacienții bărbați tratați cu dabrafenib în asociere cu trametinib trebuie informați cu privire la posibilitatea risc de afectare a spermatogenezei, care poate fi ireversibilă. Vă rugăm să citiți RCP-ul pentru trametinib pulbere pentru soluție orală pentru informații suplimentare.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Dabrafenib are influență minoră asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Trebuie să se țină cont de starea clinică a pacientului și de profilul reacțiilor adverse pentru dabrafenib atunci când este evaluată capacitatea pacientului de a efectua acțiuni ce necesită aptitudini de judecată, motrice sau cognitive. Pacienții trebuie informați referitor la potențialul de a prezenta fatigabilitate, amețeli sau probleme oculare, care pot fi un motiv pentru a nu desfășura astfel de activități.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

În cadrul studiilor clinice la pacienți copii și adolescenți tratați cu dabrafenib în asociere cu trametinib, cele mai frecvente reacții adverse (raportate la o frecvență $\geq 20\%$) au fost: pirexie (70%), erupții cutanate tranzitorii (49%), cefalee (47%), vărsături (40%), fatigabilitate (36%), xerodermie (35%), diaree (34%), hemoragie (34%), greață (29%), dermatită acneiformă (29%), dureri abdominale (28%), neutropenie (26%), tuse (24%) și valori crescute ale transaminazelor (22%). Cel mai frecvent raportate reacții adverse severe (grad 3/4) au fost: neutropenie (15%), pirexie (11%), valori serice crescute ale transaminazelor (6%) și creștere în greutate (5%). Date pe termen lung privind creșterea și maturizarea scheletală la pacienții copii și adolescenți sunt, în prezent, limitate (vezi pct. 5.3).

Profilul de siguranță la pacienții copii și adolescenți a fost, în mare măsură, în concordanță cu profilul de siguranță stabilit anterior la pacienții adulți. Următoarele reacții adverse suplimentare au fost raportate până în prezent numai la pacienții adulți tratați cu dabrafenib sub formă de capsule și trametinib sub formă de comprimate: carcinom cutanat cu celule scuamoase, keratoză seboreică, neuropatie periferică (inclusiv neuropatie senzorială și motorie), limfedem, xerostomie, keratoză actinică, insuficiență renală (frecvente), melanom, acrocordon, sarcoidoză, coriorietinopatie, pneumonită, insuficiență renală acută, nefrită, insuficiență cardiacă, insuficiență ventriculară stângă, boală pulmonară interstițială, rabdomioliză (mai puțin frecvente), perforație gastrointestinală, limfohistiocitoză hemofagocitară (rare), sindrom de liză tumorală, miocardită, sindrom Stevens-Johnson, reacție la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (frecvență necunoscută). În plus, la pacienții adulți, au fost raportate cazuri de panuveită bioculară sau iridociclită bioculară, care sugerează prezența sindromului Vogt-Koyanagi-Harada.

Listă tabelară a reacțiilor adverse

Siguranța dabrafenib în asociere cu trametinib a fost evaluată într-un set centralizat de date de siguranță provenind de la 171 pacienți copii și adolescenți din cadrul a două studii efectuate la pacienți cu tumori solide, în stadiu avansat, pozitive pentru mutația BRAF V600. La înrolare, patru (2,3%) pacienți au fost cu vârsta de 1 până la <2 ani, 39 (22,8%) au fost cu vârsta de 2 până la <6 ani, 54 (31,6%) au fost cu vârsta de 6 până la <12 ani și 74 (43,3%) au fost cu vârsta de 12 până la <18 ani. Durata medie a tratamentului a fost de 2,3 ani.

Reacțiile adverse (Tabelul 4) sunt enumerate mai jos conform bazei de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe, enumerate în funcție de frecvență, utilizând următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1\,000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\,000$ și $< 1/1\,000$), foarte rare ($< 1/10\,000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În fiecare categorie de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 4 Reacții adverse pentru dabrafenib în asociere cu trametinib

Infecții și infestări	
Foarte frecvente	Paronichie, rinofaringită* ¹
Frecvente	Infecții ale căilor urinare, celulită
Tumori benigne, maligne și nespecificate (inclusiv chisturi și polipi)	
Foarte frecvente	Papilom cutanat
Tulburări hematologice și limfatice	
Foarte frecvente	Neutropenie* ² , anemie, leucopenie*
Frecvente	Trombocitopenie*
Tulburări ale sistemului imunitar	
Frecvente	Hipersensibilitate
Tulburări metabolice și de nutriție	
Frecvente	Deshidratare, apetit alimentar scăzut
Tulburări ale sistemului nervos	
Foarte frecvente	Cefalee, amețeli* ³
Tulburări oculare	
Frecvente	Vedere încețoșată, afectare a vederii, uveită* ⁴
Mai puțin frecvente	Desprindere retiniană, edem periorbital
Tulburări cardiace	
Frecvente	Fracție de ejeție scăzută, bradicardie*
Mai puțin frecvente	Bloc atrioventricular ⁵
Tulburări vasculare	
Foarte frecvente	Hemoragie* ⁶
Frecvente	Hipertensiune arterială, hipotensiune arterială
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	
Foarte frecvente	Tuse*
Frecvente	Dispnee
Tulburări gastro-intestinale	
Foarte frecvente	Durere abdominală*, constipație, diaree, greață, vărsături
Frecvente	Pancreatită, stomatită
Mai puțin frecvente	Colită*
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Foarte frecvente	Dermatită acneiformă* ⁷ , xerodermie* ⁸ , prurit, erupții cutanate tranzitorii* ⁹ , eritem
Frecvente	Dermatită exfoliativă generalizată* ¹⁰ , alopecie, eritrodisestezie palmo-plantară, foliculită, leziune cutanată, paniculită, hiperkeratoză, fotosensibilitate* ¹¹
Mai puțin frecvente	Dermatoză neutrofilică febrilă acută ¹² , fisuri cutanate, sudorații nocturne, hiperhidroză
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	
Foarte frecvente	Artralgie, durere la nivelul extremităților
Frecvente	Mialgie*, spasme musculare* ¹³

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Foarte frecvente	Pirexie*, fatigabilitate* ¹⁴ , creștere în greutate
Frecvente	Inflamație a mucoaselor, edem facial*, frisoane, edem periferic, boală similară gripei
Investigații diagnostice	
Foarte frecvente	Valori serice crescute ale transaminazelor* ¹⁵
Frecvente	Hiponatremie, hipofosfatemie, hiperglicemie, valori crescute ale fosfatazei alcaline din sânge, valori crescute ale gammaglutamiltransferazei, valori crescute ale creatin fosfokinazei din sânge
*Denotă o grupare terminologică a doi sau mai mulți termeni agreați MedDRA care au fost considerați similari din punct de vedere clinic. ¹ rinofaringita include faringită ² neutropenia include scădere a numărului de neutrofile și neutropenie febrilă ³ amețelile includ vertij ⁴ uveita include iridociclita ⁵ bloc atrioventricular include bloc atrioventricular de gradul I ⁶ hemoragia include epistaxis, hematurie, contuzie, hematom, valori crescute ale raportului normalizat internațional, hemoragie anală, hemoragie la locul cateterului, hemoragie cerebrală, echimoză, hematom extradural, hemoragie gastrointestinală, hematochezie, peteșii, hemoragie post-procedurală, hemoragie rectală, număr scăzut al eritrocitelor din sânge, hemoragie gastrointestinală superioară, hemoragie uterină, sângerare menstruală abundentă și purpură ⁷ dermatita acneiformă include acnee și acnee pustulară ⁸ xerodermia include xeroză și xerodermie ⁹ erupțiile cutanate tranzitorii includ erupții cutanate maculo-papulare, erupții cutanate pustulare, erupții cutanate eritematoase, erupții cutanate papulare, erupții cutanate maculare ¹⁰ dermatita exfoliativă generalizată include exfoliere cutanată și dermatită exfoliativă ¹¹ fotosensibilitatea include reacție de fotosensibilitate și arsuri solare ¹² dermatoza neutrofilică febrilă acută este o reacție adversă la medicament observată și în cazul monoterapiei cu dabrafenib (Tafinlar) ¹³ spasmele musculare includ rigiditate musculo-scheletică ¹⁴ fatigabilitatea include stare generală de rău și astenie ¹⁵ valorile serice crescute ale transaminazelor includ valori serice crescute ale aspartat aminotransferazei (AST), valori serice crescute ale alanin aminotransferazei (ALT) și valori crescute ale transaminazelor	

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Creștere în greutate

Creșterea în greutate a fost raportată numai la copii și adolescenți. A fost raportată ca reacție adversă la 16% dintre pacienții copii și adolescenți, inclusiv cazuri de grad 3 la 5% dintre pacienți, cu o rată de întrerupere a tratamentului la 0,6% dintre pacienți. Perioada de timp medie până la debutul primei apariții a creșterii în greutate raportate la pacienții copii și adolescenți cărora li s-a administrat dabrafenib în asociere cu trametinib a fost de 3,5 luni. Creșterea în greutate de ≥ 2 IMC (indicele de masă corporală) față de valoarea inițială pentru categoriile de vârstă a fost observată la 36% dintre pacienți.

Hemoragie

Evenimentele hemoragice au fost observate la 34% dintre pacienții copii și adolescenți, evenimente de gradul 3 fiind prezente la 1,2% dintre pacienți. Cel mai frecvent eveniment hemoragic (epistaxis) a fost raportat la 18% dintre pacienții copii și adolescenți. Perioada de timp medie până la debutul primei apariții a evenimentelor hemoragice la pacienții copii și adolescenți a fost de 2,6 luni. Evenimentele hemoragice, inclusiv evenimente hemoragice majore și hemoragii letale, au avut loc la pacienți adulți cărora li s-a administrat dabrafenib în asociere cu trametinib.

Riscul de hemoragie poate fi crescut în cazul utilizării concomitente a terapiei antiplachetare sau anticoagulante. Dacă apare hemoragie, pacienții trebuie tratați conform indicațiilor clinice (vezi pct. 4.4).

Scădere a fracției de ejeție ventriculară stângă (FEVS)/Insuficiență ventriculară stângă

Scăderea FEVS a fost raportată la 5,3% dintre pacienții copii și adolescenți, cu evenimente de gradul 3 care au apărut la <1% dintre pacienți. Perioada de timp medie până la debutul primei apariții a scăderii FEVS a fost de aproximativ o lună.

Pacienții cu o scădere a FEVS sub limita normală a instituției medicale nu au fost incluși în studii clinice cu dabrafenib. Dabrafenib în asociere cu trametinib trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu afecțiuni care ar putea afecta funcția ventriculară stângă (vezi pct. 4.2 și 4.4). Vă rugăm să citiți RCP-ul pentru trametinib pulbere pentru soluție orală (pct. 4.4).

Pirexie

A fost raportată febra în studiile clinice efectuate cu dabrafenib în asociere cu trametinib (vezi pct. 4.4). A fost raportată pirexia la 70% dintre pacienții copii și adolescenți, evenimentele de gradul 3 fiind prezente la 11% dintre pacienți. Aproximativ jumătate din primele apariții ale pirexiei la pacienții adulți au avut loc în prima lună de tratament și aproximativ o treime dintre pacienți au prezentat 3 sau mai multe evenimente. La 1% dintre pacienții cărora li s-a administrat dabrafenib în monoterapie în cadrul populației de siguranță integrate adulte, au fost identificate evenimente febrile non-infecțioase grave, (definite ca febră, însoțită de rigiditate severă, deshidratare, hipotensiune arterială și/sau insuficiență renală acută de origine prerenală la pacienții cu funcție renală normală la momentul inițial. Debutul acestor evenimente febrile non-infecțioase grave a avut loc, în general, în prima lună de tratament. Pacienții cu evenimente febrile non-infecțioase grave au răspuns bine la întreruperea administrării dozei și/sau scăderea dozei și la tratamentul de susținere (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Evenimente hepatice

Au fost raportate reacții adverse hepatice în cadrul studiilor clinice cu dabrafenib în asociere cu trametinib administrat la adulți, adolescenți și copii. În grupul de siguranță care cuprinde copii și adolescenți, valorile serice crescute ale ALT și AST au fost evenimente foarte frecvente, raportate la 13%, respectiv 16% dintre pacienți (vezi pct. 4.4). Vă rugăm să citiți RCP-ul pentru trametinib pulbere pentru soluție orală pentru informații suplimentare.

Modificări ale tensiunii arteriale

A fost raportată hipertensiune arterială la 2,3% dintre pacienții copii și adolescenți, cu evenimente de grad 3 apărând la 1,2% dintre pacienți. Perioada de timp medie până la prima apariție a hipertensiunii arteriale la pacienții copii și adolescenți a fost de 5,4 luni.

A fost raportată hipotensiune arterială la 4,1% dintre pacienții copii și adolescenți, evenimentele de gradul ≥ 3 fiind prezente la 2,3% dintre pacienți. Perioada de timp medie până la prima apariție a hipotensiunii arteriale la pacienții copii și adolescenți a fost de 2,2 luni.

Tensiunea arterială trebuie măsurată la evaluarea inițială și monitorizată pe durata tratamentului, cu un control al hipertensiunii arteriale prin terapie standard, dacă este cazul (vezi pct. 4.4).

Artralgie

Foarte frecvent a fost raportată artralgia în grupurile de siguranță integrate care au cuprins adulți și copii și adolescenți privind dabrafenib în asociere cu trametinib. În grupul de siguranță integrat care a cuprins copii și adolescenți, artralgia a fost raportată la 13% dintre pacienți, cu <1% dintre pacienți cu gravitate de grad 3. Artralgia a fost raportată la 25% dintre pacienții adulți, majoritatea acestor cazuri având, de obicei, gradul 1 și 2 de gravitate, iar cazurile de gradul 3 apărând mai puțin frecvent (<1%).

Hipofosfatemie

Frecvent a fost raportată hipofosfatemia în grupurile de siguranță integrate care au cuprins adulți și copii și adolescenți privind dabrafenib în asociere cu trametinib, la 4%, respectiv 5,8% dintre pacienți. Trebuie observat că evenimentele de gradul 3 au apărut la 1% dintre pacienții adulți. La pacienții copii și adolescenți, hipofosfatemia a apărut numai la gradul 1 și 2 de gravitate.

Pancreatită

A fost raportată pancreatita la 1,2% dintre pacienții copii și adolescenți, cu <1% dintre pacienți cu gradul 3 de gravitate. În studiile clinice la pacienții adulți a avut loc un eveniment de pancreatită în prima zi de administrare a dozei de dabrafenib la un pacient cu melanom metastazat și a reapărut în urma reluării tratamentului la o doză redusă. În cazul unor dureri abdominale inexplicabile, acestea trebuie investigate imediat prin teste care să includă măsurarea amilazemiei și lipazemiei. Pacienții trebuie atent monitorizați după reluarea tratamentului în urma unui episod de pancreatită (vezi pct. 4.4).

Neoplazii cutanate

În grupul de siguranță integrat care a cuprins adulți la care s-a administrat dabrafenib în asociere cu trametinib, 2% dintre pacienți au dezvoltat cuSCC, cu o perioadă de timp medie până la debut de 18 până la 31 săptămâni. Perioada de timp medie până la diagnosticarea primei apariții a cuSCC a fost de 223 zile (interval între 56 și 510 zile). Toți pacienții adulți care au prezentat cuSCC sau melanom primar nou apărut au continuat tratamentul fără modificarea dozei (vezi pct. 4.4).

Neoplazii non-cutanate

Activarea semnalizării MAP-kinazei în celulele BRAF de tip sălbatic expuse la inhibitori BRAF poate conduce la creșterea riscului apariției de neoplazii non-cutanate, inclusiv cele cu mutații RAS (vezi pct. 4.4). Neoplazii non-cutanate au fost raportate la <1% dintre pacienții adulți din grupul de siguranță integrat la care s-a administrat dabrafenib în asociere cu trametinib. Au fost raportate cazuri de neoplazii induse de RAS în cazul tratamentului cu dabrafenib în asociere cu trametinib. Pacienții trebuie să fie monitorizați conform indicațiilor clinice.

Insuficiență renală

La pacienții adulți, au fost înregistrate cazuri mai puțin frecvente de insuficiență renală cauzată de azotemie prerenală asociată pirexiei sau nefrită granulomatoasă; totuși, dabrafenib nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență renală (definită ca o valoare a creatininei >1,5 x LSN). Trebuie să se acționeze cu precauție în acest context (vezi pct. 4.4).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Nu au fost raportate simptome acute ale supradozajului la pacienții copii și adolescenți la care s-a administrat dabrafenib în asociere cu trametinib în studii clinice. Nu există un tratament specific pentru supradozaj. În caz de supradozaj, trebuie inițiată terapia de susținere, cu o monitorizare adecvată, după cum este necesar.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: agenți antineoplazici, inhibitori de protein-kinază, inhibitori de B-Raf serin-treonin-kinază (BRAF), codul ATC: L01EC02

Mecanism de acțiune

Dabrafenib este un inhibitor al kinazelor RAF. Mutațiile oncogene la nivelul genei BRAF conduc la activarea constitutivă a căii RAS/RAF/MEK/ERK. Mutația BRAF cel mai des întâlnită este V600E, care a fost identificată la 19% dintre cazurile de LGG la copii și adolescenți și la aproximativ 5% dintre cazurile de HGG la copii și adolescenți.

Asocierea cu trametinib

Trametinib este un inhibitor alosteric, cu grad ridicat de selectivitate, reversibil al kinazei 1 reglate prin semnal extracelular activat de mitogeni (MEK1), al activării MEK2 și al activității kinazice. Proteinele MEK sunt componente ale căii kinazei reglate prin semnal extracelular (ERK). La om, această cale este deseori activată de forme ale BRAF care au suferit mutații, care activează MEK. Trametinib inhibă activarea MEK prin BRAF și inhibă activitatea kinazei MEK.

Astfel, trametinib și dabrafenib inhibă două kinaze pe această cale, MEK și RAF, și, prin urmare, asocierea asigură inhibarea concomitentă a căii. Asocierea dabrafenib cu trametinib a evidențiat activitate antitumorală la nivelul liniilor celulare neoplazice cu mutații BRAF V600 *in vitro* și întârzie apariția rezistenței *in vivo* la nivelul xenogrefelor cu mutații BRAF V600.

Efecte farmacodinamice

Datele preclinice generate în testele biochimice au demonstrat că dabrafenib inhibă kinazele BRAF care prezintă mutații activatoare la nivelul codonului 600 (Tabelul 5).

Tabelul 5 Activitatea inhibitoare asupra kinazelor a dabrafenib asupra kinazelor RAF

Kinază	Concentrația inhibitorie 50 (nM)
BRAF V600E	0,65
BRAF WT	3,2
CRAF WT	5,0

Eficacitate și siguranță clinică

Copii și adolescenți

Eficacitatea clinică și siguranța terapiei cu dabrafenib în asociere cu trametinib la pacienții copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 1 și <18 ani, cu gliom pozitiv pentru mutația BRAF V600, a fost evaluată într-un studiu clinic multicentric, deschis, de fază 2 (EudraCT 2015-004015-20). Pacienții cu gliom de grad mic (gradele 1 și 2 conform OMS 2016), care au necesitat prima terapie sistemică, au fost randomizați într-un raport de 2:1 pentru a li se administra dabrafenib plus trametinib sau carboplatin plus vincristină, iar pacienții cu gliom de grad mare, recidivant sau refractar (gradele 3 și 4 conform OMS 2016) au fost înscriși într-o cohortă cu un singur braț de tratament cu dabrafenib plus trametinib.

Statusul mutației BRAF a fost identificat prospectiv printr-un test local sau printr-un test de reacție în lanț a polimerazei în timp real (*polymerase chain reaction* - PCR), efectuat de un laborator central atunci când nu a fost disponibil un test local. În plus, a fost efectuată testarea retrospectivă a probelor tumorale disponibile de către laboratorul central pentru a confirma mutația BRAF V600E.

Administrarea de dabrafenib și trametinib în cadrul studiului clinic a fost dependentă de vârstă și de greutatea corporală, dabrafenib administrându-se oral la o doză de 2,625 mg/kg zilnic de două ori pe zi la pacienții cu vârstă <12 ani și la o doză de 2,25 mg/kg zilnic de două ori pe zi la pacienții cu vârstă de 12 ani și peste; trametinib a fost administrat oral la o doză de 0,032 mg/kg zilnic o dată pe zi la pacienții cu vârstă <6 ani și la o doză de 0,025 mg/kg zilnic o dată pe zi la pacienții cu vârstă de 6 ani și peste. Dozele de dabrafenib au fost limitate la 150 mg zilnic de două ori pe zi și dozele de trametinib la 2 mg zilnic o dată pe zi. Carboplatinul și vincristina au fost administrate în funcție de vârstă și de suprafața corporală, la doze de 175 mg/m², respectiv 1,5 mg/m², sub formă de perfuzii săptămânale. Carboplatinul și vincristina au fost administrate într-o schemă de tratament de inducție cu durată de 10 săptămâni, urmată de opt cicluri a 6 săptămâni de terapie de întreținere.

Criteriul final principal de eficacitate în ambele cohorte a fost rata de răspuns global (RRG, suma răspunsurilor complete/RC și a răspunsurilor parțiale/RP confirmate), prin revizuire independentă, pe baza criteriilor RANO (2017) pentru cohorta LGG și a criteriilor RANO (2010) pentru cohorta HGG. Analiza primară a fost efectuată atunci când toți pacienții din ambele cohorte au finalizat cel puțin 32 săptămâni de terapie. Analiza finală a fost efectuată la 2 ani de la finalizarea înrolării în ambele cohorte.

Gliom de grad mic, pozitiv pentru mutația BRAF, la copii și adolescenți (gradele 1 și 2 conform OMS)

În cohorta cu gliom de grad mic, 110 pacienți au fost randomizați pentru dabrafenib plus trametinib (n=73) sau carboplatin plus vincristină (n=37). Vârsta medie a fost de 9,5 ani, cu 34 pacienți (30,9%) cu vârsta cuprinsă între 12 luni și <6 ani, 36 pacienți (32,7%) cu vârsta cuprinsă între 6 și <12 ani și 40 pacienți (36,4%) cu vârsta cuprinsă între 12 și <18 ani; 60% au fost fete. Majoritatea pacienților (80%) au prezentat gliom de gradul 1 la diagnosticul inițial. Cele mai frecvente patologii au fost astrocitomul pilocitic (30,9%), gangliogliomul (27,3%) și LGG nespecificate altfel (*not otherwise specified* - NOS) (18,2%). Metastazele au fost prezente la 9 pacienți (8,2%). Intervenția chirurgicală anterioară a fost raportată la 91 pacienți (82,7%), dintre care procedura la ultima intervenție chirurgicală a constat în rezecție la 28 pacienți (25,5%). Utilizarea sistemică a corticosteroizilor a fost raportată la 44 pacienți (41,5%).

La data analizei primare, RRG pentru brațul dabrafenib plus trametinib a arătat o îmbunătățire semnificativă statistic față de carboplatin plus vincristină. Testarea ierarhică ulterioară a demonstrat, de asemenea, o îmbunătățire semnificativă din punct de vedere statistic a supraviețuirii fără progresia bolii (SFP) față de chimioterapie (Tabelul 6).

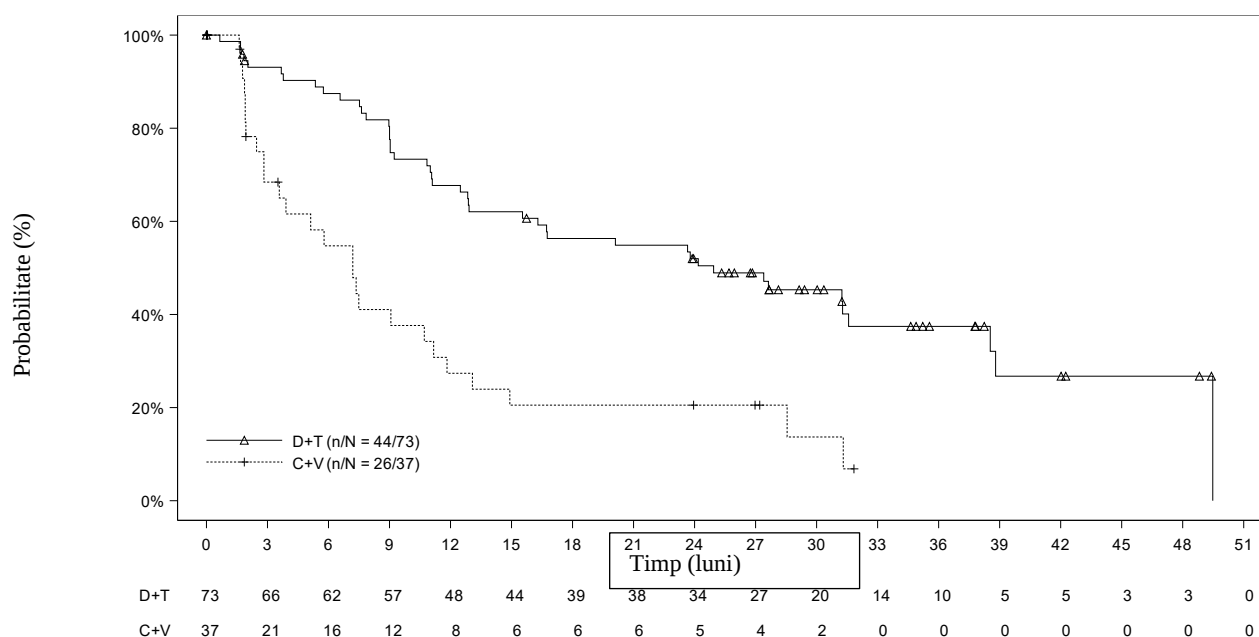
La momentul analizei primare, efectuate după ce toți pacienții au finalizat cel puțin 32 săptămâni de tratament sau au întrerupt tratamentul mai devreme, datele privind supraviețuirea globală (SG) erau încă imature (un deces a fost raportat în brațul carboplatin plus vincristină (C+V)).

Tabelul 6 Răspuns și supraviețuire fără progresia bolii pe baza analizei independente în cadrul studiului pivot G2201 (cohortă LGG, analiză primară)

	Dabrafenib + Trametinib (D+T) N=73	Carboplatin + Vincristină (C+V) N=37
Cel mai bun răspuns general		
Răspuns complet (RC), n (%)	2 (2,7)	1 (2,7)
Răspuns parțial (RP), n (%)	32 (43,8)	3 (8,1)
Boală stabilă (BS), n (%)	30 (41,1)	15 (40,5)
Boală progresivă (BP), n (%)	8 (11,0)	12 (32,4)
Necunoscut, n (%)	1 (1,4)	6 (16,2) ¹
Rata răspunsului general		
RRG (RC+RP), (ÎÎ 95%)	46,6% (34,8 - 58,6%)	10,8% (3,0 – 25,4%)
Risc relativ ² , valoare p	7,19 (2,3 - 22,4), p<0,001	
Diferență privind riscul	35,8% (20,6 – 51,0)	
Supraviețuire fără progresia bolii (SFP)		
Mediană (luni), (ÎÎ 95%)	20,1 (12,8 - NE)	7,4 (3,6 – 11,8)
Risc relativ (ÎÎ 95%), valoare p	0,31 (0,17 - 0,55), p<0,001	
NE=nu s-a putut estima		
¹ 4 pacienți randomizați pentru a li se administra C+V au întrerupt administrarea anterior tratamentului.		
² Riscul relativ (D+T vs C+V) și ÎÎ 95% provin dintr-o regresie logistică, tratamentul fiind singura covariată, și anume posibilitatea observării unui răspuns în brațul D+T comparativ cu posibilitatea observării unui răspuns în brațul C+V. Riscul relativ >1 favorizează D+T.		

La momentul analizei finale (durata mediană a perioadei de urmărire: 39,0 luni), RRG pe baza evaluării independente a fost de 54,8% în brațul de tratament D+T și de 16,2% în brațul C+V cu un risc relativ de 6,26. Analiza a confirmat, de asemenea, îmbunătățirea SFP în comparație cu chimioterapia, pe baza evaluării independente, cu o reducere estimată a riscului de progresie/deces de 64% (raport de risc 0,36). SFP mediană a fost de 24,9 luni în brațul de tratament D+T și de 7,2 luni în brațul de tratament C+V. Nu au fost raportate decese suplimentare în niciunul dintre brațe la momentul analizei finale.

Figura 1 Curbe Kaplan-Meier privind supraviețuirea fără progresia bolii pe baza analizei independente în cadrul studiului pivot G2201 (cohortă LGG, analiză finală)



Gliom de grad mare, pozitiv pentru mutația BRAF, la copii și adolescenți (gradele 3 și 4 conform OMS)

În cohorta cu gliom de grad mare, cu braț unic de tratament, 41 pacienți cu HGG recidivant sau refractar au fost înrolați și tratați cu dabrafenib plus trametinib. pVârsta medie a fost de 13,0 ani, cu 5 pacienți (12,2%) cu vârsta cuprinsă între 12 luni și <6 ani, 10 pacienți (24,4%) cu vârsta cuprinsă între 6 și <12 ani și 26 pacienți (63,4%) cu vârsta cuprinsă între 12 și <18 ani; 56% au fost fete. Gradul histologic la diagnosticul inițial a fost gradul 4 la 20 pacienți (48,8%), gradul 3 la 13 pacienți (31,7%), gradul 2 la 4 pacienți (9,8%), gradul 1 la 3 pacienți (7,3%) și a lipsit la 1 pacient (2,4%). Cele mai frecvente patologii au fost glioblastomul multiform (31,7%), xantastrocitomul anaplastic pleomorfic (14,6%), HGG NOS (9,8%) și xantastrocitomul pleomorfic (9,8%). Intervenția chirurgicală anterioară a fost raportată la 40 pacienți (97,6%), dintre aceștia procedura la ultima intervenție chirurgicală a constat în rezecție la 24 pacienți (58,5%). Chimioterapia antineoplazică anterioară a fost raportată pentru 33 pacienți (80,5%). Radioterapia anterioară a fost raportată pentru 37 pacienți (90,2%). Utilizarea sistemică a corticosteroizilor în timpul tratamentului de studiu a fost raportată la 24 pacienți (58,5%).

La momentul analizei finale (durata mediană a urmăririi: 45,2 luni), RRG pe baza evaluării independente a fost de 56,1% (23/41), (ÎI 95%: 39,7, 71,5): RC la 14 pacienți (34,1%) și RP la 9 pacienți (22,0%). Durata mediană a răspunsului (DR) a fost de 27,4 luni (ÎI 95%: 9,2, NE).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Proprietățile farmacocinetice ale dabrafenib au fost determinate, în cea mai mare parte, la pacienții adulți, folosind forma farmaceutică solidă (capsulă). Farmacocinetica dabrafenibului după administrarea de doză unică sau repetată, ajustată în funcție de greutate, a fost, de asemenea, evaluată la 243 pacienți copii și adolescenți. Analiza farmacocinetică populațională a inclus 61 pacienți cu vârsta cuprinsă între 1 și <6 ani, 77 pacienți cu vârsta cuprinsă între 6 și <12 ani și 105 pacienți cu vârsta cuprinsă între 12 și <18 ani. Clearance-ul a fost comparabil cu clearance-ul la pacienții adulți. Greutatea corporală a fost identificată ca fiind o covariată semnificativă în ceea ce privește clearance-ul dabrafenibului. Vârsta nu a fost o covariată suplimentară semnificativă. Expunerile farmacocinetice la dabrafenib la doza recomandată, ajustată în funcție de greutatea corporală, la pacienții copii și adolescenți s-au situat în intervalul celor observate la adulți.

Absorbție

Dabrafenib sub formă de suspensie obținută din comprimate dispersabile a fost absorbit rapid, cu o perioadă de timp medie pentru a atinge concentrația plasmatică maximă de 1,5 ore post-doză. Biodisponibilitatea orală absolută medie a dabrafenib sub formă de capsule a fost de 94,5%. Se așteaptă ca suspensia să aibă o biodisponibilitate cu 20% mai mică. Pe baza datelor de la pacienții adulți cărora li s-a administrat forma farmaceutică capsulă, o scădere a expunerii a fost observată la administrarea repetată a dozei, probabil cauzată de inducția propriei metabolizări. Raportul ASC Ziua 18/ ASC Ziua 1 privind acumularea medie a fost de 0,73.

Expunerea la dabrafenib ($C_{\max}$ și ASC) a crescut proporțional cu doza între 12 mg și 300 mg după administrarea unei singure doze, dar această creștere a fost mai mică după administrarea zilnică de doze repetate, de două ori pe zi.

În studiul pivot efectuat la copii și adolescenți, mediile geometrice la starea de echilibru (%CV) a $C_{\max}$ și ASC_{tau} au fost de 1330 ng/ml (93,5%) și 4910 ng x oră/ml (54,0%) în cohorta LGG și 1520 ng/ml (65,9%) și 4300 ng x oră/ml (44,7%) în cohorta HGG.

Efectul alimentelor

Nu a fost investigat impactul alimentelor asupra farmacocineticii suspensiei obținute din comprimate dispersabile. Administrarea de dabrafenib (sub formă de capsule) cu alimente a redus biodisponibilitatea ($C_{\max}$ și ASC au scăzut cu 51%, respectiv 31%) și a întârziat absorbția dabrafenib în comparație cu administrarea în condiții de repaus alimentar într-un studiu efectuat la voluntari adulți sănătoși.

Distribuție

Dabrafenib se leagă de proteinele plasmatică umane în proporție de 99,7%. Volumul de distribuție la starea de echilibru după administrarea intravenoasă a unei microdoze la adulți a fost de 46 l.

Metabolizare

Dabrafenib este metabolizat în principal de enzimele CYP2C8 și CYP3A4 și formează hidroxi-dabrafenib, care este apoi oxidat de CYP3A4 și formează carboxi-dabrafenib. Carboxi-dabrafenib poate fi decarboxilat prin intermediul unui proces non-enzimatic și formează desmetil-dabrafenib. Carboxi-dabrafenib se excretă în bilă și urină. Desmetil-dabrafenib se poate forma, de asemenea, în intestin și poate fi reabsorbit. Desmetil-dabrafenib este metabolizat de CYP3A4 în metaboliți oxidativi. Timpul de înjumătățire plasmatică final al hidroxi-dabrafenib este similar cu cel al compusului inițial, cu un timp de înjumătățire plasmatică de 10 ore, în timp ce metaboliții carboxi-dabrafenib și desmetil-dabrafenib au un timp de înjumătățire plasmatică mai lung (21 până la 22 ore). La pacienții copii și adolescenți, raporturile medii ale ASC pentru metabolit și compusul inițial (% CV) după administrarea unei doze repetate sub formă de capsule sau suspensie obținută din comprimate dispersabile au fost de 0,64 (28%), 15,6 (49%) și 0,69 (62%) pentru hidroxi-, carboxi-, respectiv desmetil-dabrafenib. Pe baza expunerii, potenței relative și a proprietăților farmacocinetice, atât hidroxi-dabrafenib cât și desmetil-dabrafenib pot contribui la activitatea clinică a dabrafenib, în timp ce activitatea carboxi-dabrafenib nu pare a fi una semnificativă.

Eliminare

Timpul de înjumătățire plasmatică final al dabrafenib după administrarea intravenoasă a unei singure microdoze la pacienții adulți a fost de 2,6 ore. Timpul de înjumătățire plasmatică final al dabrafenib după administrarea orală a unei singure doze sub formă de comprimat dispersabil a fost de 11,5 ore (CV de 67,7%) în cadrul unui studiu efectuat la voluntari adulți sănătoși. Clearance-ul aparent pentru dabrafenib la pacienții copii și adolescenți (greutate corporală mediană: 38,7 kg) a fost de 11,8 l/oră (CV de 49%).

După o doză administrată oral, principalul mijloc de eliminare a dabrafenib este metabolizarea prin intermediul enzimelor CYP3A4 și CYP2C8. Produșii care au legătură cu dabrafenib au fost excretați în principal în materiile fecale, 71% dintr-o doză administrată oral a fost recuperată în materiile fecale; 23% din doză a fost recuperată în urină doar sub formă de metaboliți.

Interacțiuni medicamentoase

Efectele altor medicamente asupra dabrafenib

Dabrafenib este un substrat al P-glicoproteinei umane (P-gp) și BCRP uman *in vitro*. Cu toate acestea, acești transportori au un impact minim asupra biodisponibilității orale și eliminării dabrafenib, iar riscul de interacțiuni relevante clinic cu inhibitori de P-gp sau BCRP este scăzut. Nici dabrafenib și nici cei 3 metaboliți principali ai săi nu s-au dovedit a fi inhibitori ai P-gp *in vitro*.

Efectele dabrafenib asupra altor medicamente

Deși dabrafenib și metaboliții săi, hidroxi-dabrafenib, carboxi-dabrafenib și desmetil-dabrafenib, au fost inhibitori ai transportorului de anioni organici 1 (OAT1) și OAT3 *in vitro*, și dabrafenib și metabolitul său desmetil s-au dovedit a fi inhibitori ai transportorului de cationi organici 2 (OCT2) *in vitro*, riscul unei interacțiuni între medicamente cu acești transportori este minim în funcție de expunerea clinică a dabrafenib și a metaboliților săi.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență hepatică

O analiză farmacocinetică populațională la pacienți adulți a indicat faptul că un nivel ușor crescut al bilirubinemiei și/sau AST (conform clasificării National Cancer Institute [NCI]) nu influențează în mod semnificativ clearance-ul oral al dabrafenib. În plus, o ușoară insuficiență hepatică definită de bilirubinemie și AST nu a avut un efect semnificativ asupra concentrațiilor plasmatice ale metaboliților dabrafenib. Nu sunt disponibile date pentru pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă. Având în vedere faptul că metabolizarea hepatică și secreția biliară reprezintă principalele căi de eliminare a dabrafenib și a metaboliților acestuia, dabrafenib trebuie administrat cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă (vezi pct. 4.2).

Insuficiență renală

O analiză farmacocinetică populațională la pacienți adulți sugerează faptul că o ușoară insuficiență renală nu afectează clearance-ul oral al dabrafenib. Deși datele cu privire la insuficiența renală moderată sunt limitate, acestea nu indică un efect relevant din punct de vedere clinic. Nu sunt disponibile date pentru pacienții cu insuficiență renală severă (vezi pct. 4.2).

Rasă

O analiză farmacocinetică populațională la pacienți adulți nu a evidențiat diferențe semnificative privind farmacocinetica dabrafenib între pacienții asiatici și caucazieni. Nu sunt disponibile date suficiente care să permită evaluarea efectului pe care alte rase îl pot avea asupra farmacocineticii dabrafenib.

Sex

Pe baza analizelor farmacocinetice populaționale la pacienți adulți și pacienți copii și adolescenți, clearance-ul estimat al dabrafenib a fost ușor mai scăzut la pacienți de sex feminin, însă diferența nu a fost considerată relevantă din punct de vedere clinic.

5.3 Date preclinice de siguranță

Nu au fost efectuate studii privind carcinogenitatea cu dabrafenib. Testele *in vitro* efectuate pe bacterii și culturi de celule de mamifere și un test al micronucleilor realizat *in vivo* la rozătoare au demonstrat că dabrafenib nu este mutagen sau clastogen.

În cadrul studiilor combinate efectuate la șobolan privind fertilitatea la femele și primele faze de dezvoltare embrională și embriofetală s-a observat că numărul corpurilor galbene ovariene a scăzut în cazul femelelor gestante la administrarea a 300 mg/kg/zi (aproximativ de 3 ori expunerea clinică la om pe baza comparațiilor ASC), dar nu s-a înregistrat un efect asupra ciclului estral sau asupra indicilor împerecherii și fertilității. Au fost raportate toxicitate în ceea ce privește dezvoltarea, inclusiv letalitate embrionară, defecte ale septului ventricular și variații ale formei timusului la doze de 300 mg/kg/zi, precum și dezvoltare întârziată a scheletului și greutate corporală redusă a fătului la doze ≥ 20 mg/kg/zi ($\geq 0,5$ ori expunerea clinică la om pe baza ASC).

Nu au fost efectuate studii privind fertilitatea la masculi cu dabrafenib. Cu toate acestea, în cadrul studiilor cu doze repetate au fost raportate degenerare/hipoplazie testiculară la șobolan și câine ($\geq 0,2$ ori expunerea clinică la om pe baza ASC). Modificările testiculare la șobolan și câine erau încă prezente după o perioadă de recuperare de 4 săptămâni (vezi pct. 4.6).

Efecte cardiovasculare, inclusiv degenerare/necroză și/sau hemoragie la nivelul arterelor coronariene, hipertrofie/hemoragie la nivelul valvelor atrioventriculare cardiace și proliferare fibrovasculară atrială au fost observate la câine (≥ 2 ori expunerea clinică la om pe baza ASC). La șoarece, a fost observată în diferite țesuturi inflamație focală arterială/perivasculară, iar la șobolan au fost raportate cu incidență crescută degenerarea arterelor hepatice și degenerarea spontană a cardiomiocitelor, însoțită de inflamație (cardiomiopatie spontană) ($\geq 0,5$ ori și 0,6 ori expunerea clinică la om pentru șobolan și, respectiv, șoarece). La șoarece au mai fost observate efecte hepatice, inclusiv necroză și inflamație hepatocelulară ($\geq 0,6$ ori expunerea clinică la om). Inflamația bronhoalveolară pulmonară a fost observată la mai mulți câini la doze ≥ 20 mg/kg/zi (≥ 9 ori expunerea clinică la om pe baza ASC) și a fost însoțită de respirație superficială și/sau dificilă.

Au fost observate efecte hematologice reversibile la câinii și șobolanii cărora li s-a administrat dabrafenib. Studii desfășurate pe o perioadă de până la 13 săptămâni au indicat o scădere a numărului de reticulocite și a masei globulelor roșii la câine și șobolan (≥ 10 , respectiv 1,4 ori expunerea clinică la om).

Studiile privind toxicitatea efectuate la șobolani tineri au indicat efecte asupra creșterii (lungime redusă a osului lung), toxicitate renală (depuneri tubulare, o incidență crescută a chisturilor corticale și a bazofiliei tubulare și creșteri reversibile ale uremiei și/sau creatininemiei) și toxicitate testiculară (degenerare sau dilatare tubulară) ($\geq 0,2$ ori expunerea clinică la om pe baza ASC).

Un test 3T3 de absorbție a roșului neutru (*Neutral Red Uptake* - NRU) realizat *in vitro* asupra celulelor fibroblaste la șoarece și *in vivo* la doze ≥ 100 mg/kg (>44 ori expunerea clinică la om pe baza C_{max}) într-un studiu privind fototoxicitatea la administrarea pe cale orală la șoarecele fără păr a demonstrat că dabrafenib este fototoxic.

Asocierea cu trametinib

Într-un studiu efectuat la câine în care dabrafenib și trametinib au fost administrate în asociere timp de 4 săptămâni, au fost observate semne de toxicitate gastro-intestinală și număr redus de celule limfoide la nivelul timusului, la expuneri mai mici decât la câinii la care s-a administrat trametinib în monoterapie. Altfel, au fost observate toxicități similare celor din studiile comparabile cu administrare în monoterapie.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Manitol (E 421)

Celuloză microcristalină (E 460)

Crospovidonă (E 1202)

Hipromeloză (E 464)

Acesulfam de potasiu (E 950)

Stearat de magneziu (E 470b)

Aromă artificială de fructe de pădure (maltodextrină, propilenglicol [E 1520], arome artificiale, trietil citrat [E 1505], alcool benzilic [E 1519])

Dioxid de siliciu coloidal anhidru (E 551)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

Comprimat dispersabil

2 ani.

Suspensie obținută din comprimate dispersabile

A se utiliza în maximum 30 minute de la preparare.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din polietilenă de înaltă densitate (PEÎD), albă, opacă, prevăzut cu capac din polipropilenă, cu filet și sistem de închidere securizat pentru copii și material desicant cu gel de siliciu.

Fiecare flacon conține 210 comprimate dispersabile și două recipiente a 2 g cu material desicant. Pacienții trebuie instruiți să păstreze recipientele cu material desicant în flacon și să nu le înghită.

Ambalaje care conțin:

- 1 flacon (210 comprimate dispersabile) și 2 măsuri dozatoare.
- 2 flacoane (420 comprimate dispersabile) și 2 măsuri dozatoare.

Fiecare măsură dozatoare are un volum de 30 ml, cu gradații de 5 ml.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Pregătirea suspensiei din comprimatul dispersabil

- Doza prescrisă de Finlee comprimate dispersabile trebuie pusă în măsura dozatoare care conține aproximativ 5 ml sau 10 ml de apă plată potabilă.
- Cantitatea de apă plată potabilă depinde de numărul prescris de comprimate dispersabile. Pentru o doză de 1 până la 4 comprimate dispersabile, se utilizează aproximativ 5 ml de apă; pentru o doză de 5-15 comprimate dispersabile, se utilizează aproximativ 10 ml de apă.
- Poate dura 3 minute (sau mai mult) pentru a dispersa complet comprimatele.
- Conținutul trebuie amestecat ușor cu coada unei lingurițe din inox și apoi administrat imediat.
- Se administrează suspensia în decurs de cel mult 30 minute de la preparare (după ce comprimatele s-au dispersat complet). Dacă au trecut mai mult de 30 minute, nu se va utiliza suspensia.
- După administrarea suspensiei preparate, vor exista reziduuri de comprimate în interiorul măsurii dozatoare. Reziduurile pot fi dificil de observat. Se adaugă aproximativ 5 ml de apă plată potabilă în măsura dozatoare goală și se amestecă suspensia cu coada linguriței din inox pentru a resuspenda orice particule rămase. Trebuie administrat întregul conținut al măsurii dozatoare.

Administrarea cu ajutorul unui tub sau al unei seringi pentru administrare orală

- Odată ce suspensia este pregătită, se extrage toată suspensia din măsura dozatoare într-o seringă compatibilă cu un tub de alimentare sau pentru administrarea orală.
- Dacă se administrează printr-un tub de alimentare, se spală tubul cu apă plată potabilă înainte de administrare și se dispensează suspensia prin tubul de alimentare conform instrucțiunilor producătorului, spălându-se tubul de alimentare cu apă plată potabilă după administrare.
- Dacă se administrează cu ajutorul unei seringi pentru administrare orală, se introduce capătul seringii pentru administrare orală în interiorul gurii, cu vârful atingând interiorul oricărui obraz. Se împinge încet pistonul până la capăt pentru a administra doza completă.

Un set complet și ilustrat de instrucțiuni de utilizare este furnizat la sfârșitul prospectului „Instrucțiuni de utilizare”.

Eliminare

Măsura dozatoare poate fi utilizată timp de până la 4 luni după prima utilizare. După 4 luni, măsura dozatoare poate fi aruncată în deșeurile menajere.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/23/1767/001-002

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

15 noiembrie 2023

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANȚII RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE
PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI
EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANȚII RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricanților responsabili pentru eliberarea seriei

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

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova ulica 57
1000, Ljubljana
Slovenia

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Germany

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

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nürnberg
Germany

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE EXTERIOARĂ****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Finlee 10 mg comprimate dispersabile
dabrafenib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat dispersabil conține mesilat de dabrafenib, echivalent cu dabrafenib 10 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține alcool benzilic. **Vezi prospectul pentru informații suplimentare.**

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat dispersabil

1 flacon cu 210 comprimate dispersabile + 2 măsuri dozatoare
420 (2 flacoane a câte 210) comprimate dispersabile + 2 măsuri dozatoare

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală
Se vor dispersa comprimatele în apă înainte de a fi înghițite.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Conține desicant, a nu se îndepărta sau ingera.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP
A se utiliza în decurs de 30 minute de la preparare.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/23/1767/001	1 flacon cu 210 comprimate dispersabile + 2 măsuri dozatoare
EU/1/23/1767/002	420 (2 flacoane a câte 210) comprimate dispersabile + 2 măsuri dozatoare

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Finlee 10 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**ETICHETA FLACONULUI****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Finlee 10 mg comprimate dispersabile
dabrafenib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat dispersabil conține mesilat de dabrafenib, echivalent cu dabrafenib 10 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține alcool benzilic. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimate dispersabile

210 comprimate dispersabile

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală
Se vor dispersa comprimatele în apă înainte de a fi înghițite.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP
A se utiliza în decurs de 30 minute de la preparare.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Novartis Europharm Limited

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/23/1767/001

1 flacon cu 210 comprimate dispersabile + 2 măsuri dozatoare

EU/1/23/1767/002

420 (2 flacoane a câte 210) comprimate dispersabile + 2 măsuri dozatoare

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Finlee 10 mg comprimate dispersabile dabrafenib

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte ca copilul dumneavoastră să înceapă să utilizeze acest medicament deoarece conține informații importante.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru copilul dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca ale copilului dumneavoastră.
- Dacă copilul dumneavoastră manifestă orice reacții adverse, adresați-vă medicului, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.
- Informațiile din acest prospect sunt pentru dumneavoastră și copilul dumneavoastră – dar în prospect se va menționa numai „copilul dumneavoastră”.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Finlee și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să administrați Finlee
3. Cum să administrați Finlee
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Finlee
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Finlee și pentru ce se utilizează

Finlee este un medicament care conține substanța activă dabrafenib.

Acesta este utilizat în asociere cu un alt medicament (trametinib soluție orală) la copii cu vârsta de 1 an și peste această vârstă pentru tratarea unei forme specifice a unei tumori la nivelul creierului numită gliom.

Finlee poate fi utilizat la pacienți cu:

- Gliom de grad mic
- Gliom de grad mare, atunci când pacientului i s-a administrat anterior minimum un tratament constând în radioterapie și/sau chimioterapie.

Finlee este utilizat pentru a trata pacienții a căror tumoră la nivelul creierului are o mutație specifică (modificare) în așa-numita genă BRAF. Această mutație determină organismul să producă proteine defecte care, la rândul lor, pot provoca dezvoltarea tumorii. Medicul va testa această mutație înainte de începerea tratamentului.

În asociere cu trametinib, Finlee țintește aceste proteine defecte și încetinește sau oprește dezvoltarea tumorii. **Citiți și prospectul pentru trametinib soluție orală.**

2. Ce trebuie să știți înainte să administrați Finlee

Nu administrați Finlee

- **dacă copilul dumneavoastră este alergic** la dabrafenib sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Atenționări și precauții

Înainte să administrați Finlee, adresați-vă medicului. Acesta trebuie să știe dacă copilul dumneavoastră:

- are **probleme cu ochii**, inclusiv un blocaj al venei care drenează ochiul (ocluzie a venei retiniene) sau umflare la nivelul ochiului care poate fi cauzată de scurgerea de lichid de la nivelul ochiului (corioretinopatie).
- are **probleme cu inima**, cum ar fi insuficiență cardiacă sau probleme cu modul în care îi bate inima.
- are sau a avut orice **probleme cu rinichii**.
- are sau a avut **probleme cu ficatul**.
- are sau a avut vreodată orice **probleme cu plămânii sau cu respirația**, inclusiv dificultate la respirație, deseori însoțită de tuse seacă, scurtare a respirației și oboseală.
- are sau a avut orice **probleme gastro-intestinale**, cum ar fi diverticulita (pungi inflamate la nivelul colonului) sau metastaze la nivelul tractului gastro-intestinal.

Înainte de momentul în care copilul dumneavoastră începe să ia Finlee, în timpul tratamentului și după acesta, medicul va face verificări, pentru a se evita apariția complicațiilor.

Examinarea pielii

Finlee poate provoca cancer de piele. De obicei, aceste modificări la nivelul pielii rămân locale și pot fi îndepărtate chirurgical și tratamentul cu Finlee poate fi continuat fără întrerupere. Medicul va verifica pielea copilului dumneavoastră înaintea tratamentului și la intervale regulate în timpul tratamentului.

Verificați pielea copilului dumneavoastră lunar în timpul tratamentului și timp de 6 luni de la momentul la care nu i se mai administrează medicamentul. **Adresați-vă medicului** cât mai repede posibil dacă observați orice modificări la nivelul pielii copilului dumneavoastră, cum sunt o verucă nou apărută, o ulcerăție la nivelul pielii sau o umflătură roșie care sângerează sau nu se vindecă sau o schimbare a mărimii sau a culorii unei alunițe.

Sindrom de liză tumorală

Dacă copilul dumneavoastră prezintă următoarele simptome, **spuneți imediat medicului dumneavoastră**, deoarece aceasta poate fi o afecțiune care poate pune viața în pericol: greață, dificultăți în respirație, bătăi neregulate ale inimii, crampe musculare, convulsii, urină cu aspect tulbure, scăderea cantității de urină eliminată și oboseală. Aceste simptome se datorează complicațiilor metabolice multiple, care pot apărea în timpul tratamentului pentru cancer, fiind cauzate de producții de descompunere ai celulelor canceroase aflate în moarte celulară (sindromul de liză tumorală sau SLT) și pot duce la modificări ale funcției renale (vezi și pct. 4).

Copii cu vârsta sub 1 an

Nu se cunosc efectele Finlee la copii cu vârsta sub 1 an. Prin urmare, Finlee nu este recomandat la această categorie de vârstă.

Pacienți cu vârsta peste 18 ani

Informațiile privind tratarea pacienților cu vârsta peste 18 ani cu gliom sunt limitate, prin urmare, continuarea tratamentului la vârsta adultă trebuie evaluată de către medic.

Finlee împreună cu alte medicamente

Înainte de începerea tratamentului, spuneți medicului, farmacistului sau asistentei medicale dacă copilul dumneavoastră ia, a luat recent sau s-ar putea să ia orice alte medicamente, inclusiv medicamente obținute fără rețetă medicală.

Anumite medicamente pot afecta mecanismul de acțiune al Finlee sau pot crește probabilitatea în care copilul dumneavoastră prezintă reacții adverse. De asemenea, Finlee poate afecta mecanismul de acțiune al altor medicamente. Printre acestea se numără:

- medicamente utilizate pentru concepție (contraceptive) care conțin hormoni, cum ar fi comprimate contraceptive, injecții sau plasturi
- medicamente utilizate pentru a subția sângele, precum warfarină și acenocumarol
- medicamente utilizate în tratamentul afecțiunilor inimii, precum digoxină
- medicamente utilizate pentru tratarea infecțiilor fungice, precum itraconazol, voriconazol și posaconazol
- medicamente utilizate pentru tratarea bolii Cushing, precum ketoconazol
- unele medicamente cunoscute sub denumirea de blocante ale canalelor de calciu, utilizate pentru tratarea tensiunii arteriale mari, cum ar fi diltiazem, felodipină, nicardipină, nifedipină sau verapamil
- medicamente utilizate pentru tratarea cancerului, precum cabazitaxel
- unele medicamente utilizate pentru a reduce grăsimile (lipidele) din sânge, cum ar fi gemfibrozil
- unele medicamente utilizate pentru tratarea unor afecțiuni psihice, cum ar fi haloperidol
- unele medicamente cunoscute sub denumirea de antibiotice, cum ar fi claritromicină, doxiciclină și telitromicină
- unele medicamente utilizate pentru a trata tuberculoza (TBC), cum este rifampicină
- unele medicamente utilizate pentru a reduce nivelul de colesterol, cum ar fi atorvastatină și simvastatină
- unele medicamente cunoscute sub denumirea de imunosupresoare, cum ar fi ciclosporină, tacrolimus și sirolimus
- unele medicamente cunoscute sub denumirea de anti-inflamatoare, cum ar fi dexametazonă și metilprednisolon
- unele medicamente utilizate pentru tratarea HIV, cum ar fi ritonavir, amprenavir, indinavir, darunavir, delavirdină, efavirenz, fosamprenavir, lopinavir, nelfinavir, tipranavir, saquinavir și atazanavir
- unele medicamente utilizate pentru a vă ajuta să dormiți, cum ar fi diazepam, midazolam, zolpidem
- unele analgezice, cum ar fi fentanil și metadonă
- medicamente pentru tratarea convulsiilor (epilepsie), cum ar fi fenitoină, fenobarbital, primidonă, acid valproic sau carbamazepină
- medicamente cunoscute sub denumirea de antidepresive, cum ar fi nefazodonă și planta medicinală sunătoare (*Hypericum perforatum*)

Dacă copilul dumneavoastră ia oricare dintre aceste medicamente (sau dacă nu sunteți sigur), **vă rugăm să discutați cu medicul, farmacistul sau asistenta medicală.** Medicul poate decide să ajusteze doza.

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Sarcina

- Dacă fiica dumneavoastră este gravidă sau dacă credeți că aceasta ar putea fi gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament. Finlee poate afecta negativ fătul.
- Dacă fiica dumneavoastră rămâne gravidă în timpul tratamentului cu acest medicament, adresați-vă imediat medicului.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă componentele Finlee trec în laptele matern. În cazul în care fata dumneavoastră alăptează sau intenționează să alăpteze, adresați-vă medicului. Dumneavoastră și fata dumneavoastră veți decide împreună cu medicul dacă este mai bine să ia Finlee sau să alăpteze.

Fertilitatea

Numărul spermatozoizilor la bărbații care iau Finlee poate fi diminuat în timpul tratamentului și este posibil ca acesta să nu mai revină la valorile normale după oprirea tratamentului cu acest Finlee.

Administrarea Finlee împreună cu trametinib soluție orală: trametinib poate afecta fertilitatea, atât la bărbați, cât și la femei.

Înainte de a iniția tratamentul cu Finlee, discutați cu medicul în legătură cu opțiunile pe care le aveți de a spori șansele copilului dumneavoastră de a avea copii în viitor.

Contracepție

- Dacă fiica dumneavoastră rămâne gravidă, trebuie să utilizeze o metodă corespunzătoare de prevenire a sarcinii (contracepție) în timpul tratamentului cu Finlee în asociere cu trametinib soluție orală și timp de minimum 16 săptămâni după ultima doză de Finlee utilizată în asociere cu trametinib.
- Utilizarea Finlee în asociere cu trametinib soluție orală poate reduce, de asemenea, eficacitatea anticoncepționalelor care conțin hormoni (cum ar fi comprimatele contraceptive, injecțiile sau plasturii). Trebuie să se utilizeze o altă metodă de contracepție eficace pentru a se evita sarcina în timp ce se utilizează această asociere de medicamente. Adresați-vă medicului sau asistentei medicale pentru recomandări.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Finlee poate genera reacții adverse care pot afecta capacitatea copilului dumneavoastră de a conduce vehicule, de a merge pe bicicletă/scooter, de a folosi utilaje sau de a lua parte la alte activități care necesită o stare alertă. Copilul dumneavoastră trebuie să evite astfel de activități dacă are tulburări de vedere, dacă se simte obosit sau slăbit sau dacă are un nivel scăzut de energie.

O descriere a acestor reacții adverse este disponibilă la punctul 4. Citiți toate informațiile din acest prospect pentru recomandări.

Dacă aveți îndoieli, discutați cu medicul, farmacistul sau asistenta medicală. Boala, simptomele și tratamentul copilului dumneavoastră pot afecta și capacitatea de a lua parte la astfel de activități.

Finlee conține potasiu

Acest medicament conține potasiu mai puțin de 1 mmol (39 mg) per doză zilnică maximă, adică practic „nu conține potasiu”.

Finlee conține alcool benzilic

Acest medicament conține <0,00078 mg alcool benzilic per fiecare comprimat dispersabil.

Alcoolul benzilic poate determina reacții alergice.

Adresați-vă medicului sau farmacistului dacă fiica dumneavoastră este gravidă sau alăptează. Acest lucru este necesar deoarece în corpul copilului dumneavoastră se pot acumula cantități mari de alcool benzilic care pot determina reacții adverse (acidoză metabolică).

Adresați-vă medicului sau farmacistului dacă copilul dumneavoastră are afecțiuni ale ficatului sau rinichilor. Acest lucru este necesar deoarece în corpul copilului dumneavoastră se pot acumula cantități mari de alcool benzilic care pot determina reacții adverse (acidoză metabolică).

3. Cum să administrați Finlee

Administrați întotdeauna acest medicament copilului dumneavoastră exact așa cum v-a spus medicul, farmacistul sau asistenta medicală. Discutați cu medicul, farmacistul sau asistenta medicală dacă nu sunteți sigur.

Cât să administrați

Medicul va decide doza corectă de Finlee în funcție de greutatea corporală a copilului dumneavoastră.

Dacă copilul dumneavoastră prezintă reacții adverse, medicul poate decide să îi micșoreze doza.

Cum să administrați

Vă rugăm să citiți Instrucțiunile de utilizare de la sfârșitul acestui prospect pentru detalii privind modul de preparare și administrare a soluției obținute din comprimatele dispersabile.

- Administrați **Finlee de două ori pe zi**. Administrarea Finlee la aceeași oră în fiecare zi vă va ajuta să vă amintiți când să administrați medicamentul. Administrați fiecare doză de Finlee la interval de aproximativ 12 ore. Trametinib soluție orală se administrează numai o dată pe zi. Administrați trametinib soluție orală **fie** cu doza de Finlee de dimineață, **fie** cu doza de Finlee de seară.
- Administrați Finlee pe stomacul gol, cu cel puțin o oră înainte sau la două ore după masă, ceea ce înseamnă că:
 - după ce a luat Finlee, copilul dumneavoastră trebuie să aștepte **cel puțin 1 oră** înainte de masă.
 - copilul dumneavoastră trebuie să aștepte **cel puțin 2 ore** după masă înainte de a lua Finlee.
 - dacă este necesar, laptele matern și/sau formula pentru bebeluși pot fi administrate la cerere.

Dacă administrați mai mult Finlee decât trebuie

Dacă administrați prea mult Finlee, **contactați imediat medicul, farmacistul sau asistenta medicală pentru recomandări**. Dacă este posibil, arătați-le ambalajul Finlee și prospectul medicamentului.

Dacă uitați să administrați Finlee

Dacă uitați o doză și au trecut mai puțin de 6 ore de la momentul la care trebuia să o administrați, administrați doza imediat ce vă amintiți.

Dacă au trecut 6 ore sau mai mult de la momentul la care trebuia să administrați doza, treceți peste doza uitată. Administrați următoarea doză la ora obișnuită și continuați apoi să administrați Finlee la orele stabilite.

Nu administrați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă copilul dumneavoastră varsă după administrarea Finlee

Dacă copilul dumneavoastră varsă după administrarea Finlee, nu administrați o altă doză până la momentul administrării dozei următoare.

Dacă încetați să administrați Finlee

Administrați Finlee atât timp cât vă este prescris de medic. Nu încetați să administrați medicamentul decât în cazul în care medicul vă recomandă acest lucru.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Nu mai administrați acest medicament și solicitați asistență medicală de urgență dacă copilul dumneavoastră prezintă oricare dintre următoarele simptome:

- tuse cu sânge, sânge în urină, vărsături cu sânge sau care arată ca „zațul de cafea”, scaune negre sau roșii cu aspect de smoală. Acestea pot fi semne ale sângerării.
- febră (temperatură 38°C sau mai mare).
- dureri la nivelul pieptului sau scurtare a respirației, uneori cu febră sau tuse. Acestea pot fi semne de pneumonită sau plămâni inflamați (boală pulmonară interstițială).
- vedere încețoșată, pierdere a vederii sau alte modificări ale vederii. Acestea pot fi semne de desprindere a retinei.
- Înroșire a ochilor, dureri la nivelul ochilor, sensibilitate crescută la lumină. Acestea pot fi semne de uveită.
- dureri musculare inexplicabile, crampe musculare sau slăbiciune musculară, urină de culoare închisă. Acestea pot fi semne de rabdomioliză.
- dureri abdominale puternice. Acesta poate fi un semn de pancreatită.
- febră, ganglioni limfatici umflați, însoțite în același timp de vânătăi sau erupții pe piele. Acestea pot fi semne ale unei afecțiuni în care sistemul imunitar produce prea multe celule de combatere a infecțiilor, care pot provoca diverse simptome (limfohistiocitoză hemofagocitară).
- greață, dificultăți în respirație, bătăi neregulate ale inimii, crampe musculare, convulsii, urină cu aspect tulbure, scăderea cantității de urină eliminată și oboseală. Acestea pot fi semne ale unei afecțiuni care rezultă din descompunerea rapidă a celulelor canceroase, care la unele persoane poate fi letală (sindrom de liză tumorală sau SLT).
- pete roșiatice pe trunchi, circulare sau în formă de țintă, cu sau fără vezicule centrale, descumare a pielii, ulcerații la nivelul gurii, gâtului, nasului, organelor genitale și ochilor. Acestea pot fi semne de erupții pe piele grave, care pot pune viața în pericol și pot fi precedate de febră și simptome asemănătoare gripei (sindrom Stevens-Johnson), erupții generalizate pe piele, febră și ganglioni limfatici măriți (DRESS).

Alte reacții adverse posibile

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- Dureri de cap
- Amețeli
- Tuse
- Diaree, greață (senzație de rău), vărsături (stare de rău), constipație, dureri de stomac
- Probleme pe piele, cum sunt erupții similare acneei, piele uscată sau mâncărimi pe piele, înroșire a pielii
- Excrescențe asemănătoare negilor (papiloame pe piele)
- Infecție a patului unghial
- Durere la nivelul brațelor, labelor picioarelor sau articulațiilor
- Lipsă de energie sau senzație de slăbiciune sau oboseală
- Creștere în greutate
- Infecții ale tractului respirator superior, cu simptome cum ar fi durere în gât și nas înfundat (rinofaringită)
- Creștere a valorilor enzimelor hepatice, observate în analizele de sânge
- Scădere a numărului de celule albe din sânge (neutropenie, leucopenie)
- Scădere a numărului de celule roșii din sânge (anemie)

Frecvente (*pot afecta până la 1 din 10 persoane*)

- Urinare frecventă, cu durere sau senzație de arsură (infecție a tractului urinar)
- Efecte la nivelul pielii, inclusiv infecții ale pielii (celulită), inflamare a foliculilor de păr din piele, piele inflamată, descumată (dermatită exfoliativă generalizată), îngroșare a stratului exterior al pielii (hiperkeratoză)
- Scădere a poftei de mâncare
- Tensiune arterială mică (hipotensiune arterială)
- Tensiune arterială mare (hipertensiune arterială)
- Scurtare a respirației
- Durere la nivelul gurii sau ulceratii la nivelul gurii, inflamație a mucoasei bucale
- Inflamație a stratului gras de sub piele (paniculită)
- Cădere neobișnuită sau subțiere a părului
- Mâini și labe ale picioarelor roșii, dureroase (sindromul mână-picior)
- Spasme musculare
- Frisoane
- Reacție alergică (hipersensibilitate)
- Deshidratare
- Probleme de vedere, inclusiv vedere încețoșată
- Bătăi lente ale inimii (bradicardie)
- Oboseală, disconfort la nivelul pieptului, confuzie, palpitații (fracție de ejecție scăzută)
- Umflare a țesuturilor (edem)
- Dureri musculare (mialgie)
- Oboseală, frisoane, durere în gât, articulații sau dureri musculare (boală asemănătoare gripei)
- Rezultate anormale ale testelor creatin fosfokinazei, o enzimă care se găsește, în principal, în inimă, creier și mușchii scheletici
- Creștere a nivelului de zahăr din sânge
- Niveluri scăzute de sodiu sau fosfat în sânge
- Număr scăzut al trombocitelor (celule care ajută la coagularea sângelui)
- Sensibilitate crescută a pielii la soare

Mai puțin frecvente (*pot afecta până la 1 din 100 persoane*)

- Bătăi neregulate ale inimii (bloc atrioventricular)
- Inflamație a intestinelor (colită)
- Fisuri la nivelul pielii
- Transpirații nocturne
- Transpirație excesivă
- Pete în relief pe piele sau ulceratii, dureroase, roșiatice până la purpuriu închis, care apar în special pe brațe, picioare, față și gât, însoțite de febră (semne de dermatoză neutrofilică febrilă acută)

Pe lângă reacțiile adverse descrise mai sus, următoarele reacții adverse au fost raportate până în prezent doar la pacienții adulți, dar pot apărea și la copii:

- probleme la nivelul nervilor care pot produce durere, pierdere a sensibilității sau furnicături la nivelul mâinilor și picioarelor și/sau slăbiciune musculară (neuropatie periferică)
- gură uscată
- insuficiență renală
- tumoră benignă la nivelul pielii (acrocordon)
- boala inflamatorie care afectează, în principal, pielea, plămânii, ochii și ganglionii limfatici (sarcoidoză)
- inflamație a rinichilor
- o gaură (perforație) la nivelul stomacului sau intestinelor
- inflamație a mușchiului inimii, care poate duce la senzație de lipsă de aer, febră, palpitații și dureri în piept

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă copilul dumneavoastră manifestă orice reacții adverse, adresați-vă medicului, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Finlee

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe eticheta flaconului și pe cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Administrați soluția la un interval de maximum 30 minute de la dizolvarea comprimatelor.

Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Finlee

- Substanța activă este dabrafenib. Fiecare comprimat dispersabil conține mesilat de dabrafenib, echivalent cu dabrafenib 10 mg.
- Celelalte componente sunt: manitol (E 421), celuloză microcristalină (E 460), crospovidonă (E 1202), hipromeloză (E 464), acesulfam de potasiu (E 950) (vezi pct. 2), stearat de magneziu (E 470b), aromă artificială de fructe de pădure (maltodextrină, propilenglicol [E 1520], arome artificiale, trietil citrat [E 1505], alcool benzilic [E 1519] [vezi pct. 2]) și siliciu coloidal anhidru (E 551).

Cum arată Finlee și conținutul ambalajului

Finlee 10 mg comprimate dispersabile sunt comprimate albe până la ușor gălbui, rotunde, cu diametrul de 6 mm, marcate cu „D” pe o față și cu „NVR” pe cealaltă față.

Flacoanele sunt din plastic alb, cu sistem de închidere din plastic, cu filet.

De asemenea, flacoanele includ un desicant cu gel de siliciu, în recipiente mici, cilindrice. Desicantul trebuie păstrat în flacon și nu trebuie ingerat.

Finlee 10 mg comprimate dispersabile sunt disponibile în ambalaje care conțin 1 sau 2 flacoane (210 sau 420 comprimate dispersabile) și 2 măsuri dozatoare.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova ulica 57
1000, Ljubljana
Slovenia

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Germany

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

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nürnberg
Germany

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

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

Sverige

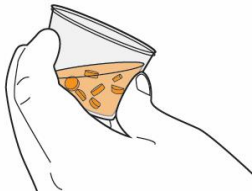
Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

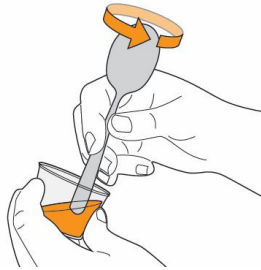
Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>.

INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

SECȚIUNEA A ADMINISTRARE CU AJUTORUL UNEI MĂSURI DOZATOARE	
Trebuie să dizolvați comprimatele în apă înainte de a administra Finlee. Urmăți instrucțiunile de mai jos pentru a amesteca comprimatele în apă. Dacă soluția Finlee ajunge pe pielea dumneavoastră, spălați zona cu apă și săpun. Dacă soluția Finlee ajunge în ochi, clătiți ochii bine cu apă rece. În cazul vărsării, urmați informațiile din secțiunea „CURĂȚAREA SOLUȚIEI VĂRSATE”.	
1	
Spălați-vă și uscați-vă mâinile înainte de administrarea Finlee.	
2	
Adăugați apă plată în măsura dozatoare: ○ Aproximativ 5 ml pentru 1 până la 4 comprimate ○ Aproximativ 10 ml pentru 5 până la 15 comprimate	
3	
Scoateți capacul cu sistem de închidere securizat pentru copii, împingând capacul în jos și răsucindu-l în sensul invers acelor de ceas.	
4	
Contorizați numărul prescris de comprimate în mâna dumneavoastră și puneți-le în măsura dozatoare. Flaconul conține 2 recipiente din plastic cu material desicant cu gel de siliciu pentru a menține comprimatele dispersabile uscate. Puneți recipientele înapoi pe flacon în cazul în care cad. Nu aruncați recipientele. Închideți flaconul cu capacul. Păstrați flaconul închis în cutie, fără a îl lăsa la vederea și îndemâna copiilor.	

5 Înclinați ușor măsura dozatoare și amestecați ușor cu coada unei lingurițe din oțel inoxidabil, până când comprimatele sunt dizolvate complet (acest lucru poate dura 3 minute sau mai mult). Soluția va fi alb lăptoasă când este gata. Administrați soluția în decurs de cel mult 30 minute după dizolvarea comprimatelor.	
6 Asigurați-vă că copilul dumneavoastră bea toată soluția din măsură dozatoare.	
7 Adăugați aproximativ 5 ml de apă plată potabilă în măsura dozatoare goală și amestecați cu coada unei lingurițe din oțel inoxidabil (vor exista reziduuri de comprimat în interiorul măsurii dozatoare, care pot fi greu de văzut).	
8 Asigurați-vă că copilul dumneavoastră bea toată soluția din măsură dozatoare.	
9 Dacă sunt prescrise 5 până la 15 comprimate: repetați Pașii 7 până la 8.	
10 Pentru instrucțiuni privind curățarea, vezi „SECȚIUNEA C”.	

SECȚIUNEA B ADMINISTRAREA CU AJUTORUL UNEI SERINGI PENTRU ADMINISTRARE ORALĂ SAU AL UNUI TUB DE ALIMENTARE

Dimensiunea minimă a tubului de alimentare:

Doza dumneavoastră	Dimensiunea minimă
1 până la 3 comprimate	Calibrul 10 French
4 până la 15 comprimate	Calibrul 12 French

1

Urmați pașii 1-5 de la pct. A pentru a dizolva comprimatele, apoi treceți la pasul 2 din această secțiune.

2

Extrageți toată soluția din măsura dozatoare într-o seringă compatibilă cu tubul de alimentare sau cu administrarea orală.

3a

Administrare cu seringă pentru administrare orală: introduceți capătul seringii orale în interiorul gurii, cu vârful atingând interiorul oricărui dintre obraji.

Împingeți încet pistonul până la capăt pentru a administra doza completă.

ATENȚIONARE: Administrarea Finlee direct în gât sau împingerea prea rapidă a pistonului poate duce la sufocare.



3b

Administrare prin tub de alimentare: Distribuți soluția în tubul de alimentare conform instrucțiunilor producătorului tubului de alimentare.

4

Adăugați aproximativ 5 ml de apă plată potabilă în măsura dozatoare goală și amestecați cu coada linguriței din oțel inoxidabil pentru a desprinde reziduurile (vor exista reziduuri de comprimat în interiorul măsurii dozatoare, care pot fi greu de văzut).

5	Extrageți toată soluția din măsura dozatoare într-o seringă compatibilă cu tubul de alimentare sau cu administrarea orală.
6	Distribuiți soluția în tubul de alimentare sau înspre interiorul obrazului.
7	Repetăți Pașii 4 până la 6 de 3 ori în total pentru a administra doza completă.
8	Pentru instrucțiuni privind curățarea, vezi „SECȚIUNEA C”.

SECȚIUNEA C CURĂȚARE

Măsură dozatoare

- Clătiți măsura dozatoare cu apă imediat după administrare. Nu utilizați apă fierbinte pentru că măsura dozatoare s-ar putea deforma.
- Scuturați excesul de apă, apoi ștergeți cu prosoape de hârtie curate.
- Țineți întotdeauna măsura dozatoare departe de alte articole de bucătărie, pentru a evita contaminarea.
- Dacă ambele măsuri dozatoare se murdăresc și nu pot fi curățate numai cu apă, contactați farmacistul pentru a obține o nouă măsură dozatoare.

Linguriță

- Spălați manual lingurița cu apă caldă și săpun sau într-o mașină de spălat vase.

Seringă pentru administrare orală

Dacă este utilizată, curățați seringă pentru administrare orală după cum urmează:

1. Umpleți un pahar cu apă caldă și săpun.
2. Puneți seringă pentru administrare orală în paharul cu apă caldă și săpun.
3. Trageți apă în seringă pentru administrare orală și goliți de 4 până la 5 ori.
4. Separați pistonul de corpul seringii.
5. Clătiți paharul, pistonul și corpul seringii sub apă caldă de la robinet.
6. Lăsați pistonul și corpul seringii pe o suprafață uscată, astfel încât să se usuce înainte de următoarea utilizare.

Puteți folosi măsură dozatoare timp de până la 4 luni după prima utilizare. După 4 luni, aruncați măsura dozatoare în deșeurile menajere.

CURĂȚAREA SOLUȚIEI VĂRSATE

Urmați acești pași dacă vărsați soluție Finlee:

1. Puneți-vă mănuși de plastic.
2. Absorbiți complet soluția folosind un material absorbant, cum ar fi prosoape de hârtie îmbibate cu un amestec de apă și dezinfectant de uz casnic.
3. Repetați de cel puțin trei ori curățarea cu material absorbant îmbibat proaspăt, până când zona este curată.
4. Uscați zona cu prosoape de hârtie.
5. Aruncați toate materialele de unică folosință utilizate pentru curățarea scurgerii într-o pungă de plastic sigilabilă.
6. Întrebați farmacistul despre cum să aruncați punga de plastic.
7. Spălați-vă bine mâinile cu apă și săpun.

ANEXA IV

CONCLUZII ȘTIINȚIFICE ȘI MOTIVE PENTRU MODIFICAREA CONDIȚIILOR AUTORIZAȚIEI/AUTORIZAȚIILOR DE PUNERE PE PIAȚĂ

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC privind Raportul periodic actualizat/Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS) pentru dabrafenib, concluziile științifice ale PRAC sunt următoarele:

Având în vedere datele disponibile privind riscul din literatura de specialitate și raportările spontane, inclusiv, în unele cazuri, o relație temporală strânsă, dispariția reacției adverse la oprirea administrării și/sau apariția reacției adverse la reluarea administrării și luând în considerare un mecanism de acțiune plauzibil, PRAC consideră că o relație de cauzalitate între dabrafenib și probabilitatea de apariție a sindromului Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) asemănător uveitei reprezintă cel puțin o posibilitate rezonabilă. PRAC a concluzionat că informațiile referitoare la produs ale medicamentelor care conțin dabrafenib trebuie modificate în consecință.

În urma analizării recomandării PRAC, CHMP este de acord cu concluziile generale și cu motivele recomandării PRAC.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizăției/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru dabrafenib, CHMP consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul care conține/medicamentele care conțin dabrafenib este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CHMP recomandă modificarea condițiilor autorizăției/autorizațiilor de punere pe piață.