

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

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

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tafinlar 50 mg capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida (capsula).

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

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

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

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

Posologia

La dose raccomandata di dabrafenib è di 150 mg (due capsule da 75 mg) due volte al giorno (corrispondente ad una dose totale giornaliera di 300 mg). Dabrafenib deve essere assunto almeno un'ora prima di un pasto, o almeno 2 ore dopo un pasto, e lasciando un intervallo di circa 12 ore tra le dosi. Dabrafenib deve essere assunto tutti i giorni all'incirca alla stessa ora per migliorare l'aderenza del paziente alla terapia.

Durata del trattamento

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

Dimenticanza di dosi

Se una dose viene dimenticata, non deve essere assunta se vi sono meno di 6 ore fino alla prossima dose.

Modifiche della dose

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

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

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

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

Riduzioni dei livelli delle dosi raccomandate e raccomandazioni di modifica della dose sono riportati nella Tabella 1 e nella Tabella 2, rispettivamente. Aggiustamenti posologici che determinano una dose inferiore a 50 mg due volte al giorno non sono raccomandati.

Tabella 1: Riduzioni dei livelli delle dosi di dabrafenib raccomandate

Livello della dose	Dose/schema risultante
Dose piena	150 mg due volte al giorno
Prima riduzione	100 mg due volte al giorno
Seconda riduzione	75 mg due volte al giorno
Terza riduzione	50 mg due volte al giorno

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

Grado (CTC-AE)*	Modifiche della dose raccomandata di dabrafenib
Grado 1 o Grado 2 (Tollerabile)	Continuare il trattamento e monitorare come clinicamente indicato.
Grado 2 (Intollerabile) o Grado 3	Interrompere la terapia fino a tossicità di grado 0-1 e ridurre di un livello di dose quando si riprende la terapia.
Grado 4	Interrompere la terapia permanentemente, o interrompere la terapia fino al grado 0-1 e ridurre di un livello di dose quando si riprende la terapia.

* L'intensità degli eventi avversi clinici è valutata secondo i Comuni Criteri di Terminologia per gli Eventi Avversi (CTC-AE) v4.0

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

Pazienti non-caucasici

La sicurezza e l'efficacia di dabrafenib nei pazienti non-caucasici non sono state stabilite. Non vi sono dati disponibili.

Anziani

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

Compromissione renale

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

Compromissione epatica

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

Popolazione pediatrica

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

Modo di somministrazione

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

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

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

Piressia

Negli studi clinici è stata riportata febbre. Nell'1 % dei pazienti degli studi clinici, in soggetti con normale funzionalità renale al basale, sono stati identificati eventi febbrili gravi non-infettivi come febbre accompagnata a gravi brividi, disidratazione, ipotensione e/o insufficienza renale acuta di origine pre-renale (vedere paragrafo 4.8). Tali eventi febbrili gravi non-infettivi si sono verificati generalmente entro il primo mese di terapia. I pazienti con eventi febbrili gravi non-infettivi hanno risposto bene alla interruzione e/o alla riduzione del trattamento e alla terapia di supporto.

La terapia con dabrafenib deve essere interrotta se la temperatura del paziente è $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$. I pazienti devono essere valutati per la presenza di segni o sintomi di infezione. Dabrafenib può essere re-iniziato una volta che la febbre si risolve con una appropriata profilassi, usando medicinali antinfiammatori non-steroidi o paracetamolo. Se la febbre è associata ad altri gravi segni o sintomi, dabrafenib deve essere re-iniziato ad una dose ridotta una volta che la febbre si risolve e come clinicamente appropriato (vedere paragrafo 4.2).

Carcinoma cutaneo a cellule squamose (cuSCC)

Casi di cuSCC (che includono quelli classificati come cheratoacantoma o cheratoacantoma sottotipo misto) sono stati segnalati in pazienti trattati con dabrafenib (vedere paragrafo 4.8). Si raccomanda di effettuare una esame della cute, prima dell'inizio della terapia e mensilmente durante il trattamento, e fino a sei mesi dopo il trattamento del cuSCC. Il monitoraggio deve continuare per 6 mesi dopo l'interruzione di dabrafenib o fino all'inizio di un'altra terapia anti-neoplastica.

I casi di cuSCC devono essere trattati con escissione dermatologica e il trattamento con dabrafenib deve essere continuato senza alcun aggiustamento della dose. I pazienti devono essere istruiti a informare immediatamente il medico se sviluppano nuove lesioni.

Nuovo melanoma primario

Negli studi clinici sono stati riportati nuovi melanomi primari. Questi casi sono stati identificati entro i primi 5 mesi di terapia, sono stati trattati con l'escissione e non hanno richiesto modifiche del trattamento. Il monitoraggio delle lesioni della cute deve avvenire come descritto per i cuSCC.

Tumori maligni non-cutanei secondari/ricorrenti

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

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

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

Insufficienza renale

Insufficienza renale è stata individuata in $< 1\%$ dei pazienti trattati con dabrafenib. I casi osservati sono stati generalmente associati a ipertensione e disidratazione e hanno risposto bene all'interruzione del trattamento e alle misure generali di supporto. È stata segnalata nefrite granulomatosa (vedere paragrafo 4.8). Mentre sono in terapia, ai pazienti deve essere controllata di routine la creatinina sierica. Se la creatinina aumenta, può essere necessario interrompere dabrafenib come clinicamente appropriato. Dabrafenib non è stato studiato nei pazienti con insufficienza renale (definita come creatinina $>1,5$ volte l'ULN) pertanto deve essere usata cautela in questo ambito (vedere paragrafo 5.2).

Uveite

Sono state segnalate reazioni oftalmologiche, comprese uveite e irite. Mentre sono in terapia, i pazienti devono essere monitorati continuamente per segni e sintomi visivi (quali modifiche della vista, fotofobia e dolore all'occhio).

Pancreatite

E' stata segnalata pancreatite in < 1 % dei pazienti trattati con dabrafenib. Uno degli eventi si è verificato il primo giorno di trattamento e si è ripresentato a seguito di un ulteriore trattamento a dose ridotta. Un dolore addominale inspiegabile deve essere immediatamente valutato, includendo la misurazione di amilasi e lipasi sieriche. I pazienti devono essere attentamente monitorati quando iniziano nuovamente dabrafenib dopo un episodio di pancreatite.

Prolungamento del QT

Il caso peggiore di prolungamento del QT-c > 60 millisecondi (msec) è stato osservato nel 3 % dei soggetti trattati con dabrafenib (> 500 msec in un soggetto della popolazione valutata complessivamente per la sicurezza). Il trattamento con dabrafenib non è raccomandato nei pazienti con anomalie elettrolitiche non correggibili (compreso il magnesio), sindrome del QT lungo o in quelli che stanno assumendo medicinali noti per prolungare l'intervallo QT.

L'elettrocardiogramma (ECG) e gli elettroliti (compreso il magnesio) devono essere monitorati in tutti i pazienti prima del trattamento con dabrafenib, dopo un mese di trattamento e dopo modifiche della dose. Si raccomanda un ulteriore monitoraggio in particolare nei pazienti con compromissione epatica da moderata a grave, mensilmente durante i primi 3 mesi di trattamento con dabrafenib, successivamente ogni 3 mesi o più spesso come clinicamente indicato. L'inizio del trattamento con dabrafenib non è raccomandato nei pazienti con QTc > 500 msec. Se durante il trattamento il QTc supera i 500 msec, il trattamento con dabrafenib deve essere temporaneamente interrotto, devono essere corrette le anomalie elettrolitiche (compreso il magnesio), e devono essere controllati i fattori di rischio per il prolungamento del QT (ad esempio insufficienza cardiaca congestizia, bradiaritmie). Il trattamento dovrà riprendere una volta che il QTc si riduce al di sotto di 500 msec e ad una dose più bassa come descritto nella Tabella 2. L'interruzione permanente del trattamento con dabrafenib è raccomandata se i valori dell'aumento del QTc risultano > 500 msec e > 60 msec rispetto ai valori pre-trattamento.

Effetti di altre sostanze su dabrafenib

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

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

Effetti di dabrafenib su altre sostanze

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

La somministrazione concomitante di dabrafenib con warfarin può determinare una riduzione dell'esposizione a warfarin. Si deve esercitare cautela e si raccomanda un monitoraggio addizionale

dell'International Normalized Ratio (INR) quando dabrafenib è usato in concomitanza con warfarin e quando si interrompe dabrafenib (vedere paragrafo 4.5).

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Effetti di altri medicinali su dabrafenib

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

I dati di farmacocinetica mostrano un aumento di C_{max} (26 %) e AUC (57 %) di dabrafenib, a dosi ripetute, con ketoconazolo (un inibitore di CYP3A4), e l'aumento della AUC di idrossi- e desmetil-dabrafenib (aumenti del 48 e del 61 %, rispettivamente). Una riduzione del 33 % della AUC è stata notata per carbossi-dabrafenib.

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

Effetti di dabrafenib su altri medicinali

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

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

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

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

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

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

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

Effetti di dabrafenib sui sistemi di trasporto delle sostanze

Dabrafenib *in vitro* è un inibitore del polipeptide che trasporta l'anione organico umano (OATP) 1B1 (OATP1B1) e OATP1B3 e la rilevanza clinica non può essere esclusa. Pertanto si raccomanda cautela in caso di somministrazione concomitante di dabrafenib e di substrati OATB1B1 o OATP1B3, quali le statine.

Sebbene dabrafenib ed i suoi metaboliti, idrossi-dabrafenib, carbossi-dabrafenib e desmetil-dabrafenib, siano *in vitro* inibitori del trasportatore dell'anione organico umano (OAT) 1 e OAT3, sulla base dell'esposizione clinica il rischio di un'interazione farmaco-farmaco è minimo. Dabrafenib e desmetil-dabrafenib si sono anche dimostrati dei moderati inibitori della *human breast cancer resistance protein* (BCRP); tuttavia, sulla base della esposizione clinica, il rischio di una interazione farmaco-farmaco è minimo.

Effetto del cibo su dabrafenib

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

Popolazione pediatrica

Gli studi di interazione sono stati condotti solo negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/Contracezione nelle donne

Le donne in età fertile devono utilizzare metodi contraccettivi efficaci durante la terapia e per 4 settimane dopo l'interruzione del trattamento. Dabrafenib può ridurre l'efficacia dei contraccettivi ormonali e si deve utilizzare un metodo contraccettivo alternativo (vedere paragrafo 4.5).

Gravidanza

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

Allattamento

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

Fertilità

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

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

Dabrafenib ha una minima influenza sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Lo stato clinico del paziente e il profilo delle reazioni avverse di dabrafenib devono essere tenuti in mente quando si considera l'abilità del paziente a svolgere attività che richiedono capacità motorie, cognitive o di giudizio. I pazienti devono essere informati del potenziale affaticamento e dei potenziali problemi agli occhi che influenzano queste attività.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Il profilo di sicurezza si basa sui dati di cinque studi clinici in monoterapia che includevano 578 pazienti con melanoma. Le reazioni avverse (ADRs) più frequenti ($\geq 15\%$) che sono segnalate con dabrafenib sono state ipercheratosi, cefalea, piressia, artralgia, affaticamento, nausea, papilloma, alopecia, rash e vomito.

Tabella riassuntiva delle reazioni avverse

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

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

Tabella 3: Reazioni avverse riportate negli studi clinici nel melanoma

Classificazione sistemica organica	Frequenza (tutti i gradi)	Reazioni avverse
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)	Molto comune	Papilloma
	Comune	Carcinoma cutaneo a cellule squamose
	Comune	Cheratosi seborroica
	Comune	Acrochordon (fibromi penduli)
	Comune	Carcinoma a cellule basali
	Non comune	Nuovo melanoma primario
Disturbi del sistema immunitario	Non comune	Ipersensibilità
	Non comune	Pannicolite
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Molto comune	Riduzione dell'appetito
	Comune	Ipofosfatemia
	Comune	Iperglicemia
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	Cefalea
Patologie dell'occhio	Non comune	Uveite
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Molto comune	Tosse
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Nausea
	Molto comune	Vomito
	Molto comune	Diarrea
	Comune	Stipsi
	Non comune	Pancreatite
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Molto comune	Ipercheratosi
	Molto comune	Alopecia
	Molto comune	Rash
	Molto comune	Sindrome da eritrodistsesia palmo-plantare
	Comune	Secchezza della cute
	Comune	Prurito
	Comune	Cheratosi attinica
	Comune	Lesioni della cute
	Comune	Eritema
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Molto comune	Artralgia
	Molto comune	Mialgia
	Molto comune	Dolore alle estremità
Patologie renali e urinarie	Non comune	Insufficienza renale, insufficienza renale acuta
	Non comune	Nefrite
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	Piressia
	Molto comune	Affaticamento
	Molto comune	Brividi
	Molto comune	Astenia
	Comune	Sintomi simil-influenzali
Esami diagnostici	Comune	Riduzione del LVEF
	Non comune	Prolungamento del QT

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Piressia

Negli studi clinici è stata riportata febbre. Nell'1 % dei pazienti degli studi clinici, in soggetti con normale funzionalità renale al basale, sono stati identificati eventi febbrili gravi non-infettivi come febbre accompagnata a gravi brividi, disidratazione, ipotensione e/o insufficienza renale acuta di origine pre-renale (vedere paragrafo 4.8). L'insorgenza di tali eventi febbrili gravi non-infettivi è avvenuta generalmente entro il primo mese di terapia. I pazienti con eventi febbrili gravi non-infettivi hanno risposto bene alla interruzione e/o alla riduzione del trattamento e alla terapia di supporto (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Carcinoma cutaneo a cellule squamose

Casi di carcinoma cutaneo a cellule squamose (che includono quelli classificati come cheratoacantoma o cheratoacantoma sottotipo misto) si sono verificati nel 9 % dei pazienti trattati con dabrafenib. Circa il 70 % degli eventi si verificava entro le prime 12 settimane del trattamento, il tempo mediano dell'insorgenza è stato di 8 settimane. Il novantasei per cento dei pazienti che hanno sviluppato carcinoma cutaneo a cellule squamose (cuSCC) ha continuato il trattamento senza modificare la dose.

Nuovo melanoma primario

Negli studi clinici con dabrafenib sono stati riportati nuovi melanomi primari. I casi sono stati trattati con l'escissione e non hanno richiesto modifiche del trattamento (vedere paragrafo 4.4).

Tumori maligni non-cutanei

L'attivazione del segnale MAP chinasi nelle cellule BRAF *wild type* che sono esposte agli inibitori del BRAF può portare ad un aumento del rischio di tumori maligni non-cutanei, inclusi quelli con mutazioni RAS (vedere paragrafo 4.4). Casi di tumori maligni con mutazioni RAS sono stati osservati con dabrafenib. I pazienti devono essere monitorati come clinicamente indicato.

Prolungamento del QT

Un soggetto della popolazione valutata complessivamente per la sicurezza ha presentato un QTcB > 500 ms e solo il 3 % ha presentato il caso peggiore di prolungamento del QTc di > 60 msec.

Riduzione del LVEF

Riduzione del LVEF è stata riportata nell'1 % dei pazienti, e nella maggior parte dei casi è risultata asintomatica e reversibile. I pazienti con LVEF inferiore al limite più basso dello standard normale non sono stati inclusi negli studi clinici con dabrafenib.

Artralgia

Artralgia è stata riportata molto comunemente negli studi clinici con dabrafenib (25 %) sebbene fosse per la maggior parte di gravità di grado 1 e 2, presentandosi non comunemente di gravità di grado 3 (< 1 %) e non è stato riportato nessun caso di grado 4.

Ipofosfatemia

Ipofosfatemia è stata riportata comunemente negli studi clinici con dabrafenib (7 %). Si deve notare che circa la metà di questi casi (4 %) sono stati di gravità di grado 3.

Pancreatite

Pancreatite è stata riportata nei soggetti trattati con dabrafenib. Un dolore addominale inspiegabile deve essere immediatamente valutato, includendo la misurazione di amilasi e lipasi sieriche. I pazienti devono essere attentamente monitorati quando re-iniziano dabrafenib dopo un episodio di pancreatite (vedere paragrafo 4.4).

Insufficienza renale

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

Popolazioni speciali

Anziani

Del numero totale di pazienti degli studi clinici con dabrafenib (N = 578), il 22 % era di età pari o superiore a 65 anni, e il 6 % era di età pari o superiore a 75 anni. In confronto con i soggetti più giovani (< 65), più soggetti di età ≥ 65 anni hanno avuto reazioni avverse che hanno portato a riduzioni del farmaco in studio (22 % versus 12 %) o ad interruzioni (39 % versus 27 %). Inoltre, i pazienti anziani hanno presentato più reazioni avverse gravi in confronto ai pazienti più giovani (41 % versus 22 %). Nessuna differenza complessiva nell'efficacia è stata osservata tra questi soggetti e i soggetti più giovani.

4.9 Sovradosaggio

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Meccanismo d'azione

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

I dati preclinici generati dai test biochimici hanno dimostrato che dabrafenib inibisce le BRAF chinasi attivando le mutazioni del codone 600 (Tabella 4).

Tabella 4: Attività inibitoria delle chinasi di dabrafenib contro RAF chinasi

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

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

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

Determinazione dello stato della mutazione BRAF

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

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

Efficacia clinica e sicurezza

L'efficacia di dabrafenib nel trattamento di pazienti adulti con melanoma inoperabile o metastatico, positivo per la mutazione BRAF V600 sono stati valutati in 3 studi (BRF113683 [BREAK-3], BRF113929 [BREAK-MB], e BRF113710 [BREAK-2]) che includevano pazienti con mutazioni BRAF V600E e/o V600K. In questi studi clinici erano inclusi in totale 402 soggetti con mutazione BRAF V600E e 49 soggetti con mutazione BRAF V600K. I pazienti con melanoma con mutazioni BRAF diverse da V600E sono stati esclusi dallo studio di conferma (di fase III) e rispetto ai pazienti con mutazione V600K negli studi a braccio singolo l'attività appariva inferiore a quella nei tumori V600E.

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

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

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

L'obiettivo primario dello studio è stato la valutazione dell'efficacia di dabrafenib in confronto a DTIC rispetto alla sopravvivenza libera da progressione (*progression-free survival* PFS) in base alla valutazione dello sperimentatore. Ai pazienti del braccio DTIC era consentito passare a dabrafenib a progressione di malattia confermata da una valutazione radiologica indipendente. Le caratteristiche al basale sono state bilanciate tra i due gruppi di trattamento. Il sessanta per cento dei pazienti erano maschi e il 99,6 % erano

caucasici; l'età mediana era di 52 anni con il 21 % dei pazienti di età ≥ 65 anni, il 98,4 % aveva lo status ECOG di 0 o 1, e il 97 % dei pazienti aveva malattia metastatica.

Alla data dell'analisi pre-specificata, data limite 19 Dicembre 2011, è stato raggiunto un significativo miglioramento dell'endpoint primario PFS (HR = 0,30; 95 % CI 0,18; 0,51; $p < 0,0001$). I risultati di efficacia dell'analisi primaria e di una analisi post-hoc con un follow up a 6-mesi sono riassunti nella Tabella 5. I dati di sopravvivenza globale (*overall survival*) di una ulteriore analisi post-hoc basata sulla data limite del 18 Dicembre 2012 sono riportati nella Figura 1.

Tabella 5: Efficacia nei pazienti non trattati in precedenza (Studio BREAK-3, 25 Giugno 2012)

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

Abbreviazioni: IC: intervallo di confidenza; DTIC: dacarbazine; HR: hazard ratio; NR: non raggiunto

a. Definita come risposta confermata completa + parziale.

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

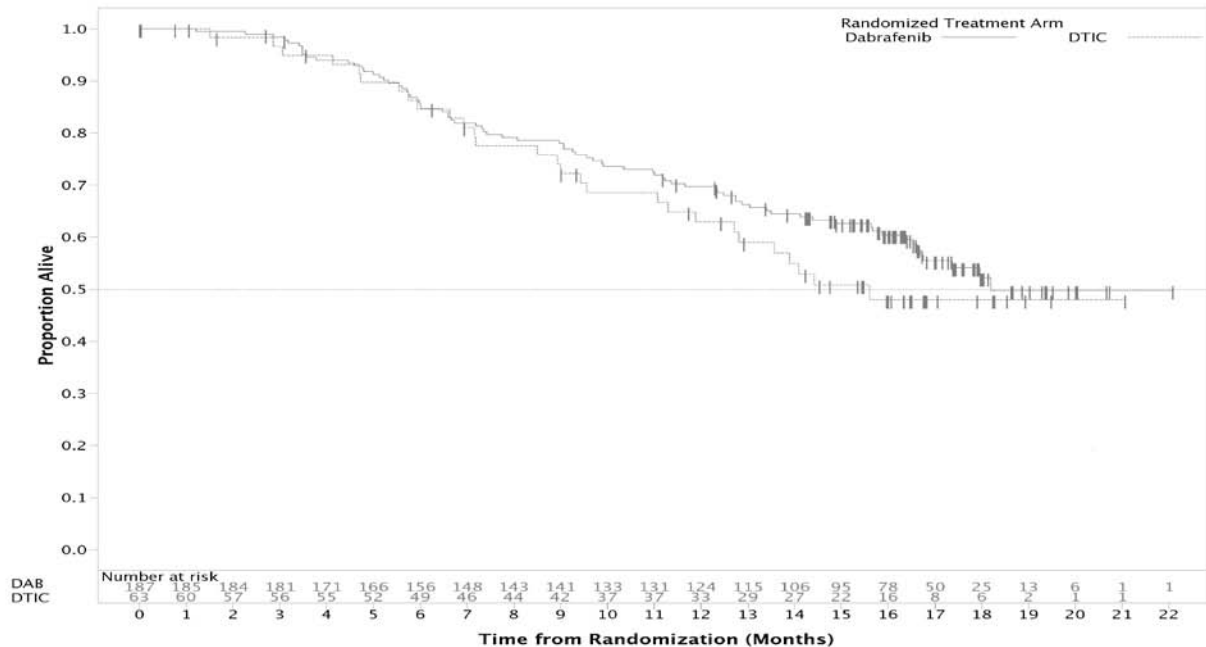
Tabella 6: Dati di sopravvivenza dell'analisi primaria e dell'analisi post-hoc

Data di cut-off	Trattamento	Numero di decessi (%)	Hazard Ratio (95% IC)
19 Dicembre 2011	DTIC	9 (14%)	0,61 (0,25; 1,48) ^(a)
	dabrafenib	21 (11%)	
25 Giugno 2012	DTIC	21 (33%)	0,75 (0,44; 1,29) ^(a)
	dabrafenib	55 (29%)	
18 Dicembre 2012	DTIC	28 (44%)	0,76 (0,48; 1,21) ^(a)
	dabrafenib	78 (42%)	

^(a) I pazienti non erano stati censiti al tempo del cross-over

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

Figura 1: Curva di Kaplan-Meier di sopravvivenza globale (BREAK-3) (18 Dicembre 2012)



Pazienti con metastasi cerebrali (risultati dello studio di fase II (BREAK-MB))

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

L'endpoint primario dello studio è stato la percentuale della risposta complessiva intracranica (OIRR) nella popolazione dei pazienti V600E, come da valutazione degli sperimentatori. I risultati della OIRR confermata e altri risultati di efficacia come da valutazione dello sperimentatore sono presentati nella Tabella 7.

Tabella 7: Dati di efficacia nei pazienti con metastasi cerebrali (studio BREAK-MB)

Popolazione di tutti i soggetti trattati				
BRAF V600E (Primario)			BRAF V600K	
Coorte A N=74	Coorte B N=65	Coorte A N=15	Coorte B N=18	
Percentuale di risposta intracranica complessiva, % (95 % IC)^a				
39% (28,0; 51,2) P < 0,001 ^b	31% (19,9; 43,4) P < 0,001 ^b	7% (0,2; 31,9)	22% (6,4; 47,6)	
Durata della risposta intracranica, mediana, mesi (95% IC)				
N=29 4,6 (2,8; NR)	N=20 6,5 (4,6; 6,5)	N=1 2,9 (NR, NR)	N=4 3,8 (NR, NR)	
Risposta globale, % (95% CI)^a				
38% (26,8; 49,9)	31% (19,9; 43,4)	0 (0; 21,8)	28% (9,7; 53,5)	
Durata della risposta, mediana, mesi (95% IC)				
N=28 5,1 (3,7; NR)	N=20 4,6 (4,6; 6,5)	NA	N=5 3,1 (2,8; NR)	
Sopravvivenza libera da progressione, mediana, mesi (95% IC)				
3,7 (3,6; 5,0)	3,8 (3,6; 5,5)	1,9 (0,7; 3,7)	3,6 (1,8; 5,2)	
Sopravvivenza globale, mediana, mesi (95% IC)				
Mediana, mesi	7,6 (5,9; NR)	7,2 (5,9; NR)	3,7 (1,6; 5,2)	5,0 (3,5; NR)

Abbreviazioni: IC: intervallo di confidenza; NR: non raggiunto; NA: non pertinente

a – Risposta confermata.

b – Questo studio è stato disegnato per supportare o rigettare l'ipotesi nulla di OIRR ≤10% (sulla base dei risultati storici) in favore di una ipotesi alternativa di OIRR ≥ 30% in soggetti positivi per la mutazione BRAF V600E.

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

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

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

Popolazione pediatrica

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dabrafenib è assorbito per via orale con un tempo mediano per raggiungere la concentrazione plasmatica al picco 2 ore dopo la dose. La media della biodisponibilità orale assoluta di dabrafenib è del 95 % (90 % IC: 81, 110 %). L'esposizione a dabrafenib (C_{max} e AUC) aumenta in modo proporzionale alla dose tra 12 e 300 mg a seguito di una somministrazione di una dose singola, ma l'aumento è stato inferiore a quello

proporzionale alla dose dopo una dose ripetuta due volte al giorno. Una riduzione dell'esposizione è stata osservata con dosi ripetute, probabilmente a causa dell'induzione del proprio metabolismo. La media dell'accumulo dell'AUC nel rapporto Giorno 18/Giorno 1 è stata di 0,73. A seguito della somministrazione di 150 mg due volte al giorno, la media geometrica di C_{max} , l'AUC(0- τ) e la concentrazione predose ($C\tau$) sono state rispettivamente 1478 ng/ml, 4341 ng*hr/ml e 26 ng/ml.

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

Distribuzione

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

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

Né dabrafenib né i suoi 3 principali metaboliti hanno dimostrato di essere inibitori di Pgp *in vitro*.

Biotrasformazione

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

Eliminazione

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

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

Popolazioni speciali di pazienti

Compromissione epatica

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

metaboliti, la somministrazione di dabrafenib deve essere condotta con cautela nei pazienti con compromissione epatica da moderata a grave (vedere paragrafo 4.2).

Compromissione renale

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

Anziani

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

Peso corporeo e genere

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

Razza

Vi sono dati insufficienti per valutare il potenziale effetto della razza sulla farmacocinetica di dabrafenib.

Popolazione pediatrica

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

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

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

Effetti cardiovascolari inclusi degenerazione/necrosi delle arterie coronarie e/o emorragia, ipertrofia/emorragia della valvola cardiaca atrioventricolare e proliferazione fibrovascolare atriale sono stati osservati nei cani (≥ 2 volte l'esposizione clinica sulla base dell'AUC). Nei topi è stata osservata infiammazione focale a livello arterioso/perivascolare in vari tessuti mentre nei ratti si è osservato un aumento dell'incidenza della degenerazione dell'arteria epatica e della degenerazione spontanea

cardiomiocitica con infiammazione (cardiomiopatia spontanea) ($\geq 0,5$ e $0,6$ volte l'esposizione clinica per i ratti e per i topi rispettivamente). Effetti epatici, inclusa infiammazione e necrosi epatocellulare, sono stati osservati nei topi ($\geq 0,6$ volte l'esposizione clinica).

Infiammazione broncoalveolare dei polmoni è stata osservata in molti cani a ≥ 20 mg/kg/die (≥ 9 volte l'esposizione clinica nell'uomo sulla base dell'AUC) ed è stata associata a respirazione superficiale e/o affannosa.

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

Negli studi di tossicità nei ratti giovani sono stati osservati effetti sulla crescita (riduzione della lunghezza delle ossa lunghe), tossicità renale (depositi tubulari, aumento dell'incidenza di cisti corticali e basofilia tubulare ed aumenti reversibili delle concentrazioni dell'urea e/o della creatinina), tossicità testicolare (degenerazione e dilatazione tubulare) ed apertura vaginale precoce (con nessun effetto associato sul peso ovarico o cambiamenti morfologici dei tessuti riproduttivi femminili).

Dabrafenib è risultato fototossico in un saggio *in vitro* 3T3 Neutral Red Uptake (NRU) su fibroblasti di topo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Lista degli eccipienti

Contenuto delle capsule

Cellulosa microcristallina

Magnesio stearato

Biossido di silicone colloidale

Rivestimento della capsule

Ossido di ferro rosso (E172)

Titanio biossido (E171)

Ipromellosa (E464)

Inchiostro:

Ossido di ferro nero (E172)

Gomma lacca

Glicole propilenico

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

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

Ogni flacone contiene 28 o 120 capsule rigide.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
6900 Cork Airport Business Park
Kinsale Road
Cork
Repubblica d'Irlanda

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

EU/1/13/865/001
EU/1/13/865/002

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

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

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tafinlar 75 mg capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida (capsula).

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

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

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

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

Posologia

La dose raccomandata di dabrafenib è di 150 mg (due capsule da 75 mg) due volte al giorno (corrispondente ad una dose totale giornaliera di 300 mg). Dabrafenib deve essere assunto almeno un'ora prima di un pasto, o almeno 2 ore dopo un pasto, e lasciando un intervallo di circa 12 ore tra le dosi. Dabrafenib deve essere assunto tutti i giorni all'incirca alla stessa ora per migliorare l'aderenza del paziente alla terapia.

Durata del trattamento

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

Dimenticanza di dosi

Se una dose viene dimenticata, non deve essere assunta se vi sono meno di 6 ore fino alla prossima dose.

Modifiche della dose

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

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

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

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

Riduzioni dei livelli delle dosi raccomandate e raccomandazioni di modifica della dose sono riportati nella Tabella 1 e nella Tabella 2, rispettivamente. Aggiustamenti posologici che determinano una dose inferiore a 50 mg due volte al giorno non sono raccomandati.

Tabella 1: Riduzioni dei livelli delle dosi di dabrafenib raccomandate

Livello della dose	Dose/schema risultante
Dose piena	150 mg due volte al giorno
Prima riduzione	100 mg due volte al giorno
Seconda riduzione	75 mg due volte al giorno
Terza riduzione	50 mg due volte al giorno

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

Grado (CTC-AE)*	Modifiche della dose raccomandata di dabrafenib
Grado 1 o Grado 2 (Tollerabile)	Continuare il trattamento e monitorare come clinicamente indicato.
Grado 2 (Intollerabile) o Grado 3	Interrompere la terapia fino a tossicità di grado 0-1 e ridurre di un livello di dose quando si riprende la terapia.
Grado 4	Interrompere la terapia permanentemente, o interrompere la terapia fino al grado 0-1 e ridurre di un livello di dose quando si riprende la terapia.

* L'intensità degli eventi avversi clinici è valutata secondo i Comuni Criteri di Terminologia per gli Eventi Avversi (CTC-AE) v4.0

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

Pazienti non-caucasici

La sicurezza e l'efficacia di dabrafenib nei pazienti non-caucasici non sono state stabilite. Non vi sono dati disponibili.

Anziani

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

Compromissione renale

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

Compromissione epatica

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

Popolazione pediatrica

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

Modo di somministrazione

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

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

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

Piressia

Negli studi clinici è stata riportata febbre. Nell'1 % dei pazienti degli studi clinici, in soggetti con normale funzionalità renale al basale, sono stati identificati eventi febbrili gravi non-infettivi come febbre accompagnata a gravi brividi, disidratazione, ipotensione e/o insufficienza renale acuta di origine pre-renale (vedere paragrafo 4.8). Tali eventi febbrili gravi non-infettivi si sono verificati generalmente entro il primo mese di terapia. I pazienti con eventi febbrili gravi non-infettivi hanno risposto bene alla interruzione e/o alla riduzione del trattamento e alla terapia di supporto.

La terapia con dabrafenib deve essere interrotta se la temperatura del paziente è $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$. I pazienti devono essere valutati per la presenza di segni o sintomi di infezione. Dabrafenib può essere re-iniziato una volta che la febbre si risolve con una appropriata profilassi, usando medicinali antinfiammatori non-steroidi o paracetamolo. Se la febbre è associata ad altri gravi segni o sintomi, dabrafenib deve essere re-iniziato ad una dose ridotta una volta che la febbre si risolve e come clinicamente appropriato (vedere paragrafo 4.2).

Carcinoma cutaneo a cellule squamose (cuSCC)

Casi di cuSCC (che includono quelli classificati come cheratoacantoma o cheratoacantoma sottotipo misto) sono stati segnalati in pazienti trattati con dabrafenib (vedere paragrafo 4.8). Si raccomanda di effettuare una esame della cute, prima dell'inizio della terapia e mensilmente durante il trattamento, e fino a sei mesi dopo il trattamento del cuSCC. Il monitoraggio deve continuare per 6 mesi dopo l'interruzione di dabrafenib o fino all'inizio di un'altra terapia anti-neoplastica.

I casi di cuSCC devono essere trattati con escissione dermatologica e il trattamento con dabrafenib deve essere continuato senza alcun aggiustamento della dose. I pazienti devono essere istruiti a informare immediatamente il medico se sviluppano nuove lesioni.

Nuovo melanoma primario

Negli studi clinici sono stati riportati nuovi melanomi primari. Questi casi sono stati identificati entro i primi 5 mesi di terapia, sono stati trattati con l'escissione e non hanno richiesto modifiche del trattamento. Il monitoraggio delle lesioni della cute deve avvenire come descritto per i cuSCC.

Tumori maligni non-cutanei secondari/ricorrenti

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

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

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

Insufficienza renale

Insufficienza renale è stata individuata in $< 1\%$ dei pazienti trattati con dabrafenib. I casi osservati sono stati generalmente associati a ipertensione e disidratazione e hanno risposto bene all'interruzione del trattamento e alle misure generali di supporto. E' stata segnalata nefrite granulomatosa (vedere paragrafo 4.8). Mentre sono in terapia, ai pazienti deve essere controllata di routine la creatinina sierica. Se la creatinina aumenta, può essere necessario interrompere dabrafenib come clinicamente appropriato. Dabrafenib non è stato studiato nei pazienti con insufficienza renale (definita come creatinina $> 1,5$ volte l'ULN) pertanto deve essere usata cautela in questo ambito (vedere paragrafo 5.2).

Uveite

Sono state segnalate reazioni oftalmologiche, comprese uveite e irite. Mentre sono in terapia, i pazienti devono essere monitorati continuamente per segni e sintomi visivi (quali modifiche della vista, fotofobia e dolore all'occhio).

Pancreatite

E' stata segnalata pancreatite in < 1 % dei pazienti trattati con dabrafenib. Uno degli eventi si è verificato il primo giorno di trattamento e si è ripresentato a seguito di un ulteriore trattamento a dose ridotta. Un dolore addominale inspiegabile deve essere immediatamente valutato, includendo la misurazione di amilasi e lipasi sieriche. I pazienti devono essere attentamente monitorati quando iniziano nuovamente dabrafenib dopo un episodio di pancreatite.

Prolungamento del QT

Il caso peggiore di prolungamento del QT-c > 60 millisecondi (msec) è stato osservato nel 3 % dei soggetti trattati con dabrafenib (> 500 msec in un soggetto della popolazione valutata complessivamente per la sicurezza). Il trattamento con dabrafenib non è raccomandato nei pazienti con anomalie elettrolitiche non correggibili (compreso il magnesio), sindrome del QT lungo o in quelli che stanno assumendo medicinali noti per prolungare l'intervallo QT.

L'elettrocardiogramma (ECG) e gli elettroliti (compreso il magnesio) devono essere monitorati in tutti i pazienti prima del trattamento con dabrafenib, dopo un mese di trattamento e dopo modifiche della dose. Si raccomanda un ulteriore monitoraggio in particolare nei pazienti con compromissione epatica da moderata a grave, mensilmente durante i primi 3 mesi di trattamento con dabrafenib, successivamente ogni 3 mesi o più spesso come clinicamente indicato. L'inizio del trattamento con dabrafenib non è raccomandato nei pazienti con QTc > 500 msec. Se durante il trattamento il QTc supera i 500 msec, il trattamento con dabrafenib deve essere temporaneamente interrotto, devono essere corrette le anomalie elettrolitiche (compreso il magnesio), e devono essere controllati i fattori di rischio per il prolungamento del QT (ad esempio insufficienza cardiaca congestizia, bradiaritmie). Il trattamento dovrà riprendere una volta che il QTc si riduce al di sotto di 500 msec e ad una dose più bassa come descritto nella Tabella 2. L'interruzione permanente del trattamento con dabrafenib è raccomandata se i valori dell'aumento del QTc risultano >500 msec e >60 msec rispetto ai valori pre-trattamento.

Effetti di altre sostanze su dabrafenib

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

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

Effetti di dabrafenib su altre sostanze

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

La somministrazione concomitante di dabrafenib con warfarin può determinare una riduzione dell'esposizione a warfarin. Si deve esercitare cautela e si raccomanda un monitoraggio addizionale

dell'International Normalized Ratio (INR) quando dabrafenib è usato in concomitanza con warfarin e quando si interrompe dabrafenib (vedere paragrafo 4.5).

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Effetti di altri medicinali su dabrafenib

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

I dati di farmacocinetica mostrano un aumento di C_{max} (26 %) e AUC (57 %) di dabrafenib, a dosi ripetute, con ketoconazolo (un inibitore di CYP3A4), e l'aumento della AUC di idrossi- e desmetil-dabrafenib (aumenti del 48 e del 61 %, rispettivamente). Una riduzione del 33 % della AUC è stata notata per carbossi-dabrafenib.

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

Effetti di dabrafenib su altri medicinali

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

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

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

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

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

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

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

Effetti di dabrafenib sui sistemi di trasporto delle sostanze

Dabrafenib *in vitro* è un inibitore del polipeptide che trasporta l'anione organico umano (OATP) 1B1 (OATP1B1) e OATP1B3 e la rilevanza clinica non può essere esclusa. Pertanto si raccomanda cautela in caso di somministrazione concomitante di dabrafenib e di substrati OATB1B1 o OATP1B3, quali le statine.

Sebbene dabrafenib ed i suoi metaboliti, idrossi-dabrafenib, carbossi-dabrafenib e desmetil-dabrafenib, siano *in vitro* inibitori del trasportatore dell'anione organico umano (OAT) 1 e OAT3, sulla base dell'esposizione clinica il rischio di un'interazione farmaco-farmaco è minimo. Dabrafenib e desmetil-dabrafenib si sono anche dimostrati dei moderati inibitori della *human breast cancer resistance protein* (BCRP); tuttavia, sulla base della esposizione clinica, il rischio di una interazione farmaco-farmaco è minimo.

Effetto del cibo su dabrafenib

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

Popolazione pediatrica

Gli studi di interazione sono stati condotti solo negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/Contracezione nelle donne

Le donne in età fertile devono utilizzare metodi contraccettivi efficaci durante la terapia e per 4 settimane dopo l'interruzione del trattamento. Dabrafenib può ridurre l'efficacia dei contraccettivi ormonali e si deve utilizzare un metodo contraccettivo alternativo (vedere paragrafo 4.5).

Gravidanza

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

Allattamento

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

Fertilità

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

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

Dabrafenib ha una minima influenza sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Lo stato clinico del paziente e il profilo delle reazioni avverse di dabrafenib devono essere tenuti in mente quando si considera l'abilità del paziente a svolgere attività che richiedono capacità motorie, cognitive o di giudizio. I pazienti devono essere informati del potenziale affaticamento e dei potenziali problemi agli occhi che influenzano queste attività.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Il profilo di sicurezza si basa sui dati di cinque studi clinici in monoterapia che includevano 578 pazienti con melanoma. Le reazioni avverse (ADRs) più frequenti ($\geq 15\%$) che sono segnalate con dabrafenib sono state ipercheratosi, cefalea, piressia, artralgia, affaticamento, nausea, papilloma, alopecia, rash e vomito.

Tabella riassuntiva delle reazioni avverse

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

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

Tabella 3: Reazioni avverse riportate negli studi clinici nel melanoma

Classificazione sistemica organica	Frequenza (tutti i gradi)	Reazioni avverse
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)	Molto comune	Papilloma
	Comune	Carcinoma cutaneo a cellule squamose
	Comune	Cheratosi seborroica
	Comune	Acrochordon (fibromi penduli)
	Comune	Carcinoma a cellule basali
	Non comune	Nuovo melanoma primario
Disturbi del sistema immunitario	Non comune	Ipersensibilità
	Non comune	Pannicolite
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Molto comune	Riduzione dell'appetito
	Comune	Ipofosfatemia
	Comune	Iperglicemia
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	Cefalea
Patologie dell'occhio	Non comune	Uveite
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Molto comune	Tosse
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Nausea
	Molto comune	Vomito
	Molto comune	Diarrea
	Comune	Stipsi
	Non comune	Pancreatite
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Molto comune	Ipercheratosi
	Molto comune	Alopecia
	Molto comune	Rash
	Molto comune	Sindrome da eritrodistsesia palmo-plantare
	Comune	Secchezza della cute
	Comune	Prurito
	Comune	Cheratosi attinica
	Comune	Lesioni della cute
	Comune	Eritema
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Molto comune	Artralgia
	Molto comune	Mialgia
	Molto comune	Dolore alle estremità
Patologie renali e urinarie	Non comune	Insufficienza renale, insufficienza renale acuta
	Non comune	Nefrite
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	Piressia
	Molto comune	Affaticamento
	Molto comune	Brividi
	Molto comune	Astenia
	Comune	Sintomi simil-influenzali
Esami diagnostici	Comune	Riduzione del LVEF
	Non comune	Prolungamento del QT

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Piressia

Negli studi clinici è stata riportata febbre. Nell'1 % dei pazienti degli studi clinici, in soggetti con normale funzionalità renale al basale, sono stati identificati eventi febbrili gravi non-infettivi come febbre accompagnata a gravi brividi, disidratazione, ipotensione e/o insufficienza renale acuta di origine pre-renale (vedere paragrafo 4.8). L'insorgenza di tali eventi febbrili gravi non-infettivi è avvenuta generalmente entro il primo mese di terapia. I pazienti con eventi febbrili gravi non-infettivi hanno risposto bene alla interruzione e/o alla riduzione del trattamento e alla terapia di supporto (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Carcinoma cutaneo a cellule squamose

Casi di carcinoma cutaneo a cellule squamose (che includono quelli classificati come cheratoacantoma o cheratoacantoma sottotipo misto) si sono verificati nel 9 % dei pazienti trattati con dabrafenib. Circa il 70 % degli eventi si verificava entro le prime 12 settimane del trattamento, il tempo mediano dell'insorgenza è stato di 8 settimane. Il novantasei per cento dei pazienti che hanno sviluppato carcinoma cutaneo a cellule squamose (cuSCC) ha continuato il trattamento senza modificare la dose.

Nuovo melanoma primario

Negli studi clinici con dabrafenib sono stati riportati nuovi melanomi primari. I casi sono stati trattati con l'escissione e non hanno richiesto modifiche del trattamento (vedere paragrafo 4.4).

Tumori maligni non-cutanei

L'attivazione del segnale MAP chinasi nelle cellule BRAF *wild type* che sono esposte agli inibitori del BRAF può portare ad un aumento del rischio di tumori maligni non-cutanei, inclusi quelli con mutazioni RAS (vedere paragrafo 4.4). Casi di tumori maligni con mutazioni RAS sono stati osservati con dabrafenib. I pazienti devono essere monitorati come clinicamente indicato.

Prolungamento del QT

Un soggetto della popolazione valutata complessivamente per la sicurezza ha presentato un QTcB > 500 ms e solo il 3 % ha presentato il caso peggiore di prolungamento del QTc di > 60 msec.

Riduzione del LVEF

Riduzione del LVEF è stata riportata nell'1 % dei pazienti, e nella maggior parte dei casi è risultata asintomatica e reversibile. I pazienti con LVEF inferiore al limite più basso dello standard normale non sono stati inclusi negli studi clinici con dabrafenib.

Artralgia

Artralgia è stata riportata molto comunemente negli studi clinici con dabrafenib (25 %) sebbene fosse per la maggior parte di gravità di grado 1 e 2, presentandosi non comunemente di gravità di grado 3 (< 1 %) e non è stato riportato nessun caso di grado 4.

Ipofosfatemia

Ipofosfatemia è stata riportata comunemente negli studi clinici con dabrafenib (7 %). Si deve notare che circa la metà di questi casi (4 %) sono stati di gravità di grado 3.

Pancreatite

Pancreatite è stata riportata nei soggetti trattati con dabrafenib. Un dolore addominale inspiegabile deve essere immediatamente valutato, includendo la misurazione di amilasi e lipasi sieriche. I pazienti devono essere attentamente monitorati quando re-iniziano dabrafenib dopo un episodio di pancreatite (vedere paragrafo 4.4).

Insufficienza renale

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

Popolazioni speciali

Anziani

Del numero totale di pazienti degli studi clinici con dabrafenib (N = 578), il 22 % era di età pari o superiore a 65 anni, e il 6 % era di età pari o superiore a 75 anni. In confronto con i soggetti più giovani (< 65), più soggetti di età ≥ 65 anni hanno avuto reazioni avverse che hanno portato a riduzioni del farmaco in studio (22 % versus 12 %) o ad interruzioni (39 % versus 27 %). Inoltre, i pazienti anziani hanno presentato più reazioni avverse gravi in confronto ai pazienti più giovani (41 % versus 22 %). Nessuna differenza complessiva nell'efficacia è stata osservata tra questi soggetti e i soggetti più giovani.

4.9 Sovradosaggio

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Meccanismo d'azione

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

I dati preclinici generati dai test biochimici hanno dimostrato che dabrafenib inibisce le BRAF chinasi attivando le mutazioni del codone 600 (Tabella 4).

Tabella 4: Attività inibitoria delle chinasi di dabrafenib contro RAF chinasi

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

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

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

Determinazione dello stato della mutazione BRAF

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

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

Efficacia clinica e sicurezza

L'efficacia di dabrafenib nel trattamento di pazienti adulti con melanoma inoperabile o metastatico, positivo per la mutazione BRAF V600 sono stati valutati in 3 studi (BRF113683 [BREAK-3], BRF113929 [BREAK-MB], e BRF113710 [BREAK-2]) che includevano pazienti con mutazioni BRAF V600E e/o V600K. In questi studi clinici erano inclusi in totale 402 soggetti con mutazione BRAF V600E e 49 soggetti con mutazione BRAF V600K. I pazienti con melanoma con mutazioni BRAF diverse da V600E sono stati esclusi dallo studio di conferma (di fase III) e rispetto ai pazienti con mutazione V600K negli studi a braccio singolo l'attività appariva inferiore a quella nei tumori V600E.

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

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

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

L'obiettivo primario dello studio è stato la valutazione dell'efficacia di dabrafenib in confronto a DTIC rispetto alla sopravvivenza libera da progressione (*progression-free survival* PFS) in base alla valutazione dello sperimentatore. Ai pazienti del braccio DTIC era consentito passare a dabrafenib a progressione di malattia confermata da una valutazione radiologica indipendente. Le caratteristiche al basale sono state bilanciate tra i due gruppi di trattamento. Il sessanta per cento dei pazienti erano maschi e il 99,6 % erano

caucasici; l'età mediana era di 52 anni con il 21 % dei pazienti di età ≥ 65 anni, il 98,4 % aveva lo status ECOG di 0 o 1, e il 97 % dei pazienti aveva malattia metastatica.

Alla data dell'analisi pre-specificata, data limite 19 Dicembre 2011, è stato raggiunto un significativo miglioramento dell'endpoint primario PFS (HR = 0,30; 95 % CI 0,18; 0,51; $p < 0,0001$). I risultati di efficacia dell'analisi primaria e di una analisi post-hoc con un follow up a 6-mesi sono riassunti nella Tabella 5. I dati di sopravvivenza globale (*overall survival*) di una ulteriore analisi post-hoc basata sulla data limite del 18 Dicembre 2012 sono riportati nella Figura 1.

Tabella 5: Efficacia nei pazienti non trattati in precedenza (Studio BREAK-3, 25 Giugno 2012)

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

Abbreviazioni: IC: intervallo di confidenza; DTIC: dacarbazine; HR: hazard ratio; NR: non raggiunto

b. Definita come risposta confermata completa + parziale.

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

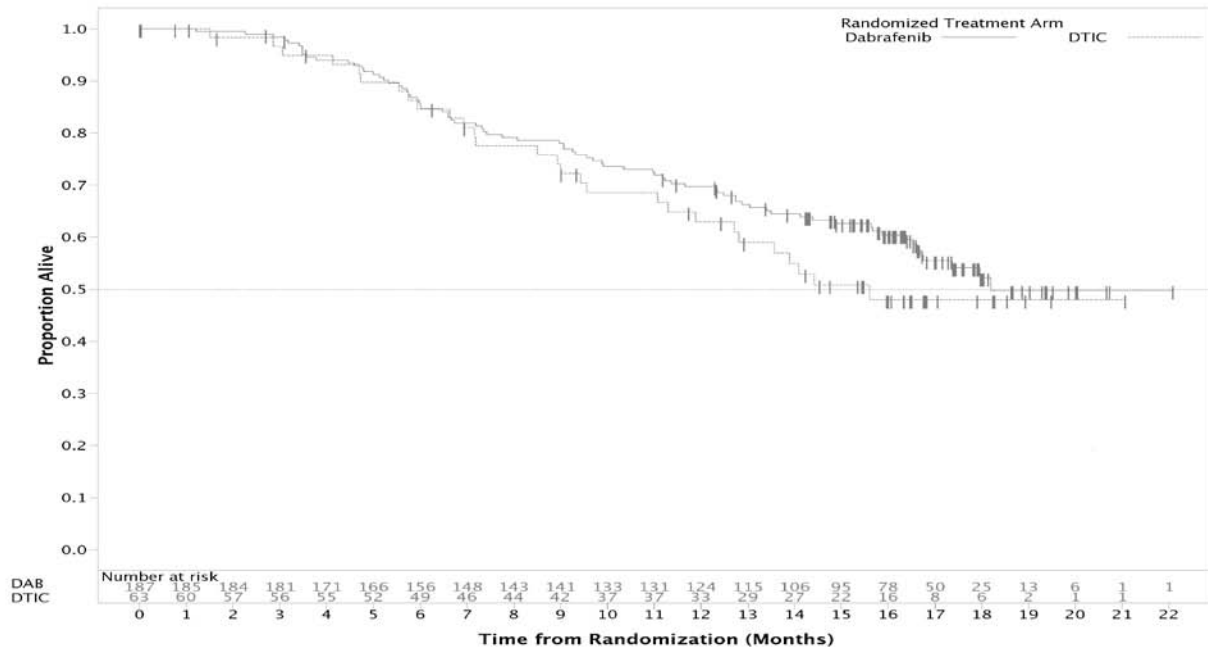
Tabella 6: Dati di sopravvivenza dell'analisi primaria e dell'analisi post-hoc

Data di cut-off	Trattamento	Numero di decessi (%)	Hazard Ratio (95% IC)
19 Dicembre 2011	DTIC	9 (14%)	0,61 (0,25; 1,48) (a)
	dabrafenib	21 (11%)	
25 Giugno 2012	DTIC	21 (33%)	0,75 (0,44; 1,29) (a)
	dabrafenib	55 (29%)	
18 Dicembre 2012	DTIC	28 (44%)	0,76 (0,48; 1,21) (a)
	dabrafenib	78 (42%)	

(a) I pazienti non erano stati censiti al tempo del cross-over

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

Figura 1: Curva di Kaplan-Meier di sopravvivenza globale (BREAK-3) (18 Dicembre 2012)



Pazienti con metastasi cerebrali (risultati dello studio di fase II (BREAK-MB))

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

L'endpoint primario dello studio è stato la percentuale della risposta complessiva intracranica (OIRR) nella popolazione dei pazienti V600E, come da valutazione degli sperimentatori. I risultati della OIRR confermata e altri risultati di efficacia come da valutazione dello sperimentatore sono presentati nella Tabella 7.

Tabella 7: Dati di efficacia nei pazienti con metastasi cerebrali (studio BREAK-MB)

Popolazione di tutti i soggetti trattati				
BRAF V600E (Primario)			BRAF V600K	
Coorte A N=74	Coorte B N=65	Coorte A N=15	Coorte B N=18	
Percentuale di risposta intracranica complessiva, % (95 % IC)^a				
39% (28,0; 51,2) P < 0,001 ^b	31% (19,9; 43,4) P < 0,001 ^b	7% (0,2; 31,9)	22% (6,4; 47,6)	
Durata della risposta intracranica, mediana, mesi (95% IC)				
N=29 4,6 (2,8; NR)	N=20 6,5 (4,6; 6,5)	N=1 2,9 (NR, NR)	N=4 3,8 (NR, NR)	
Risposta globale, % (95% CI)^a				
38% (26,8; 49,9)	31% (19,9; 43,4)	0 (0; 21,8)	28% (9,7; 53,5)	
Durata della risposta, mediana, mesi (95% IC)				
N=28 5,1 (3,7; NR)	N=20 4,6 (4,6; 6,5)	NA	N=5 3,1 (2,8; NR)	
Sopravvivenza libera da progressione, mediana, mesi (95% IC)				
3,7 (3,6; 5,0)	3,8 (3,6; 5,5)	1,9 (0,7; 3,7)	3,6 (1,8; 5,2)	
Sopravvivenza globale, mediana, mesi (95% IC)				
Mediana, mesi	7,6 (5,9; NR)	7,2 (5,9; NR)	3,7 (1,6; 5,2)	5,0 (3,5; NR)

Abbreviazioni: IC: intervallo di confidenza; NR: non raggiunto; NA: non pertinente

a – Risposta confermata.

b – Questo studio è stato disegnato per supportare o rigettare l'ipotesi nulla di OIRR ≤10% (sulla base dei risultati storici) in favore di una ipotesi alternativa di OIRR ≥ 30% in soggetti positivi per la mutazione BRAF V600E.

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

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

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

Popolazione pediatrica

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dabrafenib è assorbito per via orale con un tempo mediano per raggiungere la concentrazione plasmatica al picco 2 ore dopo la dose. La media della biodisponibilità orale assoluta di dabrafenib è del 95 % (90 % IC: 81, 110 %). L'esposizione a dabrafenib (C_{max} e AUC) aumenta in modo proporzionale alla dose tra 12 e 300 mg a seguito di una somministrazione di una dose singola, ma l'aumento è stato inferiore a quello

proporzionale alla dose dopo una dose ripetuta due volte al giorno. Una riduzione dell'esposizione è stata osservata con dosi ripetute, probabilmente a causa dell'induzione del proprio metabolismo. La media dell'accumulo dell'AUC nel rapporto Giorno 18/Giorno 1 è stata di 0,73. A seguito della somministrazione di 150 mg due volte al giorno, la media geometrica di C_{max} , l'AUC(0- τ) e la concentrazione predose ($C\tau$) sono state rispettivamente 1478 ng/ml, 4341 ng*hr/ml e 26 ng/ml.

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

Distribuzione

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

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

Né dabrafenib né i suoi 3 principali metaboliti hanno dimostrato di essere inibitori di Pgp *in vitro*.

Biotrasformazione

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

Eliminazione

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

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

Popolazioni speciali di pazienti

Compromissione epatica

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

metaboliti, la somministrazione di dabrafenib deve essere condotta con cautela nei pazienti con compromissione epatica da moderata a grave (vedere paragrafo 4.2).

Compromissione renale

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

Anziani

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

Peso corporeo e genere

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

Razza

Vi sono dati insufficienti per valutare il potenziale effetto della razza sulla farmacocinetica di dabrafenib.

Popolazione pediatrica

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

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

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

Effetti cardiovascolari inclusi degenerazione/necrosi delle arterie coronarie e/o emorragia, ipertrofia/emorragia della valvola cardiaca atrioventricolare e proliferazione fibrovascolare atriale sono stati osservati nei cani (≥ 2 volte l'esposizione clinica sulla base dell'AUC). Nei topi è stata osservata infiammazione focale a livello arterioso/perivascolare in vari tessuti mentre nei ratti si è osservato un aumento dell'incidenza della degenerazione dell'arteria epatica e della degenerazione spontanea

cardiomiocitica con infiammazione (cardiomiopatia spontanea) ($\geq 0,5$ e $0,6$ volte l'esposizione clinica per i ratti e per i topi rispettivamente). Effetti epatici, inclusa infiammazione e necrosi epatocellulare, sono stati osservati nei topi ($\geq 0,6$ volte l'esposizione clinica).

Infiammazione broncoalveolare dei polmoni è stata osservata in molti cani a ≥ 20 mg/kg/die (≥ 9 volte l'esposizione clinica nell'uomo sulla base dell'AUC) ed è stata associata a respirazione superficiale e/o affannosa.

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

Negli studi di tossicità nei ratti giovani sono stati osservati effetti sulla crescita (riduzione della lunghezza delle ossa lunghe), tossicità renale (depositi tubulari, aumento dell'incidenza di cisti corticali e basofilia tubulare ed aumenti reversibili delle concentrazioni dell'urea e/o della creatinina), tossicità testicolare (degenerazione e dilatazione tubulare) ed apertura vaginale precoce (con nessun effetto associato sul peso ovarico o cambiamenti morfologici dei tessuti riproduttivi femminili).

Dabrafenib è risultato fototossico in un saggio *in vitro* 3T3 Neutral Red Uptake (NRU) su fibroblasti di topo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Lista degli eccipienti

Contenuto delle capsule

Cellulosa microcristallina

Magnesio stearato

Biossido di silicene colloidale

Rivestimento della capsule

Ossido di ferro rosso (E172)

Titanio biossido (E171)

Ipromellosa (E464)

Inchiostro:

Ossido di ferro nero (E172)

Gomma lacca

Glicole propilenico

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

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

Ogni flacone contiene 28 o 120 capsule rigide.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
6900 Cork Airport Business Park
Kinsale Road
Cork
Repubblica d'Irlanda

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

EU/1/13/865/003
EU/1/13/865/004

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

ALLEGATO II

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

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

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

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

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione. In seguito, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio presenterà gli PSUR per questo medicinale conformemente ai requisiti definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107c(7) della direttiva 2001/83/CE e pubblicato sul sito web dei medicinali europei.

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

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

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

Quando le date per la presentazione di un rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) e l'aggiornamento del RMP coincidono, essi possono essere presentati allo stesso tempo.

• Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio

Non pertinente

• Obbligo di condurre misure post-autorizzative

Non pertinente

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

CARTONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tafinlar 50 mg capsule rigide
dabrafenib

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

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

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

28 capsule
120 capsule

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

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

Contiene essiccante, non rimuovere o ingerire.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

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

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

GlaxoSmithKline Trading Services Limited, 6900 Cork Airport Business Park, Kinsale Road, Cork, Repubblica d'Irlanda

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

EU/1/13/865/001

EU/1/13/865/002

13. NUMERO DI LOTTO<, CODICI DELLA DONAZIONE E DEL PRODOTTO>

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

tafinlar 50 mg

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

ETICHETTA DEL FLACONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tafinlar 50 mg capsule
dabrafenib

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

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

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

28 capsule
120 capsule

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

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

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

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

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

GlaxoSmithKline Trading Services Limited, 6900 Cork Airport Business Park, Kinsale Road, Cork, Repubblica d'Irlanda

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

EU/1/13/865/001

EU/1/13/865/002

13. NUMERO DI LOTTO<, CODICI DELLA DONAZIONE E DEL PRODOTTO>

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

CARTONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tafinlar 75 mg capsule rigide
dabrafenib

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

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

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

28 capsule
120 capsule

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

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

Contiene essiccante, non rimuovere o ingerire.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

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

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

GlaxoSmithKline Trading Services Limited, 6900 Cork Airport Business Park, Kinsale Road, Cork, Repubblica d'Irlanda

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

EU/1/13/865/003

EU/1/13/865/004

13. NUMERO DI LOTTO<, CODICI DELLA DONAZIONE E DEL PRODOTTO>

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

tafinlar 75 mg

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

ETICHETTA DEL FLACONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tafinlar 75 mg capsule
dabrafenib

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

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

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

28 capsule
120 capsule

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

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

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

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

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

GlaxoSmithKline Trading Services Limited, 6900 Cork Airport Business Park, Kinsale Road, Cork, Repubblica d'Irlanda

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

EU/1/13/865/003

EU/1/13/865/004

13. NUMERO DI LOTTO<, CODICI DELLA DONAZIONE E DEL PRODOTTO>

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Tafinlar 50 mg capsula rigida (capsula)

Tafinlar 75 mg capsula rigida (capsula)

dabrafenib

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

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

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

Contenuto di questo foglio:

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

1. Che cos'è Tafinlar e a cosa serve

Tafinlar è un medicinale che contiene il principio attivo dabrafenib. Viene usato negli adulti per trattare un tipo di tumore della pelle chiamato melanoma,

- che ha una particolare variazione (mutazione) in un gene chiamato "BRAF",
- e che si è diffuso in altre parti del corpo o non può essere rimosso con la chirurgia.

Questa mutazione del gene può aver causato lo sviluppo del melanoma. Tafinlar ha come bersaglio le proteine prodotte da questo gene BRAF modificato e rallenta o blocca lo sviluppo del tumore.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Tafinlar

Tafinlar può essere usato solo per trattare melanomi con una variazione (mutazione) del gene BRAF, pertanto il medico deve prima prelevare un campione di tessuto tumorale per verificare se Tafinlar sia adatto per lei.

Non prenda Tafinlar:

- ➔ **se è allergico** a dabrafenib o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati nel paragrafo 6). **Controlli con il medico** se pensa che ciò la riguardi. Non prenda Tafinlar.

Avvertenze e precauzioni

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

- ha qualsiasi **problema al fegato**
- ha o ha avuto qualsiasi **problema ai reni**

Il medico può prelevare dei campioni di sangue per controllare la funzionalità del fegato e dei reni mentre sta prendendo Tafinlar.

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

Condizioni per le quali può essere necessario porre attenzione

Alcune persone che assumono Tafinlar sviluppano altre condizioni che possono essere gravi.

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

Febbre (temperatura elevata)

- Questo medicinale può causare febbre (vedere anche paragrafo 4). **Informi immediatamente il medico, il farmacista o l'infermiere se le viene la febbre** mentre sta assumendo questo medicinale.

Modifiche della pelle durante e dopo il trattamento

- Il medico controllerà la sua pelle prima di iniziare a prendere questo medicinale e regolarmente durante il trattamento.
- **Informi immediatamente il medico** se nota qualsiasi modifica della pelle mentre sta prendendo questo medicinale o dopo il trattamento (vedere anche paragrafo 4).

Problemi agli occhi

- Deve essere effettuato un controllo degli occhi da parte del medico mentre sta prendendo questo medicinale.
 - **Informi immediatamente il medico** se presenta rossore e irritazione agli occhi, visione offuscata, dolore agli occhi e altri cambiamenti nella visione durante il trattamento (vedere anche paragrafo 4).
- ➔ **Legga le informazioni sulla febbre, le modifiche della pelle e i problemi agli occhi nel paragrafo 4 di questo foglio. Informi il medico, il farmacista o l'infermiere se presenta uno qualsiasi dei segni e sintomi elencati.**

Bambini e adolescenti

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

Altri medicinali e Tafinlar

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

Alcuni medicinali possono avere effetto sul funzionamento di Tafinlar o possono aumentare la probabilità che lei abbia effetti indesiderati.

Tafinlar può anche avere effetto sul funzionamento di altri medicinali. Questi includono:

- **medicinali per il controllo delle nascite** (*contraccettivi*) contenenti ormoni, come pillole, iniezioni o cerotti
- warfarin e acenocumarolo, medicinali usati per **fluidificare il sangue**
- digossina, usata per trattare i **disturbi cardiaci**
- medicinali per trattare le **infezioni fungine**, come chetoconazolo, itraconazolo, voriconazolo e posaconazolo
- alcuni calcio-antagonisti, usati per trattare la **pressione alta del sangue**, come diltiazem, felodipina, nicardipina, nifedipina o verapamil
- medicinali per trattare il **cancro**, come cabazitaxel
- alcuni medicinali usati per trattare alcuni **disturbi psichiatrici**, come aloperidolo

- alcuni antibiotici, come claritromicina, doxiciclina e telitromicina
- alcuni medicinali per la **tubercolosi** (TB), come rifampicina
- alcuni medicinali che riducono i livelli di **colesterolo**, come atorvastatina e simvastatina
- alcuni **immunosoppressori**, come ciclosporina, tacrolimus e sirolimus
- medicinali che **riducono l'acidità di stomaco**, come omeprazolo
- alcuni medicinali **anti-infiammatori**, come desametasone e metilprednisolone
- alcuni medicinali per trattare l'**HIV**, come ritonavir, amprenavir, indinavir, darunavir, delavirdina, efavirenz, fosamprenavir, lopinavir, nelfinavir, tipranavir, saquinavir e atazanavir
- alcuni medicinali usati per **alleviare il dolore**, come fentanyl e metadone
- medicinali per trattare le convulsioni (**epilessia**), come fenitoina, fenobarbital, primidone, acido valproico o carbamazepina
- medicinali **anti-depressivi**, come nefazodone e medicinali contenenti l'erba di san Giovanni (*Hypericum perforatum*)

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

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

Gravidanza, allattamento e fertilità

Tafinlar non è raccomandato durante la gravidanza.

- Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, chiedi consiglio al medico, al farmacista o all'infermiere prima di prendere questo medicinale. Tafinlar non è raccomandato durante la gravidanza perché può potenzialmente provocare danno al feto.
- Se è una donna in età fertile, deve usare un metodo per il controllo delle nascite affidabile mentre sta prendendo Tafinlar e per 28 giorni dopo che ha smesso di prenderlo.
- I medicinali per il controllo delle nascite contenenti ormoni (come pillole, iniezioni o cerotti) potrebbero non funzionare così bene mentre sta prendendo Tafinlar. E' necessario usare un altro metodo per il controllo delle nascite affidabile, come il profilattico, in modo da non iniziare una gravidanza mentre sta assumendo questo medicinale. Chiedi consiglio al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Se inizia una gravidanza mentre sta assumendo questo medicinale, informi immediatamente il medico.

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

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

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

Fertilità – sia uomini sia donne

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

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

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

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

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

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

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

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

3. Come prendere Tafinlar

Quanto prenderne

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

La dose raccomandata di Tafinlar è di due capsule da 75 mg due volte al giorno (corrispondenti ad una dose giornaliera di 300 mg).

Il medico può decidere che deve prendere una dose più bassa se presenta effetti indesiderati. Tafinlar è anche disponibile in capsule da 50 mg, qualora sia raccomandata una riduzione della dose.

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

Come prenderlo

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

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

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

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

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

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

Se dimentica di prendere Tafinlar

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

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

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

Se prende più Tafinlar di quanto deve

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

Non interrompa Tafinlar senza consiglio medico

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

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

4. Possibili effetti indesiderati

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

Effetti indesiderati gravi

Febbre (temperatura elevata)

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

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

Modifiche della pelle

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

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

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

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

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

Controlli la pelle regolarmente mentre sta prendendo Tafinlar.

Se nota uno qualsiasi dei seguenti:

- nuova verruca
- male alla pelle o protuberanza rossastra che sanguina o non si rimargina
- modifica della grandezza o del colore di un neo.

➔ **Informi il medico, il farmacista o l'infermiere il più presto possibile** se presenta uno di questi sintomi sia per la prima volta o se essi peggiorano.

Problemi agli occhi

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

- rossore ed irritazione all'occhio
- visione offuscata
- dolore all'occhio
- aumentata sensibilità alla luce
- macchie che galleggiano davanti agli occhi

➔ **Contatti immediatamente il medico, il farmacista o l'infermiere** se presenta questi sintomi.

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

Altri effetti indesiderati

Oltre agli effetti indesiderati gravi di sopra menzionati, le persone che prendono Tafinlar possono anche presentare altri effetti indesiderati. Questi includono i seguenti:

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

- Ispessimento degli strati esterni della pelle
- Effetti della pelle come eruzione, escrescenze simili a verruche, o rossore e gonfiore dei palmi, delle dita e delle piante dei piedi (vedere 'Modifiche della pelle' all'inizio del paragrafo 4)
- Mal di testa
- Nausea, vomito, diarrea
- Diminuzione dell'appetito
- Brividi
- Debolezza
- Mancanza di energia
- Febbre (vedere 'Febbre (temperatura elevata)' all'inizio del paragrafo 4)
- Dolore alle articolazioni, dolore muscolare, o dolore alle mani o ai piedi
- Tosse
- Perdita o assottigliamento inusuale dei capelli.

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

- Stitichezza
- Malattia simil-influenzale
- Basso fosforo nel sangue, rilevato dagli esami del sangue
- Aumento dello zucchero (glucosio) nel sangue, rilevato dagli esami del sangue
- Cambiamenti nel modo in cui il cuore pompa il sangue
- Effetti della pelle che comprendono rilievi della pelle ruvidi squamosi, ispessimento della pelle marrone o giallastro, escrescenze della pelle, pelle secca, protuberanze lucide, ferite aperte, prurito o rossore della pelle (vedere 'Modifiche della pelle' all'inizio del paragrafo 4).

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

- Infiammazione dell'occhio (Uveite, vedere 'Problemi agli occhi' all'inizio del paragrafo 4)

- Infiammazione del pancreas (che causa un forte dolore addominale)
- Infiammazione dello strato grasso sotto la pelle, i sintomi includono noduli molli della pelle
- Reazione allergica
- Nuovo melanoma
- Problemi renali, insufficienza renale, rilevata dagli esami del sangue
- Disturbi del ritmo cardiaco

Segnalazione degli effetti indesiderati

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

Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Tafinlar

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

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

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

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

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Tafinlar

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

Descrizione dell'aspetto di Tafinlar e contenuto della confezione

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

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

I flaconi sono opachi, di colore bianco, in polietilene ad alta densità (HDPE) con tappo a vite in polipropilene.

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

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
6900 Cork Airport Business Park
Kinsale Road
Cork
Repubblica d'Irlanda

Produttore

Glaxo Wellcome, S.A.
Avda. Extremadura, 3
09400 Aranda De Duero
Burgos
Spagna

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

België/Belgique/Belgien

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.
Tél/Tel: + 32 (0)2 656 21 11

Lietuva

GlaxoSmithKline Lietuva UAB
Tel: + 370 5 264 90 00
info.lt@gsk.com

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Luxembourg/Luxemburg

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 (0)2 656 21 11

Česká republika

GlaxoSmithKline s.r.o.
Tel: + 420 222 001 111
cz.info@gsk.com

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Danmark

GlaxoSmithKline Pharma A/S
Tlf: + 45 36 35 91 00
dk-info@gsk.com

Malta

GlaxoSmithKline Malta
Tel: + 356 21 238131

Deutschland

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
Tel.: + 49 (0)89 36044 8701
produkt.info@gsk.com

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)30 6938100
nlinfo@gsk.com

Eesti

GlaxoSmithKline Eesti OU
Tel: + 372 6676 900
estonia@gsk.com

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00
firmapost@gsk.no

Ελλάδα

GlaxoSmithKline A.E.B.E.
Τηλ: + 30 210 68 82 100

Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH
Tel: + 43 (0)1 97075 0
at.info@gsk.com

España

GlaxoSmithKline, S.A.
Tel: + 34 902 202 700
es-ci@gsk.com

France

Laboratoire GlaxoSmithKline
Tél: + 33 (0)1 39 17 84 44
diam@gsk.com

Hrvatska

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel: + 385 1 6051999

Ireland

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 353 (0)1 4955000

Ísland

GlaxoSmithKline ehf.
Tel: + 354 530 3700

Italia

GlaxoSmithKline S.p.A.
Tel: + 39 (0)45 9218 111

Κύπρος

GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd
Τηλ: + 357 22 397000

Latvija

GlaxoSmithKline Latvia SIA
Tel: + 371 67312687
lv-epasts@gsk.com

Polska

GSK Services Sp. z.o.o.
Tel.: + 48 (0)22 576 9000

Portugal

GlaxoSmithKline – Produtos
Farmacêuticos, Lda.
Tel: + 351 21 412 95 00
FLPT@gsk.com

România

GlaxoSmithKline (GSK) S.R.L.
Tel: + 4021 3028 208

Slovenija

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel: + 386 (0)1 280 25 00
medical.x.si@gsk.com

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Slovakia s. r. o.
Tel: + 421 (0)2 48 26 11 11
repcia.sk@gsk.com

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30
Finland.tuoteinfo@gsk.com

Sverige

GlaxoSmithKline AB
Tel: + 46 (0)8 638 93 00
info.produkt@gsk.com

United Kingdom

GlaxoSmithKline UK
Tel: + 44 (0)800 221441
customercontactuk@gsk.com

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti d'informazioni

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

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