

**ANEXO I**

**FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

## **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Finlee 10 mg comprimidos dispersables

## **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada comprimido dispersable contiene mesilato de dabrafenib equivalente a 10 mg de dabrafenib.

### Excipiente con efecto conocido

Cada comprimido dispersable contiene <0,00078 mg de alcohol bencílico.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## **3. FORMA FARMACÉUTICA**

Comprimido dispersable.

Comprimido de 6 mm, biconvexo, redondo, de color blanco a ligeramente amarillo, marcado con una “D” en un a cara y “NVR” en la otra.

## **4. DATOS CLÍNICOS**

### **4.1 Indicaciones terapéuticas**

#### Glioma de bajo grado

Finlee, en combinación con trametinib, está indicado para el tratamiento de pacientes pediátricos a partir de 1 año de edad con glioma de bajo grado (GBG) con una mutación BRAF V600E que requieren terapia sistémica.

#### Glioma de alto grado

Finlee, en combinación con trametinib, está indicado para el tratamiento de pacientes pediátricos a partir de 1 año de edad con glioma de alto grado (GAG) con una mutación BRAF V600E que han recibido al menos un tratamiento previo de radiación y/o quimioterapia.

### **4.2 Posología y forma de administración**

El tratamiento con Finlee debe iniciarse y ser supervisado por un médico especializado en el uso de medicamentos anticancerígenos.

Antes de comenzar el tratamiento con Finlee, los pacientes deben tener confirmación de mutación BRAF V600E positiva evaluada mediante un producto sanitario de diagnóstico *in vitro* (DIV) con marcado CE indicado para el correspondiente fin. Si el DIV con marcado CE no está disponible, la confirmación de BRAF V600E debe evaluarse mediante un test alternativo validado.

Finlee se utiliza en combinación con trametinib polvo para solución oral. Consulte en la Ficha Técnica (FT) la posología de trametinib polvo para solución oral.

Finlee no se debe reemplazar con otras formulaciones de dabrafenib ya que no se ha demostrado la bioequivalencia (ver sección 5.2).

## Posología

La dosis recomendada de Finlee dos veces al día se determina en función del peso corporal (Tabla 1).

**Tabla 1 Pauta posológica en función del peso corporal**

Peso corporal*	Dosis recomendada (mg de dabrafenib) dos veces al día	Dosis recomendada (número de comprimidos de 10 mg) dos veces al día
8 a 9 kg	20 mg	2
10 a 13 kg	30 mg	3
14 a 17 kg	40 mg	4
18 a 21 kg	50 mg	5
22 a 25 kg	60 mg	6
26 a 29 kg	70 mg	7
30 a 33 kg	80 mg	8
34 a 37 kg	90 mg	9
38 a 41 kg	100 mg	10
42 a 45 kg	110 mg	11
46 a 50 kg	130 mg	13
≥51 kg	150 mg	15

\* Redondear el peso corporal al kg más cercano, si es necesario.  
No se ha establecido la dosis recomendada para pacientes con un peso corporal inferior a 8 kg.  
Para instrucciones de administración para el tratamiento con trametinib cuando se utiliza en combinación con Finlee, consultar la sección “Posología y forma de administración” de la Ficha Técnica de trametinib polvo para solución oral.

### Duración del tratamiento

El tratamiento con Finlee debe continuar hasta la progresión de la enfermedad o hasta el desarrollo de una toxicidad inaceptable. Se dispone de datos limitados en pacientes mayores de 18 años de edad con glioma, por lo que el tratamiento continuado hasta la edad adulta debe basarse en los beneficios y riesgos para el paciente individual según la evaluación del médico.

### Dosis olvidadas o retrasadas

Si olvida una dosis de Finlee, solo se debe tomar si faltan más de 6 horas para la siguiente dosis programada. Si se producen vómitos después de tomar Finlee, no se debe administrar una dosis adicional y la siguiente dosis se debe tomar a la siguiente hora programada.

### Modificación de dosis

El manejo de las reacciones adversas puede requerir la reducción de dosis, la interrupción del tratamiento o la suspensión del tratamiento (ver las Tablas 2 y 3).

Si apareciera toxicidad relacionada, se debe suspender o interrumpir o reducir simultáneamente la dosis de ambos dabrafenib y trametinib. Solo en los casos de uveítis, de neoplasia maligna no cutánea con mutación RAS positiva (de forma principal relacionado con dabrafenib), de reducción en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), de oclusión de las venas retinianas (OCV), de desprendimiento del epitelio pigmentario retiniano (DEPR) y de enfermedad pulmonar intersticial (EPI) / neumonitis (principalmente relacionado con trametinib), podría ser necesario que solo se modificara la dosis de uno de los dos tratamientos.

No se recomienda realizar modificaciones o interrupciones del tratamiento por reacciones adversas de neoplasias malignas cutáneas (ver sección 4.4).

**Tabla 2 Esquema de modificaciones de dosis según el grado de reacciones adversas (excepto pirexia)**

Grado (CTC-AA)*	Modificaciones de dosis recomendadas de dabrafenib
Grado 1 o Grado 2 (Tolerable)	Continuar el tratamiento y monitorizar a los pacientes en función de la clínica.
Grado 2 (Intolerable) o Grado 3	Interrumpir el tratamiento hasta que la toxicidad sea de Grado 0 a 1 y reducir la dosis un nivel cuando se reinicie el tratamiento. Ver Tabla 3 para obtener orientación sobre el nivel de dosis.
Grado 4	Suspender o interrumpir el tratamiento hasta que la toxicidad sea de Grado 0 a 1 y reducir un nivel la dosis cuando se reinicie el tratamiento. Ver Tabla 3 para obtener orientación sobre el nivel de dosis.

\* Grado de intensidad de reacciones adversas clínicas según los Criterios Terminológicos Comunes de Acontecimientos Adversos (CTC-AA).

**Tabla 3 Niveles de reducción de dosis recomendados para reacciones adversas**

Peso corporal	Dosis recomendada (mg de dabrafenib) dos veces al día	Dosis reducida (número de comprimidos de 10 mg) dos veces al día		
		Primer nivel de reducción	Segundo nivel de reducción	Tercer nivel de reducción
8 a 9 kg	20 mg	1	N/P	N/P
10 a 13 kg	30 mg	2	1	N/P
14 a 17 kg	40 mg	3	2	1
18 a 21 kg	50 mg	3	2	1
22 a 25 kg	60 mg	4	3	2
26 a 29 kg	70 mg	5	4	2
30 a 33 kg	80 mg	5	4	3
34 a 37 kg	90 mg	6	5	3
38 a 41 kg	100 mg	7	5	3
42 a 45 kg	110 mg	7	6	4
46 a 50 kg	130 mg	9	7	4
≥51 kg	150 mg	10	8	5

N/P=no procede  
Suspender definitivamente el tratamiento con Finlee si no tolera 10 mg dos veces al día o un máximo de 3 reducciones de la dosis.

Cuando una reacción adversa individual se maneja de manera efectiva, se puede considerar realizar un re escalado de dosis, siguiendo las mismas pautas posológicas empleadas para las reducciones de dosis. La pauta posológica de dabrafenib no debe exceder de la dosis recomendada indicada en la Tabla 1.

Modificaciones de la dosis para reacciones adversas seleccionadas

*Pirexia*

Si la temperatura del paciente es  $\geq 38$  °C se debe interrumpir el tratamiento con dabrafenib y trametinib. En caso de recurrencia, el tratamiento también se puede interrumpir ante el primer síntoma de pirexia. Debe iniciarse un tratamiento con antipiréticos como ibuprofeno o acetaminofén/paracetamol. Debe considerarse el uso de corticosteroides orales en aquellos casos en los que los antipiréticos no sean suficientes. Se debe evaluar a los pacientes para detectar signos y síntomas de infección y, si es necesario, tratarlos de acuerdo con la práctica local (ver sección 4.4). Se debe reiniciar el tratamiento cuando el paciente no presente síntomas durante al menos 24 horas, ya sea (1) al mismo nivel de dosis, o (2) reduciendo un nivel de dosis, si la pirexia ocurre repetidamente y/o va acompañada de otros síntomas graves como deshidratación, hipotensión o insuficiencia renal.

Excepciones de modificación de dosis (cuando se reduce la dosis de uno de los dos tratamientos) para reacciones adversas seleccionadas

*Uveítis*

Si el tratamiento local puede controlar la inflamación ocular, no es necesario hacer ningún ajuste de dosis para la uveítis. En el caso que no respondiera al tratamiento local ocular, se debe suspender dabrafenib hasta que se resuelva la inflamación ocular y se debe reiniciar con dabrafenib reducido en un nivel de dosis. No es necesario modificar la dosis de trametinib cuando se toma en combinación con dabrafenib (ver sección 4.4).

*Neoplasias malignas no-cutáneas con mutación RAS-positiva*

En pacientes con una neoplasia maligna no cutánea con mutación RAS positiva se deben sopesar los beneficios y riesgos antes de continuar con el tratamiento con dabrafenib. No es necesario modificar la dosis de trametinib cuando se toma en combinación con dabrafenib (ver sección 4.4).

*Reducción en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI)/Disfunción del ventrículo izquierdo*

Si se produce una reducción absoluta de >10% de la FEVI en comparación con la situación basal y que está por debajo del límite inferior normal (LIN) establecido, por favor consulte la Ficha Técnica de trametinib polvo para solución oral (ver sección 4.2) para ver las instrucciones de modificación de dosis de trametinib. No es necesario modificar la dosis de dabrafenib cuando se toma en combinación con trametinib (ver sección 4.4).

*Oclusión de las venas retinianas (OCV) y desprendimiento del epitelio pigmentario retiniano (DEPR)*

Si durante el tratamiento combinado con dabrafenib y trametinib los pacientes notifican nuevas alteraciones en la visión, como una disminución de la visión central, visión borrosa o pérdida de visión, por favor consulte la Ficha Técnica de trametinib polvo para solución oral (ver sección 4.2) para ver las instrucciones de modificación de dosis de trametinib. En los casos confirmados de OCV o DEPR no es necesario modificar la dosis de dabrafenib cuando se toma en combinación con trametinib.

*Enfermedad pulmonar intersticial (EPI) / Neumonitis*

Los pacientes en tratamiento con dabrafenib en combinación con trametinib con sospechas de padecer EPI o neumonitis, incluyendo pacientes que presenten síntomas pulmonares nuevos o progresivos y signos de tos, disnea, hipoxia, derrame pleural o infiltrados, a la espera de las pruebas clínicas, por favor consulte la Ficha Técnica de trametinib polvo para solución oral (ver sección 4.2) para ver las instrucciones de modificación de dosis de trametinib. En los casos de EPI o neumonitis no es necesario modificar la dosis de dabrafenib cuando se toma en combinación con trametinib.

*Poblaciones especiales*

*Insuficiencia hepática*

No se requieren ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. No existen datos clínicos en pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave y no se ha podido determinar la posible necesidad de ajustar la dosis (ver sección 5.2). El metabolismo hepático y la secreción biliar son las principales rutas de eliminación de dabrafenib y sus metabolitos, por lo que los pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave pueden presentar un aumento de la exposición. Dabrafenib se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave.

*Insuficiencia renal*

No se requieren ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. No existen datos clínicos en pacientes con insuficiencia renal grave y no se ha podido determinar la posible necesidad de ajustar la dosis (ver sección 5.2). Dabrafenib se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave.

### *Población pediátrica*

No se ha establecido la seguridad y eficacia del tratamiento combinado con dabrafenib y trametinib en niños menores de 1 año de edad. No se dispone de datos. En los estudios de dabrafenib en animales jóvenes aparecieron efectos, los cuales no fueron observados en animales adultos (ver sección 5.3). Los datos de seguridad a largo plazo en pacientes pediátricos son actualmente limitados.

### Forma de administración

Finlee se administra por vía oral.

Finlee se debe tomar sin alimentos, al menos una hora antes o dos horas después de una comida (ver sección 5.2). Si el paciente no es capaz de tolerar las condiciones de ayuno, se le puede dar lactancia materna y/o de fórmula a demanda.

Se recomienda que las dosis de Finlee se tomen a la misma hora cada día, dejando un intervalo de aproximadamente 12 horas entre dosis. La dosis diaria de trametinib se debe tomar a la vez que la dosis matutina o la dosis vespertina de Finlee.

Si el paciente no es capaz de tragar y tiene una sonda nasogástrica colocada, la suspensión de Finlee comprimidos se puede administrar a través de la sonda.

Para consultar las instrucciones de preparación y administración, ver la sección 6.6.

### **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Finlee comprimidos dispersables están indicados para su uso en combinación con trametinib polvo para solución oral ya que existen datos limitados de eficacia para la monoterapia con dabrafenib y para la monoterapia con trametinib en el glioma con mutación BRAF V600 positiva. Se debe consultar la Ficha Técnica de trametinib polvo para solución oral antes de comenzar el tratamiento. Por favor, consultar la Ficha Técnica de trametinib polvo para solución oral para información adicional sobre las advertencias y precauciones asociados al tratamiento con trametinib.

### Test mutación BRAF V600E

No se ha establecido la eficacia y seguridad de dabrafenib en pacientes con glioma BRAF no mutado. Dabrafenib no se debe utilizar en pacientes con glioma BRAF no mutado (ver sección 5.1).

### Nuevas neoplasias malignas

Pueden aparecer nuevas neoplasias malignas, cutáneas y no cutáneas, cuando dabrafenib se utiliza en combinación con trametinib.

### Neoplasias malignas cutáneas

En pacientes adultos tratados con dabrafenib en combinación con trametinib se han observado neoplasias malignas cutáneas, como carcinoma cutáneo de células escamosas (CCE), incluido el queratoacantoma y el nuevo melanoma primario (ver sección 4.8). Antes de empezar el tratamiento con dabrafenib, se recomienda realizar exámenes cutáneos. Durante todo el tratamiento y durante los 6 meses posteriores a la finalización del tratamiento las revisiones se realizarán mensualmente. Se debe monitorizar a los pacientes durante un periodo de 6 meses tras la suspensión del tratamiento con dabrafenib o hasta la iniciación de otra terapia antineoplásica.

Las lesiones cutáneas sospechosas se deben tratar con extirpación dermatológica y no requieren modificaciones del tratamiento. Se debe indicar a los pacientes que informen inmediatamente a su médico si desarrollan nuevas lesiones cutáneas.

#### Neoplasias malignas no cutáneas

Los experimentos *in vitro* han demostrado señales de activación paradójica de la proteína quinasa activada por mitógenos (MAP-kinasa) en células BRAF nativas con mutaciones RAS, cuando fueron expuestas a inhibidores BRAF. Esto puede provocar un aumento del riesgo de aparición de neoplasias malignas no cutáneas relacionadas con la exposición a dabrafenib (ver sección 4.8) cuando existen mutaciones en RAS. Se han notificado neoplasias malignas asociadas a mutaciones RAS en los estudios clínicos en adultos, en pacientes tratados con otro inhibidor de BRAF (leucemia mielomonocítica crónica y carcinoma no cutáneo de células escamosas en cabeza y cuello), así como en pacientes tratados con dabrafenib en monoterapia (adenocarcinoma pancreático, adenocarcinoma del conducto biliar), y con dabrafenib en combinación con trametinib (cáncer colorectal, cáncer de páncreas).

Antes de administrar dabrafenib a pacientes con un cáncer previo o simultáneo, asociado a mutaciones RAS, se deben considerar los beneficios y los riesgos. Los pacientes deberán someterse a un cribado para detectar neoplasias malignas ocultas preexistentes.

Tras la suspensión del tratamiento con dabrafenib, se debe continuar la monitorización de neoplasias malignas no cutáneas secundarias/recurrentes durante 6 meses o hasta el inicio de otro tratamiento antineoplásico. Cualquier resultado anómalo debe ser tratado de acuerdo a la práctica clínica.

#### Hemorragias

Se han notificado acontecimientos hemorrágicos en pacientes adultos y pediátricos que tomaban dabrafenib en combinación con trametinib (ver sección 4.8). Se han producido acontecimientos hemorrágicos graves y hemorragias mortales en pacientes adultos tratados con dabrafenib en combinación con trametinib. No se ha establecido la posibilidad de que se produzcan estos acontecimientos en pacientes con recuentos bajos de plaquetas ( $<75\ 000/\text{mm}^3$ ), debido a que estos pacientes fueron excluidos de los estudios clínicos. El riesgo de hemorragia se puede incrementar con el uso concomitante de tratamientos anticoagulantes o antiplaquetarios. Si se produce una hemorragia, se debe tratar a los pacientes según la práctica clínica adecuada.

#### Alteración visual

Se han notificado reacciones oftalmológicas, incluyendo uveítis e iridociclitis, en pacientes pediátricos que tomaban dabrafenib en combinación con trametinib (ver sección 4.8), en algunos casos con un tiempo de inicio de varios meses. En estudios clínicos en pacientes adultos tratados con dabrafenib se han notificado reacciones oftalmológicas, incluyendo uveítis, iridociclitis e iritis. Se debe monitorizar a los pacientes de manera rutinaria durante el tratamiento, para detectar signos y síntomas oculares (del tipo, cambios en la visión, fotofobia y dolor ocular).

No es necesario modificar la dosis, siempre y cuando los tratamientos eficaces locales puedan controlar la inflamación ocular. Si la uveítis no responde al tratamiento ocular local se debe suspender dabrafenib hasta la resolución de la inflamación ocular y luego reiniciar con dabrafenib reducido en un nivel de dosis. Tras el diagnóstico de uveítis, no es necesario modificar la dosis de trametinib cuando se toma en combinación con dabrafenib.

Con dabrafenib en combinación con trametinib puede aparecer DEPR y OCV. Por favor consulte la Ficha Técnica de trametinib polvo para solución oral (ver sección 4.4).

Tras el diagnóstico de OCV o DEPR, no es necesario modificar la dosis de dabrafenib cuando se toma en combinación con trametinib.

## Pirexia

En los estudios clínicos pediátricos y en adultos con dabrafenib se han notificado episodios de fiebre (ver sección 4.8). Los acontecimientos febriles graves no infecciosos, se definieron como fiebre acompañada de escalofríos graves, deshidratación, hipotensión y/o insuficiencia renal aguda de origen pre renal en sujetos con una función renal normal. En los pacientes pediátricos que recibieron dabrafenib en combinación con trametinib, la mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición de la primera pirexia fue de 1,3 meses. En los pacientes adultos con melanoma irreseccable o metastásico que recibieron dabrafenib en combinación con trametinib y que presentaron pirexia, aproximadamente la mitad de los primeros episodios de pirexia tuvieron lugar durante el primer mes de tratamiento y aproximadamente un tercio de los pacientes presentaron 3 o más episodios. Los pacientes con acontecimientos febriles graves no infecciosos respondieron bien a las reducciones y/o interrupciones de dosis y a los cuidados complementarios.

Se debe interrumpir el tratamiento con dabrafenib y trametinib si la temperatura del paciente es  $\geq 38$  °C (ver sección 5.1). En caso de recurrencia, el tratamiento también se puede interrumpir ante el primer síntoma de pirexia. Debe iniciarse un tratamiento con antipiréticos como ibuprofeno o acetaminofén/paracetamol. Debe considerarse el uso de corticosteroides orales en aquellos casos en los que los antipiréticos no sean suficientes. Los pacientes deben ser evaluados para detectar signos y síntomas de infección. El tratamiento se puede reiniciar una vez que desaparezca la fiebre. Si la fiebre está asociada con otros signos o síntomas graves, de acuerdo a la clínica del paciente se debe reiniciar el tratamiento a una dosis reducida una vez que la fiebre haya remitido (ver sección 4.2).

## Reducción en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI)/Disfunción del ventrículo izquierdo

Se ha notificado que dabrafenib en combinación con trametinib disminuye la FEVI tanto en pacientes adultos como pediátricos (ver sección 4.8). En los estudios clínicos en pacientes pediátricos, la mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición de la primera disminución de la FEVI fue de aproximadamente un mes. En los estudios clínicos en pacientes adultos, la mediana del tiempo de aparición de la primera disfunción del ventrículo izquierdo, fallo cardíaco y disminución de la FEVI fue entre 2 y 5 meses.

En pacientes que reciben dabrafenib en combinación con trametinib, se han notificado casos esporádicos de disfunción del ventrículo izquierdo grave y aguda debido a miocarditis. Se observó una recuperación completa al suspender el tratamiento. Los médicos deben estar atentos a la posibilidad de miocarditis en pacientes que desarrollen signos o síntomas cardíacos nuevos o que empeoren. Para información adicional, por favor consulte la Ficha Técnica de trametinib polvo para solución oral (ver sección 4.4). No es necesario modificar la dosis de dabrafenib cuando se toma en combinación con trametinib.

## Fallo renal

Se han identificado casos de fallo renal en  $\leq 1\%$  de los pacientes adultos tratados con dabrafenib en combinación con trametinib. Los casos observados en pacientes adultos estuvieron asociados generalmente a pirexia y deshidratación, y respondieron bien a interrupciones de dosis y con medidas generales complementarias. También se ha notificado en pacientes adultos nefritis granulomatosa. Se deben monitorizar periódicamente los niveles de creatinina sérica en los pacientes que estén en tratamiento. Si se producen aumentos de los niveles de creatinina, podría ser necesario interrumpir el tratamiento cuando sea clínicamente apropiado. No se ha estudiado el uso de dabrafenib en pacientes con insuficiencia renal (definida por niveles de creatinina  $>1,5$  x LSN), por lo tanto, se debe utilizar con precaución en este grupo de pacientes (ver sección 5.2).



### Acontecimientos hepáticos

En estudios clínicos con dabrafenib en combinación con trametinib, se han notificado reacciones adversas hepáticas en pacientes pediátricos y en adultos (ver sección 4.8). Se recomienda realizar una monitorización de la función hepática cada cuatro semanas durante 6 meses tras iniciar el tratamiento. A partir de entonces, se ha de monitorizar de acuerdo con la práctica clínica.

### Cambios en la presión arterial

Se han notificado hipertensión e hipotensión en pacientes de los estudios clínicos con dabrafenib en combinación con trametinib (ver sección 4.8). Se debe medir la presión arterial al inicio y monitorizar durante el tratamiento, con control de la hipertensión de acuerdo con el tratamiento estándar según corresponda.

### Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/Neumonitis

En los estudios clínicos con dabrafenib en combinación con trametinib se han notificado casos de neumonitis o EPI en pacientes adultos. Por favor, consulte la Ficha Técnica de trametinib polvo para solución oral para información adicional.

### Erupción

Se han observado erupciones aproximadamente en un 47% de los pacientes pediátricos en los estudios clínicos cuando se utiliza dabrafenib en combinación con trametinib (ver sección 4.8). La mayoría de estos casos fueron de Grado 1 o 2 y no requirieron interrupciones de tratamiento ni reducciones de dosis.

### Reacciones adversas cutáneas graves

Se han notificado en pacientes adultos casos de reacciones adversas cutáneas graves (RACG) durante el tratamiento en combinación de dabrafenib y trametinib, incluyendo el síndrome de Stevens Johnson y exantema medicamentoso con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) que pueden ser mortales. Antes de iniciar el tratamiento, se debe informar a los pacientes de los signos y síntomas de las reacciones cutáneas y se deben monitorizar cuidadosamente. Si aparecen signos o síntomas que sugieran RACGs se debe interrumpir el tratamiento con dabrafenib y trametinib.

### Rabdomiólisis

En pacientes adultos tratados con dabrafenib en combinación con trametinib (ver sección 4.8) se han notificado casos de rabdomiólisis. Ante signos o síntomas de rabdomiólisis, se debe garantizar una evaluación clínica y recomendar el tratamiento adecuado. Por favor, consulte la sección 4.4 de la Ficha Técnica de trametinib polvo para solución oral para información adicional.

### Pancreatitis

En estudios clínicos se ha notificado pancreatitis en pacientes adultos y pediátricos tratados con dabrafenib en combinación con trametinib (ver sección 4.8). Se debe investigar cuanto antes la aparición de dolor abdominal inexplicable y realizar un análisis de amilasa y lipasa en suero. Se debe monitorizar detenidamente a los pacientes que reinicien el tratamiento tras un episodio de pancreatitis.

### Trombosis venosa profunda (TVP)/embolismo pulmonar (EP)

Puede aparecer embolismo pulmonar o trombosis venosa profunda. Si el paciente desarrolla síntomas de embolismo pulmonar o trombosis venosa profunda tales como respiración entrecortada, dolor en el pecho, hinchazón de brazos o piernas, debe buscar atención médica urgente. Interrumpir el tratamiento de manera permanente por riesgo de muerte por embolismo pulmonar.

### Trastornos gastrointestinales

En pacientes pediátricos tratados con dabrafenib en combinación con trametinib se han notificado colitis y enterocolitis (ver sección 4.8). En pacientes adultos tratados con dabrafenib en combinación con trametinib se han notificado colitis y perforación gastrointestinal, incluyendo desenlace mortal. Para más información, por favor consultar la Ficha Técnica de trametinib polvo para solución oral.

### Sarcoidosis

Se han notificado casos de sarcoidosis en pacientes adultos tratados con dabrafenib combinado con trametinib, donde se ven afectados principalmente la piel, los pulmones, los ojos y los nódulos linfáticos. En la mayoría de los casos, se mantuvo el tratamiento con dabrafenib y trametinib. En caso de que se diagnostique sarcoidosis, se debe evaluar cuál es el tratamiento adecuado.

### Mujeres en edad fértil/Fertilidad masculina

Antes de iniciar el tratamiento en mujeres en edad fértil, se debe proporcionar un asesoramiento adecuado sobre métodos anticonceptivos eficaces. Las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y durante las 2 semanas siguientes a la discontinuación del tratamiento con dabrafenib y durante las 16 semanas siguientes a la discontinuación del tratamiento con trametinib. Se debe informar a los pacientes varones que toman dabrafenib en combinación con trametinib del riesgo potencial de alteración de la espermatogénesis, que puede ser irreversible (ver sección 4.6).

### Linfocitosis hemofagocítica

En la experiencia posterior a la comercialización, se ha observado linfocitosis hemofagocítica (LHH) en pacientes adultos tratados con dabrafenib en combinación con trametinib. Se debe tener precaución al administrar dabrafenib en combinación con trametinib. Si se confirma la LHH, se debe interrumpir la administración de dabrafenib y trametinib y se debe iniciar el tratamiento para la LHH.

### Efectos de otros medicamentos sobre dabrafenib

Dabrafenib es un sustrato de CYP2C8 y CYP3A4. Siempre que sea posible, se debe evitar el uso concomitante con inductores potentes de estas enzimas, ya que estos agentes pueden disminuir la eficacia de dabrafenib (ver sección 4.5).

### Efectos de dabrafenib sobre otros medicamentos

Dabrafenib es un inductor del metabolismo enzimático que puede provocar la pérdida de eficacia de muchos medicamentos que se utilizan de forma habitual (ver ejemplos en la sección 4.5). Es importante realizar una revisión de la utilización de medicamentos que usa el paciente cuando se inicia el tratamiento con dabrafenib. Se debe evitar el uso concomitante de dabrafenib con medicamentos que son sustratos sensibles a ciertas enzimas metabolizadoras o transportadoras (ver sección 4.5), si no puede realizarse una monitorización de la eficacia y de los ajustes de la dosis.

La administración concomitante de dabrafenib con warfarina provoca una disminución de la exposición a warfarina. Se debe tener precaución y se recomienda un mayor control del INR (International Normalised Ratio) cuando se utilice dabrafenib de forma concomitante con warfarina y cuando se suspenda el tratamiento de dabrafenib (ver sección 4.5).

La administración concomitante de dabrafenib con digoxina puede provocar una disminución de la exposición a digoxina. Se debe tener precaución y se recomienda una mayor monitorización cuando digoxina (un transportador de sustrato) se use simultáneamente con dabrafenib y cuando se suspenda el tratamiento de dabrafenib (ver sección 4.5).

## Excipientes

### Potasio

Este medicamento contiene potasio, menos de 1 mmol (39 mg) por dosis máxima diaria; esto es, esencialmente “exento de potasio”.

### Alcohol bencílico

Este medicamento contiene <0,00078 mg de alcohol bencílico en cada comprimido dispersable.

El alcohol bencílico puede provocar reacciones alérgicas.

En los pacientes menores de 3 años se deben monitorizar los síntomas respiratorios.

Se debe informar a las pacientes que están o que pueden quedarse embarazadas del posible riesgo para el feto derivado del excipiente alcohol bencílico, que se puede acumular con el tiempo y causar acidosis metabólica.

Dabrafenib comprimidos dispersables se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática o renal, ya que el alcohol bencílico se puede acumular con el tiempo y causar acidosis metabólica.

## **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

### Efectos de otros medicamentos sobre dabrafenib

Dabrafenib es un sustrato de las enzimas metabólicas CYP2C8 y CYP3A4, mientras que los metabolitos activos, hidróxi-dabrafenib y desmetil-dabrafenib son sustratos de CYP3A4. Los medicamentos que actúan como inhibidores o inductores potentes de CYP2C8 o CYP3A4, tienden a aumentar o disminuir las concentraciones de dabrafenib, respectivamente. Por ello, y si es posible, durante el tratamiento con dabrafenib se debe considerar la administración de agentes alternativos. Dabrafenib se debe utilizar con precaución cuando se administre de forma concomitante inhibidores potentes (por ejemplo, ketoconazol, gemfibrozilo, nefazodona, claritromicina, ritonavir, saquinavir, telitromicina, itraconazol, voriconazol, posaconazol, atazanavir) con dabrafenib. Se debe evitar la coadministración de dabrafenib con inductores potentes de CYP2C8 o CYP3A4 (por ejemplo, rifampicina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital, o Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)).

La administración de 400 mg de ketoconazol (un inhibidor de CYP3A4) una vez al día, con 75 mg de dabrafenib dos veces al día, produjo un incremento en el AUC de dabrafenib del 71%, y un incremento en la C<sub>max</sub> de dabrafenib del 33%, en relación con la administración de dabrafenib en monoterapia. La administración concomitante produjo un incremento del AUC de hidróxi dabrafenib y desmetil dabrafenib (incrementos del 82% y del 68%, respectivamente). Se observó una disminución en el AUC de carboxi-dabrafenib de un 16%.

La administración de 600 mg de gemfibrozilo (un inhibidor de CYP2C8) dos veces al día, con 75 mg de dabrafenib dos veces al día, produjo un incremento en el AUC de dabrafenib del 47%, pero no alteró la C<sub>max</sub> de dabrafenib, en relación con la administración de dabrafenib en monoterapia. Gemfibrozilo no tuvo efectos clínicamente relevantes sobre la exposición sistémica de los metabolitos de dabrafenib (≤13%).

La administración de 600 mg rifampicina (un inductor de CYP3A4/CYP2C8) una vez al día, con 150 mg de dabrafenib dos veces al día, produjo una disminución en la  $C_{max}$  (27%) y en el AUC (34%) de la dosis repetida de dabrafenib. No se observó ningún cambio relevante en el AUC para hidroxidabrafenib. Se produjo un incremento en el AUC del 73% para carboxidabrafenib y una disminución en el AUC del 30% para desmetil-dabrafenib.

La administración concomitante de dosis repetidas de 150 mg de dabrafenib dos veces al día y 40 mg de rabeprazol, agente que eleva el pH, una vez al día, produjo un aumento del AUC del 3% y una disminución del 12% de la  $C_{max}$  de dabrafenib. Estas modificaciones en el AUC y en la  $C_{max}$  no se consideran clínicamente significativas. No se espera que los medicamentos que alteran el pH de tracto gastrointestinal superior (p.ej. inhibidores de la bomba de protones, antagonistas del receptor  $H_2$ , antiácidos) reduzcan la biodisponibilidad de dabrafenib.

### Efectos de dabrafenib sobre otros medicamentos

Dabrafenib es un inductor enzimático que incrementa la síntesis de enzimas que metabolizan medicamentos entre las que se incluyen CYP3A4, CYP2Cs y CYP2B6. También puede incrementar la síntesis de transportadores. Este efecto provoca una reducción de los niveles plasmáticos de medicamentos metabolizados por estas enzimas, y puede afectar a algunos medicamentos transportados. La reducción de las concentraciones plasmáticas puede provocar una pérdida o una reducción del efecto clínico de estos medicamentos. Existe también el riesgo de un aumento en la formación de metabolitos activos de estos medicamentos. Entre las enzimas que pueden ser inducidas se incluyen CYP3A presente en el hígado e intestino, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 y UGTs (enzimas glucurónido conjugadas). El transportador de proteína Pgp puede también ser inducido al igual que otros transportadores, por ejemplo MRP 2. En base a los resultados de un estudio clínico con rosuvastatina, no es probable la inducción de OATP1B1/1B3 y BCRP.

*In vitro*, dabrafenib produce incrementos en CYP2B6 y CYP3A4 de manera dosis dependiente. En un estudio de interacción de fármacos, la  $C_{max}$  y el AUC de midazolam administrado por vía oral (un sustrato de CYP3A4) disminuyó un 47% y un 65% respectivamente, al administrarlo junto con dosis repetidas de dabrafenib.

La administración de dabrafenib y warfarina, produjo una disminución en el AUC de S warfarina y R warfarina de un 37% y un 33% respectivamente, en comparación con la administración de warfarina en monoterapia. La  $C_{max}$  de S warfarina y R warfarina, se incrementó un 18% y un 19%, respectivamente.

Es de esperar que existan interacciones con muchos medicamentos que se eliminan a través del metabolismo o por transporte activo. Estos medicamentos se deben evitar o se deben utilizar con precaución, si su efecto terapéutico es de gran importancia para el paciente y si los ajustes de dosis no se pueden realizar con facilidad en función de la eficacia o las concentraciones plasmáticas. Se sospecha que el riesgo de daño hepático tras la administración de paracetamol es mayor en pacientes tratados de forma concomitante con inductores enzimáticos.

Es de esperar que el número de medicamentos afectados sea grande, aunque la magnitud de la interacción puede variar. Entre el grupo de medicamentos que pueden verse afectados se incluyen los siguientes, pero no están limitados sólo a estos:

- Analgésicos (p. ej. fentanilo, metadona)
- Antibióticos (p. ej. claritromicina, doxiciclina)
- Medicamentos anticancerígenos (p. ej. cabazitaxel)
- Anticoagulantes (p. ej. acenocumarol, warfarina, ver sección 4.4)
- Antiepilépticos (p. ej. carbamazepina, fenitoína, primidona, ácido valproico)
- Antipsicóticos (p. ej. haloperidol)
- Bloqueantes de canales de calcio (p. ej. diltiazem, felodipino, nicardipino, nifedipino, verapamilo)
- Glucosidos cardiacos (p. ej. digoxina, ver sección 4.4)
- Corticosteroides (p. ej. dexametasona, metilprednisolona)
- Antivirales para el VIH (p. ej. amprenavir, atazanavir, darunavir, delavirdina, efavirenz, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, saquinavir, tipranavir)
- Anticonceptivos hormonales (ver sección 4.6)
- Hipnóticos (p. ej. diazepam, midazolam, zolpidem)
- Inmunosupresores (p. ej. ciclosporina, tacrólimus, sirólimus)
- Estatinas metabolizadas por CYP3A4 (p. ej. atorvastatina, simvastatina)

Es probable que el inicio de la inducción ocurra después de 3 días de tratamiento repetido con dabrafenib. Cuando se suspende el tratamiento con dabrafenib la inducción es contrarrestada de forma gradual, pudiendo incrementarse las concentraciones susceptibles de CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 y CYP2C19, UDP glucuronosil transferasa (UGT) y los transportadores de sustratos (p.ej. Pgp o MRP-2); por ello, los pacientes deben ser monitorizados en caso de toxicidad y la dosis de estos medicamentos debe ser ajustada.

*In vitro*, dabrafenib es un inhibidor del mecanismo de CYP3A4. Por lo tanto, durante los primeros días de tratamiento se pueden observar inhibición transitoria de CYP3A4.

#### Efectos de dabrafenib sobre los sistemas transportadores de sustancias

Dabrafenib es un inhibidor *in vitro* del polipéptido transportador de aniones orgánicos humanos (OATP) 1B1 (OATP 1B1) OATP 1B3 y BCRP. Después de la administración de una dosis única de rosuvastatina (sustrato de OATP1B1, OATP1B3 y BCRP) con una dosis repetida de dabrafenib en pacientes adultos, la C<sub>max</sub> de rosuvastatina aumentó 2,6 veces mientras que el AUC varió mínimamente (aumento del 7%). No es probable que el aumento de la C<sub>max</sub> de rosuvastatina tenga relevancia clínica.

Por favor, consulte las secciones 4.4 y 4.5 de la Ficha Técnica de trametinib polvo para solución oral para información sobre interacción con medicamentos.

## **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

### Mujeres en edad fértil /Anticoncepción en mujeres

Las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y durante las 2 semanas siguientes a la suspensión del tratamiento de dabrafenib y durante las 16 semanas posteriores a la discontinuación del tratamiento de trametinib.

Dabrafenib puede disminuir la eficacia de los anticonceptivos hormonales orales o sistémicos, por lo que se debe utilizar otro método anticonceptivo alternativo eficaz, tales como los métodos de barrera (ver sección 4.5).

## Embarazo

No hay datos relativos al uso de dabrafenib en mujeres embarazadas. En estudios en animales se ha observado toxicidad para la reproducción y toxicidades en el desarrollo embrionario, incluyendo efectos teratogénicos (ver sección 5.3). No se debe administrar dabrafenib a mujeres embarazadas a no ser que los beneficios para la madre superen los posibles riesgos para el feto. Si la paciente se queda embarazada durante el tratamiento con dabrafenib, se le debe informar del posible riesgo para el feto. Para información adicional de trametinib, por favor consulte la Ficha Técnica de trametinib polvo para solución oral (sección 4.6).

## Lactancia

Se desconoce si dabrafenib se excreta en la leche materna. No se puede descartar la existencia de riesgo para los lactantes. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con dabrafenib, tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

## Fertilidad

No hay datos en seres humanos de dabrafenib en combinación con trametinib. En animales, se ha observado que dabrafenib puede afectar a la fertilidad de machos y hembras como un efecto sobre los órganos reproductores masculinos y femeninos. Se debe informar a los pacientes varones que toman dabrafenib en combinación con trametinib del posible riesgo de deterioro de la espermatogénesis, que puede ser irreversible. Para información adicional, por favor consulte la Ficha Técnica de trametinib polvo para solución oral.

### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La influencia de dabrafenib sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. A la hora de considerar la capacidad del paciente para realizar tareas que requieran juicio, habilidades motoras o cognitivas, se deben tener en cuenta tanto el estado clínico del paciente como el perfil de reacciones adversas de dabrafenib. Los pacientes deberán ser conscientes de la posibilidad de padecer fatiga, mareo o problemas oculares que afectan a estas actividades.

### **4.8 Reacciones adversas**

#### Resumen del perfil de seguridad

En los estudios clínicos de pacientes pediátricos tratados con dabrafenib en combinación con trametinib, las reacciones adversas más frecuentes (notificadas con una frecuencia  $\geq 20\%$ ) fueron: pirexia (65%), erupción (47%), cefalea (40%), vómitos (38%), fatiga (35%), piel seca (34%), diarrea (31%), hemorragia (30%), náuseas (26%), dermatitis acneiforme (26%), neutropenia (25%), dolor abdominal (23%) y tos (22%). Las reacciones adversas graves (Grado 3/4) notificadas con mayor frecuencia fueron: neutropenia (15%), pirexia (9%), transaminasas elevadas (6%) y aumento de peso (5%). Los datos disponibles actualmente sobre el crecimiento y la maduración esquelética en pacientes pediátricos son limitados (ver sección 5.3).

El perfil de seguridad en pacientes pediátricos coincidió en gran medida con el perfil de seguridad previamente establecido en pacientes adultos. Las siguientes reacciones adversas adicionales solo se han notificado hasta la fecha en pacientes adultos tratados con dabrafenib cápsulas y trametinib comprimidos: carcinoma cutáneo de células escamosas, queratosis seborreica, linfodema, sequedad de boca, queratosis actínica, fotosensibilidad, insuficiencia renal (frecuente), melanoma, acrocordón, sarcoidosis, coriorretinopatía, neumonitis, insuficiencia renal aguda, nefritis, insuficiencia cardíaca, disfunción ventricular izquierda, enfermedad pulmonar intersticial, rabdomiólisis (poco frecuente), perforación gastrointestinal, linfohistiocitosis hemofagocítica (rara), miocarditis, síndrome de Stevens Johnson, reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (frecuencia no conocida).

## Tabla de reacciones adversas

La seguridad de dabrafenib en combinación con trametinib se evaluó en un conjunto de seguridad combinado de 171 pacientes pediátricos en dos estudios en pacientes con tumores sólidos avanzados con mutación BRAF V600 positiva. Cuatro (2,3%) pacientes tenían de 1 a <2 años, 39 (22,8%) pacientes tenían de 2 a <6 años, 54 (31,6%) pacientes tenían de 6 a <12 años y 74 (43,3%) pacientes tenían entre 12 y <18 años de edad en el momento del reclutamiento. La duración media del tratamiento fue de 80 semanas.

Las reacciones adversas en la población de seguridad pediátrica integrada (Tabla 4) se enumeran a continuación de acuerdo con la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA, ordenadas por frecuencias y de acuerdo con la siguiente convención: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10000$  a  $< 1/1000$ ), muy raras ( $< 1/10000$ ) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se ordenan en orden decreciente de gravedad.

**Tabla 4 Reacciones adversas notificadas en la población de seguridad pediátrica integrada de dabrafenib en combinación con trametinib (n=171)**

<b>Infecciones e infestaciones</b>	
Muy frecuentes	Paroniquia
Frecuentes	Infección del tracto urinario, celulitis, nasofaringitis* <sup>1</sup>
<b>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)</b>	
Frecuentes	Papiloma cutáneo
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	
Muy frecuentes	Neutropenia* <sup>2</sup> , anemia, leucopenia*
Frecuentes	Trombocitopenia*
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>	
Frecuentes	Hipersensibilidad
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	
Frecuentes	Deshidratación, disminución del apetito
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Muy frecuentes	Cefalea, mareo* <sup>3</sup>
<b>Trastornos oculares</b>	
Frecuentes	Visión borrosa, deterioro visual, uveítis* <sup>4</sup>
Poco frecuentes	Desprendimiento de retina, edema periorbital
<b>Trastornos cardíacos</b>	
Frecuentes	Disminución de la fracción de eyección, bradicardia*
<b>Trastornos vasculares</b>	
Muy frecuentes	Hemorragia* <sup>5</sup>
Frecuentes	Hipertensión, hipotensión
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	
Muy frecuentes	Tos*
Frecuentes	Disnea
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Muy frecuentes	Dolor abdominal*, estreñimiento, diarrea, náusea, vómitos
Frecuentes	Pancreatitis, estomatitis
Poco frecuentes	Colitis*
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
Muy frecuentes	Dermatitis acneiforme* <sup>6</sup> , piel seca* <sup>7</sup> , prurito, erupción* <sup>8</sup> , eritema
Frecuentes	Dermatitis exfoliativa generalizada* <sup>9</sup> , alopecia, síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, foliculitis, lesiones de piel, paniculitis, hiperqueratosis
Poco frecuentes	Fisuras de la piel, sudores nocturnos, hiperhidrosis
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	
Muy frecuentes	Artralgia, dolor en las extremidades
Frecuentes	Mialgia*, espasmos musculares* <sup>10</sup>

<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	
Muy frecuentes	Pirexia*, fatiga* <sup>11</sup> , aumento de peso
Frecuentes	Inflamación de la mucosa, edema facial*, escalofríos, edema periférico, síntomas gripales
<b>Exploraciones complementarias</b>	
Muy frecuentes	Transaminasas elevadas* <sup>12</sup>
Frecuentes	Hiponatremia, hipofosfatemia, hiperglucemia, fosfatasa alcalina en sangre elevada, gamma glutamiltransferasa elevada, creatina fosfoquinasa en sangre elevada
* Denota un término agrupado de dos o más términos preferentes MedDRA que se consideraron clínicamente similares.	
1	nasofaringitis incluye faringitis
2	neutropenia incluye disminución del recuento de neutrófilos y neutropenia febril
3	mareo incluye vértigo
4	uveítis incluye iridociclitis
5	hemorragia incluye epistaxis, hematuria, contusión, hematoma, aumento del índice internacional normalizado, hemorragia anal, hemorragia en el lugar del catéter, hemorragia cerebral, equimosis, hematoma extradural, hemorragia gastrointestinal, hematoquecia, petequias, hemorragia posterior al procedimiento, hemorragia rectal, disminución del recuento de eritrocitos, hemorragia gastrointestinal alta y hemorragia uterina
6	dermatitis acneiforme incluye acné y acné pustuloso
7	piel seca incluye xerosis y xeroderma
8	erupción incluye erupción maculopapular, erupción pustulosa, erupción eritematosa, erupción papulosa, erupción macular
9	dermatitis exfoliativa generalizada incluye exfoliación cutánea y dermatitis exfoliativa
10	espasmos musculares incluyen rigidez osteomuscular
11	fatiga incluye malestar y astenia
12	transaminasas elevadas incluye aspartato aminotransferasa (AST) elevado y alanina aminotransferasa (ALT) elevada

#### Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

##### Aumento de peso

El aumento de peso solo se ha notificado en la población pediátrica. Se notificó como reacción adversa en el 16% de los pacientes pediátricos, incluidos casos de Grado 3 en el 4,7% de los pacientes, con una tasa de discontinuación del 0,6% de los pacientes. La mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición del primer aumento de peso notificado fue de 3,1 meses en los pacientes pediátricos tratados con dabrafenib en combinación con trametinib. Se observó un aumento de peso desde el inicio de  $\geq 2$  IMC (índice de masa corporal) para las categorías percentiles de edad en el 29,8% de los pacientes.

##### Hemorragias

Se observaron acontecimientos hemorrágicos en el 30% de los pacientes pediátricos, con acontecimientos de Grado 3 que ocurrieron en el 1,2% de los pacientes. El acontecimiento hemorrágico más frecuente (epistaxis) se notificó en el 18% de los pacientes pediátricos. La mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición de los primeros acontecimientos hemorrágicos fue de 2,4 meses en pacientes pediátricos. Se han dado casos de hemorragias, incluidas hemorragias graves y mortales, en pacientes adultos en tratamiento con dabrafenib en combinación con trametinib.

El riesgo de hemorragia puede aumentar con el uso concomitante de tratamiento antiplaquetario o anticoagulante. Si se produce una hemorragia, los pacientes deben recibir el tratamiento clínicamente indicado (ver sección 4.4).

##### Reducción en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI)/Disfunción del ventrículo izquierdo

Se ha notificado disminución de la FEVI en el 5,3% de los pacientes pediátricos, con acontecimientos de Grado 3 en <1% de los pacientes. La mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición de la primera disminución de la FEVI fue de aproximadamente un mes.



Los pacientes con FEVI por debajo del límite inferior normal no fueron incluidos en los estudios clínicos con dabrafenib. Dabrafenib en combinación con trametinib se debe usar con precaución en pacientes con afecciones que puedan alterar la función del ventrículo izquierdo (ver secciones 4.2 y 4.4). Consultar la ficha técnica de trametinib polvo para solución oral (ver sección 4.4).

#### Pirexia

En los estudios clínicos con dabrafenib en combinación con trametinib se ha notificado fiebre (ver sección 4.4). Se notificó pirexia en el 65% de los pacientes pediátricos, con acontecimientos de Grado 3 que ocurrieron en el 8,8% de los pacientes. Aproximadamente, la mitad de las primeras apariciones de pirexia en pacientes adultos sucedieron en el primer mes de tratamiento y aproximadamente una tercera parte de los pacientes tuvieron 3 o más episodios. El 1% de los pacientes con dabrafenib en monoterapia de la población de seguridad, presentaron eventos febriles graves no infecciosos, definidos como fiebre acompañada de escalofríos graves, deshidratación, hipotensión y/o insuficiencia renal aguda de origen pre-renal en pacientes con una función renal normal. El inicio de estos eventos febriles graves no infecciosos se produjo principalmente durante el primer mes de tratamiento. Los pacientes con eventos febriles graves no infecciosos respondieron bien a las reducciones y/o interrupciones de dosis y a los cuidados complementarios (ver secciones 4.2 y 4.4).

#### Acontecimientos hepáticos

En estudios clínicos pediátricos y en adultos con dabrafenib en combinación con trametinib, se han notificado reacciones adversas hepáticas. En la población pediátrica de seguridad, los aumentos de ALT y AST fueron muy frecuentes, notificados en el 12,3% y el 15,2% de los pacientes, respectivamente (ver sección 4.4). Para información adicional, por favor consulte la Ficha Técnica de trametinib polvo para solución oral.

#### Cambios en la presión arterial

Se notificó hipertensión en el 2,3% de los pacientes pediátricos, con acontecimientos de Grado 3 en el 1,2% de los pacientes. La mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición de la primera de hipertensión fue de 5,4 meses en pacientes pediátricos.

Se notificó hipotensión en el 3,5% de los pacientes pediátricos, con acontecimientos de Grado  $\geq 3$  que ocurrieron en el 2,3% de los pacientes. La mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición de la primera de hipotensión fue de 1,5 meses en pacientes pediátricos.

Se debe medir la presión arterial al inicio del tratamiento, llevar a cabo una monitorización durante el tratamiento, y cuando proceda controlar la hipertensión con un tratamiento estándar (ver sección 4.4).

#### Artralgia

La artralgia fue notificada muy frecuentemente en la población adulta y pediátrica integrada de seguridad de dabrafenib en combinación con trametinib. En la población pediátrica de seguridad, se notificó artralgia en el 12,3% de los pacientes, con  $<1\%$  de los pacientes con gravedad de Grado 3. Se notificó artralgia en el 25% de los pacientes adultos, aunque estos fueron principalmente clasificados de gravedad Grado 1 y 2, siendo poco frecuentes los casos de Grado 3 ( $<1\%$ ).

#### Hipofosfatemia

La hipofosfatemia fue notificada frecuentemente en la población adulta y pediátrica integrada de seguridad de dabrafenib en combinación con trametinib en el 4% y el 5,8% de los pacientes, respectivamente. Se debe tener en cuenta que los acontecimientos de Grado 3 ocurrieron en el 1% de pacientes adultos. En pacientes pediátricos, la hipofosfatemia ocurrió únicamente con gravedad de Grado 1 y 2.

#### Pancreatitis

Se notificó pancreatitis en el 1,2% de los pacientes pediátricos, con  $<1\%$  de los pacientes con gravedad de Grado 3. En los estudios clínicos en pacientes adultos, se produjo un acontecimiento de pancreatitis el primer día de administración de dabrafenib en un paciente con melanoma metastásico, que reapareció al exponer de nuevo al paciente con una dosis reducida. Se debe investigar cuanto antes la aparición de dolor abdominal de origen desconocido y realizar un análisis de amilasa y lipasa séricas.

Se debe monitorizar detenidamente a los pacientes que reinicien el tratamiento tras un episodio de pancreatitis (ver sección 4.4).

#### Neoplasias cutáneas malignas

En la población adulta de seguridad integrada de dabrafenib combinado con trametinib, el 2% de los pacientes desarrollaron CCE con una mediana de tiempo de aparición de 18 a 31 semanas. La mediana del tiempo transcurrido hasta el diagnóstico de la primera aparición de CCE fue de 223 días (intervalo de 56 a 510 días). Todos los pacientes adultos que desarrollaron CCE o nuevo melanoma primario continuaron el tratamiento sin modificaciones de la pauta posológica (ver sección 4.4).

#### Neoplasias malignas no cutáneas

La activación de la señalización de MAP-kinasa en células BRAF nativas que fueron expuestas a inhibidores BRAF, incluyendo aquellas con mutaciones RAS, puede conducir a un aumento de riesgo de aparición de neoplasias malignas no cutáneas (ver sección 4.4). Se notificaron neoplasias malignas no cutáneas en <1% de los pacientes en la población adulta de seguridad integrada de dabrafenib en combinación con trametinib. Se han visto casos de neoplasias malignas en pacientes tratados con dabrafenib en monoterapia y en combinación con trametinib, provocados por mutaciones RAS. Se debe monitorizar a los pacientes en función de la clínica.

#### Fallo renal

Los casos de fallo renal debidos a pirexia asociada a azotemia prerrenal o a nefritis granulomatosa fueron poco frecuentes en pacientes adultos. Sin embargo, no se han estudiado los efectos de dabrafenib en pacientes con insuficiencia renal (definida por niveles de creatinina >1,5 x LSN). Se debe tener precaución en estos pacientes (ver sección 4.4).

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

### **4.9 Sobredosis**

No se han notificado síntomas de sobredosis aguda en pacientes pediátricos que recibieron dabrafenib en combinación con trametinib en estudios clínicos. No existe un tratamiento específico para la sobredosis. Si se produce una sobredosis, el paciente debe ser tratado con medidas de soporte y una apropiada monitorización según sea necesario.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Agente antineoplásico, inhibidores de la proteína quinasa, inhibidores de la serina-treonina quinasa B-Raf (BRAF), código ATC: L01EC02

#### Mecanismo de acción

Dabrafenib es un inhibidor de quinasas RAF. Las mutaciones oncogénicas en BRAF conducen a la activación constitutiva de la vía RAS/RAF/MEK/ERK. La mutación BRAF observada con mayor frecuencia es la V600E, que se ha identificado en el 19% de los pacientes pediátricos con GBG y en aproximadamente el 5% de los pacientes pediátricos con GAG.

### Combinación con trametinib

Trametinib es un inhibidor alostérico, reversible, altamente selectivo, de la señal extracelular activada por mitógenos que regula la activación y la actividad quinasa, de las quinasas MEK1 y MEK2. Las proteínas MEK son componentes de la vía de señalización extracelular relacionada con quinasas (ERK). En los cánceres humanos, esta vía suele ser activada por formas mutadas de BRAF que activan MEK. Trametinib inhibe la activación de MEK por BRAF e inhibe la actividad quinasa de MEK.

Por tanto, trametinib y dabrafenib inhiben dos quinasas de la misma vía, MEK y RAF, por lo que la combinación proporciona una doble inhibición de esta vía. La combinación de trametinib con dabrafenib ha demostrado actividad antitumoral *in vitro* en las líneas celulares con cáncer con la mutación BRAF V600 y ha retrasado la aparición de resistencias *in vivo* en injertos con la mutación BRAF V600.

### Efectos farmacodinámicos

Los datos preclínicos generados en ensayos bioquímicos muestran que dabrafenib inhibe las quinasas BRAF que contienen mutaciones activadas del codón 600 (ver Tabla 5).

**Tabla 5 Actividad inhibidora de dabrafenib contra quinasas RAF**

Quinasa	Concentración inhibitoria 50 (nM)
BRAF V600E	0,65
BRAF WT	3,2
CRAF WT	5,0

### Eficacia clínica y seguridad

#### Población pediátrica

La eficacia clínica y seguridad del tratamiento de dabrafenib combinado con trametinib en pacientes pediátricos de 1 a <18 años de edad con glioma con mutación BRAF V600 se ha evaluado en un estudio clínico fase II, no enmascarado, multicéntrico (EudraCT 2015-004015-20). Los pacientes con glioma de bajo grado (Grados 1 y 2 de la OMS 2016) que precisaron tratamiento sistémico inicial fueron aleatorizados en una proporción 2:1 para recibir dabrafenib más trametinib o carboplatino más vincristina, y los pacientes con glioma de alto grado recidivante o refractario (Grados 3 y 4 de la OMS 2016) fueron incluidos en una cohorte de un solo grupo tratados con dabrafenib más trametinib.

El estado de la mutación BRAF se identificó de forma prospectiva mediante un test local o una prueba de reacción de la cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo real en un laboratorio central cuando no se disponía de un test local. Además, el laboratorio central realizó análisis retrospectivos de muestras tumorales disponibles para confirmar la mutación BRAF V600E.

La dosificación de dabrafenib y trametinib en el estudio clínico dependió de la edad y del peso, con 2,625 mg/kg de dabrafenib administrado por vía oral dos veces al día en menores de 12 años y 2,25 mg/kg dos veces al día en mayores de 12 años; trametinib se administró por vía oral 0,032 mg/kg una vez al día en menores de 6 años y 0,025 mg/kg una vez al día en mayores de 6 años de edad. Las dosis de dabrafenib se limitaron a 150 mg dos veces al día y las de trametinib a 2 mg una vez al día. Se administraron dosis de carboplatino y vincristina en función de la edad y la superficie corporal de 175 mg/m<sup>2</sup> y 1,5 mg/m<sup>2</sup>, respectivamente, mediante perfusiones semanales. Carboplatino y vincristina se administraron en un ciclo de inducción de 10 semanas seguido de ocho ciclos de tratamiento de mantenimiento de 6 semanas.

La variable primaria de eficacia en ambas cohortes fue la tasa de respuesta global (TRG, suma de respuestas confirmadas completas/RC y parciales/RP) según la revisión independiente basada en los criterios RANO (2017) para la cohorte con GBG y los criterios RANO (2010) para la cohorte con GAG. El análisis principal se realizó cuando todos los pacientes de ambas cohortes habían completado al menos 32 semanas de tratamiento.

*Glioma de bajo grado pediátrico con mutación BRAF positiva (Grados 1 y 2 de la OMS)*

En la cohorte de glioma de bajo grado, 110 pacientes fueron aleatorizados para recibir dabrafenib más trametinib (n=73) o carboplatino más vincristina (n=37). La mediana de edad fue de 9,5 años, con 34 pacientes (30,9%) de 12 meses a <6 años, 36 pacientes (32,7%) de 6 a <12 años y 40 pacientes (36,4%) de 12 a <18 años; el 60% eran mujeres. La mayoría de los pacientes (80%) tenían glioma de Grado 1 en el momento del diagnóstico inicial. Las patologías más frecuentes fueron astrocitoma pilocítico (30,9%), ganglioglioma (27,3%) y GBG no especificado (NE) (18,2%). Se observaron focos metastásicos en 9 pacientes (8,2%). Se notificó cirugía previa en 91 pacientes (82,7%), entre estos pacientes el procedimiento en la última cirugía fue resección en 28 pacientes (25,5%). Se notificó el uso de corticosteroides sistémicos en 36 pacientes (32,7%).

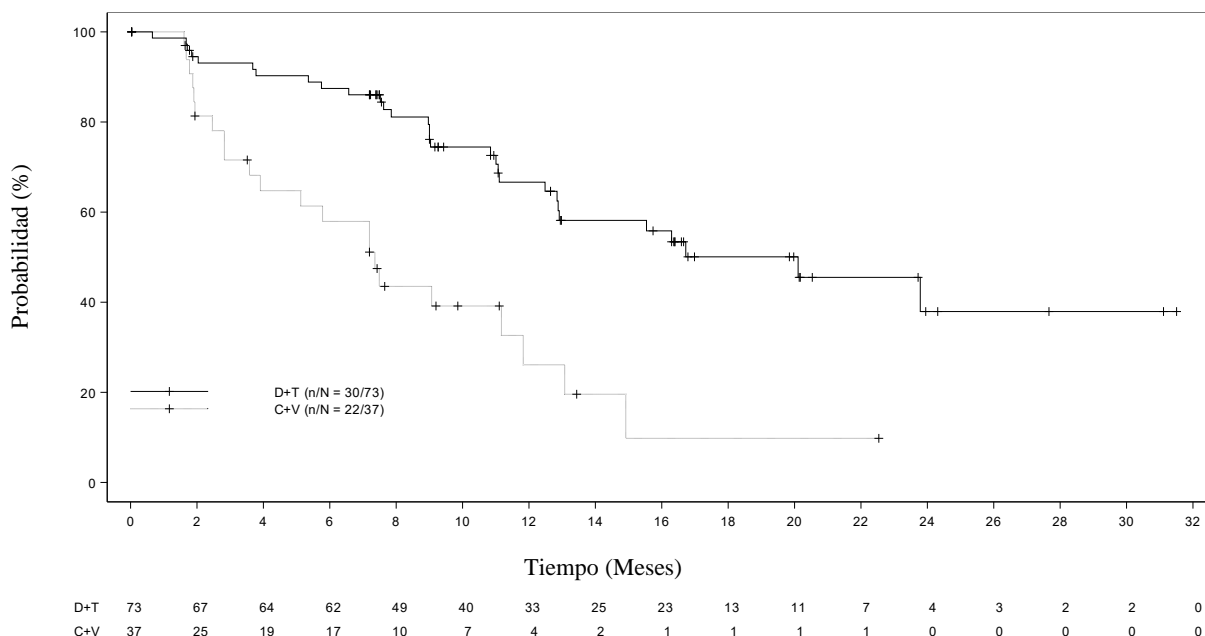
La TRG en el grupo de dabrafenib más trametinib mostró una mejoría estadísticamente significativa respecto a la de carboplatino más vincristina. La prueba jerárquica posterior también demostró una mejora estadísticamente significativa en la supervivencia libre de progresión (SLP) frente a la quimioterapia (Tabla 6).

En el momento del análisis principal, realizado después de que todos los pacientes hubieran completado al menos 32 semanas de tratamiento o lo hubieran interrumpido antes, los datos de supervivencia global (SG) aún eran preliminares (se notificó una muerte en el grupo de carboplatino más vincristina (C+V)).

**Tabla 6 Respuesta y supervivencia libre de progresión para el estudio pivotal G2201 (cohorte de GBG, análisis principal)**

	<b>Dabrafenib + Trametinib (D+T) N=73</b>	<b>Carboplatino + Vincristina (C+V) N=37</b>
<b>Mejor respuesta global</b>		
Respuesta completa (RC), n (%)	2 (2,7)	1 (2,7)
Respuesta parcial (RP), n (%)	32 (43,8)	3 (8,1)
Enfermedad estable (EE), n (%)	30 (41,1)	15 (40,5)
Progresión de la enfermedad (PE), n (%)	8 (11,0)	12 (32,4)
Desconocido, n (%)	1 (1,4)	6 (16,2) <sup>1</sup>
<b>Tasa de respuesta global</b>		
TRG (RC+RP), IC 95%	46,6% (34,8 – 58,6%)	10,8% (3,0 – 25,4%)
Odds ratio <sup>2</sup>	7,19 (2,3 – 22,4), p<0,001	
Diferencia entre riesgos	35,8% (20,6 – 51,0)	
<b>Supervivencia libre de progresión (SLP)</b>		
SLP (meses), (IC 95%)	20,1 (12,8 - NE)	7,4 (3,6 – 11,8)
Hazard ratio (IC 95%), valor-p	0,31 (0,17 – 0,55), p<0,001	
NE=no evaluable		
<sup>1</sup> 4 pacientes aleatorizados de C+V interrumpieron el tratamiento antes de recibir el tratamiento.		
<sup>2</sup> Odds ratio (D+T vs C+V) e IC 95% proceden de una regresión logística con el tratamiento como única covariable, es decir, la probabilidad de observar una respuesta en el grupo de D+T frente a la probabilidad de observar una respuesta en el grupo de C+V. Odds ratio >1 favorece al tratamiento con D+T.		

**Figura 1 Curvas de Kaplan-Meier para la supervivencia libre de progresión en el estudio pivotal G2201 (cohorte de GBG, análisis principal)**



### *Glioma de alto grado pediátrico con mutación BRAF positiva (Grados 3 y 4 de la OMS)*

En la cohorte de un solo grupo de glioma de alto grado, 41 pacientes con GAG recidivante o refractario fueron incluidos y tratados con dabrafenib más trametinib durante una mediana de 72,7 semanas. La mediana de edad fue de 13,0 años, con 5 pacientes (12,2%) de 12 meses a <6 años, 10 pacientes (24,4%) de 6 a <12 años y 26 pacientes (63,4%) de 12 a <18 años; el 56% eran mujeres. El grado histológico en el diagnóstico inicial fue de Grado 4 en 20 pacientes (48,8%), Grado 3 en 13 pacientes (31,7%), Grado 2 en 4 pacientes (9,8%), Grado 1 en 3 pacientes (7,3%) y ausente en 1 paciente (2,4%). Las patologías más frecuentes fueron glioblastoma multiforme (31,7%), xantastrocitoma pleomórfico anaplásico (14,6%), GAG NE (9,8%) y xantastrocitoma pleomórfico (9,8%). Se notificó cirugía previa en 40 pacientes (97,6%); entre estos pacientes, el procedimiento en la última cirugía fue la resección en 24 pacientes (58,5%). Se notificó quimioterapia antineoplásica previa en 33 pacientes (80,5%). Se notificó radioterapia previa en 37 pacientes (90,2%). Se notificó el uso de corticoesteroides sistémicos durante el tratamiento del estudio en 21 pacientes (51,2%).

La TRG en esta cohorte fue del 56,1% (23/41), IC 95% (39,7%, 71,5%): RC en 12 pacientes (29,3%) y RP en 11 pacientes (26,8%). La mediana de la duración de la respuesta (DdR) fue de 22,2 meses (IC 95%: 7,6-NE), con 15 pacientes (65,2%) censurados en el momento del análisis principal.

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

Las propiedades farmacocinéticas de dabrafenib se han determinado principalmente en pacientes adultos utilizando la formulación sólida (cápsula). También se evaluó la farmacocinética de dabrafenib tras una dosis única o repetida ajustada por peso en 243 pacientes pediátricos. El análisis farmacocinético poblacional incluyó a 61 pacientes de 1 a <6 años, 77 pacientes de 6 a <12 años y 105 pacientes de 12 a <18 años de edad. El aclaramiento fue comparable al aclaramiento en pacientes adultos. El peso se identificó como una covariable significativa del aclaramiento de dabrafenib. La edad no fue una covariable adicional significativa. Las exposiciones farmacocinéticas de dabrafenib a la dosis recomendada ajustada por peso en pacientes pediátricos estuvieron dentro del rango observado en adultos.

## Absorción

La suspensión de dabrafenib comprimidos dispersables se absorbió rápidamente con una mediana de tiempo hasta alcanzar el pico de concentración plasmática de 1,5 horas tras la administración de la dosis. La biodisponibilidad media absoluta de dabrafenib cápsulas por vía oral fue del 94,5%. Se espera que la suspensión tenga un 20% menos de biodisponibilidad. Según los datos de pacientes adultos con la formulación en cápsulas, se observó una disminución de la exposición a dosis repetidas, probablemente debida a la inducción de su propio metabolismo. La tasa de acumulación media, AUC Día 18/ Día 1, fue de 0,73.

La exposición a dabrafenib ( $C_{\text{máx}}$  y AUC) se incrementó de forma proporcional a la dosis entre 12 mg y 300 mg tras la administración de una única dosis, pero este incremento fue menor que el incremento proporcional de la dosis, tras la administración de dosis repetidas dos veces al día.

En el estudio pediátrico pivotal, la media geométrica en estado estacionario (%CV) de la  $C_{\text{máx}}$  y  $AUC_{\text{tau}}$  fueron de 1330 ng/ml (93,5%) y 4910 ng\*h/ml (54,0%) en la cohorte de GBG y de 1520 ng/ml (65,9%) y 4300 ng\*h/ml (44,7 %) en la cohorte de GAG.

## Efecto de los alimentos

No se ha investigado el impacto de los alimentos en la farmacocinética de la suspensión de comprimidos dispersables. La administración de dabrafenib (formulación en cápsulas) con alimentos redujo la biodisponibilidad ( $C_{\text{máx}}$  y AUC disminuyeron en un 51% y un 31%, respectivamente) y retrasó la absorción de dabrafenib en comparación con el estado en ayunas en un estudio con voluntarios adultos sanos.

## Distribución

Dabrafenib se une a proteínas plasmáticas humanas en un 99,7%. El volumen de distribución en estado estacionario tras la administración intravenosa de una micro dosis en adultos fue de 46 l.

## Biotransformación

El metabolismo de dabrafenib está mediado principalmente por CYP2C8 y CYP3A4, para formar hidroxidabrafenib, el cual es oxidado posteriormente vía CYP3A4 para formar carboxidabrafenib. El carboxidabrafenib puede ser descarboxilado mediante un proceso no enzimático para formar desmetildabrafenib. El carboxidabrafenib se excreta por la bilis y la orina. El desmetildabrafenib se puede formar también en el intestino y ser reabsorbido. El desmetildabrafenib se metaboliza mediante CYP3A4 en metabolitos oxidativos. La vida media terminal de hidroxidabrafenib es paralela a la del fármaco original con una vida media de 10 horas, mientras que los metabolitos carboxidabrafenib y desmetildabrafenib presentan vidas medias más largas (21 a 22 horas). Tras la administración de dosis repetidas de cápsulas o de la suspensión de comprimidos dispersables en pacientes pediátricos, la media de metabolitos con respecto a los ratios del AUC (% CV) del fármaco original fueron 0,64 (28%), 15,6 (49%) y 0,69 (62%) para hidroxidabrafenib, carboxidabrafenib y desmetildabrafenib, respectivamente. En base a la exposición, a la potencia relativa y a las propiedades farmacocinéticas, es probable que tanto hidroxidabrafenib como desmetildabrafenib contribuyan a la actividad clínica de dabrafenib, mientras que es poco probable que la actividad de carboxidabrafenib sea significativa.

## Eliminación

La semivida terminal de dabrafenib tras la administración intravenosa de una única microdosis es de 2,6 horas. La vida media terminal de dabrafenib tras la administración oral de una dosis única de la formulación en comprimidos dispersables fue de 11,5 horas (CV del 67,7%) en un estudio en adultos voluntarios sanos. El aclaramiento aparente de dabrafenib en pacientes pediátricos (mediana de peso corporal: 38,7 kg) fue de 11,8 l/h (CV del 49%).

Después de una dosis oral, la principal ruta de eliminación de dabrafenib es metabólica, mediada vía CYP3A4 y CYP2C8. Los productos de degradación relacionados con dabrafenib se excretaron principalmente a través de las heces. El 71% de la dosis se recupera en las heces y el 23% de la dosis se recuperó en orina en forma de metabolitos.

### Interacciones de medicamentos

#### *Efectos de otros medicamentos sobre dabrafenib*

Dabrafenib es un sustrato de la glicoproteína-P humana (Pgp) y de la BCRP humana *in vitro*. Sin embargo, estos transportadores tienen un impacto mínimo en la biodisponibilidad y eliminación de dabrafenib administrado por vía oral, y el riesgo de interacciones farmacológicas clínicamente relevantes con inhibidores de la Pgp o con BCRP es bajo. No se ha demostrado que ni dabrafenib ni sus 3 principales metabolitos sean inhibidores de la Pgp *in vitro*.

#### *Efectos de dabrafenib sobre otros medicamentos*

Aunque dabrafenib y sus metabolitos, hidroxidabrafenib, carboxidabrafenib y desmetildabrafenib, son inhibidores del transportador de aniones orgánicos humanos (OAT, por sus siglas en inglés) 1 y OAT3 *in vitro*, y se ha encontrado que dabrafenib y su metabolito desmetilado son inhibidores del transportador de cationes orgánicos 2 (OCT2) *in vitro*, el riesgo de interacciones entre medicamentos con estos transportadores es mínimo basado en la exposición clínica de dabrafenib y sus metabolitos.

### Poblaciones especiales

#### *Insuficiencia hepática*

Un análisis farmacocinético poblacional en pacientes adultos indicó que niveles ligeramente elevados de bilirrubina y/o AST (según la clasificación del National Cancer Institute [NCI]) no afectaron significativamente al aclaramiento de dabrafenib cuando se administra por vía oral. Además, la insuficiencia hepática leve, definida según los niveles de bilirrubina y AST, no provocó un efecto significativo en la concentración de metabolitos de dabrafenib en plasma. No hay datos disponibles de pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave. Debido a que el metabolismo hepático y la secreción biliar son las principales rutas de eliminación de dabrafenib y sus metabolitos, la administración de dabrafenib se debe realizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave (ver sección 4.2).

#### *Insuficiencia renal*

Un análisis farmacocinético poblacional en pacientes adultos indicó que la insuficiencia renal leve no afecta al aclaramiento de dabrafenib cuando se administra por vía oral. Aunque los datos en insuficiencia renal moderada son limitados, estos pueden indicar que no existe un efecto clínico relevante. No hay datos disponibles en pacientes con insuficiencia renal grave (ver sección 4.2).

#### *Raza*

Un análisis de farmacocinética poblacional en pacientes adultos no mostró diferencias significativas en la farmacocinética de dabrafenib entre pacientes de raza asiática y caucásica. Los datos que hay son insuficientes para evaluar el posible efecto de otras razas en la farmacocinética de dabrafenib.

#### *Género*

Basándose en el análisis farmacocinético poblacional en pacientes adultos y pediátricos, el aclaramiento estimado de dabrafenib fue ligeramente inferior en las mujeres, pero la diferencia no se consideró clínicamente relevante.

### 5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con dabrafenib. Los test *in vitro* realizados en bacterias y cultivos celulares de mamíferos y el ensayo *in vivo* en micronúcleos de roedores, mostraron que dabrafenib no fue mutagénico o clastogénico.

En los estudios combinados de fertilidad femenina, estudios en embriones tempranos y de desarrollo embriofetal en ratas, el número de cuerpos lúteos en el ovario se redujo en las hembras preñadas a dosis de 300 mg/Kg/día (aproximadamente 3 veces la exposición clínica en humanos en relación con el AUC), pero no hubo efectos en el ciclo estral, en el apareamiento, ni en los índices de fertilidad. Con dosis de 300 mg/Kg/día se observó toxicidad en el desarrollo incluyendo muerte embrionaria, defectos en el septo ventricular y variación en la forma del timo, y a dosis  $\geq 20$  mg/Kg/día ( $\geq 0,5$  veces la exposición clínica en humanos en relación con el AUC) se observó retraso en el desarrollo esquelético y reducción de peso corporal fetal.

No se han realizado estudios de fertilidad en machos con dabrafenib. Sin embargo, en estudios a dosis repetidas en ratas y perros, se observó degeneración/depleción testicular ( $\geq 0,2$  veces la exposición clínica en humanos en relación al AUC). Los cambios testiculares en ratas y perros siguieron presentes durante un periodo de recuperación de 4 semanas (ver sección 4.6).

En perros, se observaron efectos cardiovasculares, incluyendo degeneración/necrosis de la arteria coronaria y/o hemorragia, hipertrofia/hemorragia de la válvula aurículo-ventricular cardiaca y proliferación fibrovascular auricular ( $\geq 2$  veces la exposición clínica en humanos en relación con el AUC). En ratones se observó inflamación focal arterial/perivascular en varios tejidos, y en ratas se observó un incremento de la incidencia de la degeneración arterial hepática y degeneración espontánea de cardiomiocitos con inflamación (cardiomiopatía espontánea) ( $\geq 0,5$  y  $0,6$  veces la exposición clínica en humanos en ratas y ratones, respectivamente). En ratones se observaron efectos hepáticos, incluyendo necrosis hepatocelular e inflamación ( $\geq 0,6$  veces la exposición clínica en humanos). En algunos perros se observó inflamación bronco-alveolar en los pulmones a dosis  $\geq 20$  mg/Kg/día ( $\geq 9$  veces la exposición clínica en humanos en relación al AUC) y fue asociada con respiración poco profunda y/o entrecortada.

Se han observados efectos hematológicos reversibles en perros y ratas a las que se administró dabrafenib. En estudios en perros y ratas de hasta 13 semanas de duración, se observó una disminución en el recuento de reticulocitos y/o glóbulos rojos ( $\geq 10$  y  $1,4$  veces la exposición clínica en humanos, respectivamente).

En estudios de toxicidad en ratas jóvenes se observaron efectos ( $\geq 0,2$  veces la exposición clínica en humanos en relación al AUC) en el crecimiento (huesos largos de menor longitud), toxicidad renal (depósitos tubulares, aumento de la incidencia de quistes corticales y basofilia tubular e incrementos reversibles en las concentraciones de urea y/o creatinina) y toxicidad testicular (degeneración y dilatación tubular).

En un ensayo *in vitro* realizado en fibroblastos de ratón 3T3 mediante el método Neutral Red Uptake (NRU) y en un estudio *in vivo* de fototoxicidad oral con ratones sin pelo a dosis  $\geq 100$  mg/kg ( $>44$  veces la exposición clínica en humanos en relación a la  $C_{max}$ ), dabrafenib fue fototóxico.

#### Combinación con trametinib

En un estudio en perros a los que se les dio dabrafenib y trametinib en combinación durante 4 semanas se observaron signos de toxicidad gastrointestinal y disminución de las células linfoides del timo a niveles inferiores que los perros con solo trametinib. Por lo demás, se observaron toxicidades similares a las de los estudios en monoterapia.



## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Manitol (E 421)

Celulosa microcristalina (E 460)

Crospovidona (E 1202)

Hipromelosa (E 464)

Acesulfamo potásico (E 950)

Estearato de magnesio (E 470b)

Aroma artificial de bayas (maltodextrina, propilenglicol [E 1520], aromas artificiales, citrato de trietilo [E 1505], alcohol bencílico [E 1519])

Sílice coloidal anhidra (E 551)

### **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3 Periodo de validez**

#### Comprimido dispersable

2 años.

#### Suspensión de comprimidos dispersables

Utilizar en los 30 minutos siguientes a su preparación.

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Frasco de polietileno de alta densidad (HDPE) de color blanco opaco con un tapón de rosca de polipropileno a prueba de niños y un desecante de gel de sílice.

Cada frasco contiene 210 comprimidos dispersables y dos contenedores desecantes de 2 g. Se debe indicar a los pacientes que mantengan los contenedores desecantes dentro del frasco y que no los deben ingerir.

Los envases contienen:

- 1 frasco (210 comprimidos dispersables) y 2 vasos dosificadores.
- 2 frascos (420 comprimidos dispersables) y 2 vasos dosificadores.

Cada vaso dosificador tiene un volumen de 30 ml con incrementos graduados de 5 ml.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

## 6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

### Preparación de la suspensión de comprimidos dispersables

- La dosis prescrita de Finlee comprimidos dispersables se debe colocar en el vaso dosificador que contenga aproximadamente 5 ml o 10 ml de agua potable sin gas.
- La cantidad de agua potable sin gas depende del número prescrito de comprimidos dispersables. Para una dosis de 1 a 4 comprimidos dispersables, utilizar aproximadamente 5 ml de agua; para una dosis de 5 a 15 comprimidos dispersables, utilizar aproximadamente 10 ml de agua.
- La dispersión completa de los comprimidos puede tardar 3 minutos (o más).
- El contenido se debe remover suavemente con el mango de una cucharilla de acero inoxidable y luego administrarse inmediatamente.
- Administre la suspensión no más tarde de 30 minutos después de su preparación (una vez que los comprimidos se hayan dispersado por completo). Si han transcurrido más de 30 minutos, no utilice la suspensión.
- Tras la administración de la suspensión preparada, habrá restos de comprimido dentro del vaso dosificador. El residuo puede ser difícil de ver. Añada aproximadamente 5 ml de agua potable sin gas al vaso dosificador vacío y remueva con el mango de la cucharilla de acero inoxidable para resuspender las partículas restantes. Se debe administrarse todo el contenido del vaso dosificador.

### Administración mediante sonda de alimentación o jeringa por vía oral

- Una vez preparada la suspensión, extraiga toda la suspensión del vaso dosificador en una jeringa compatible con una sonda de alimentación o administración oral.
- Si la administración se realiza a través de una sonda de alimentación, lavar la sonda de alimentación con agua potable sin gas, y dispensar la suspensión en la sonda de alimentación según las instrucciones del fabricante y enjuagar la sonda de alimentación con agua potable sin gas después de la administración.
- Si la administración se realiza a través de una jeringa para vía oral, coloque el extremo de la jeringa para vía oral dentro de la boca con la punta en contacto con el interior de cualquiera de las mejillas. Presione lentamente el émbolo hasta el fondo para administrar la dosis completa.

Se incluye una serie completa e ilustrada de instrucciones de uso al final del prospecto “Instrucciones de uso”.

### Eliminación

El vaso dosificador se puede utilizar hasta 4 meses después del primer uso. Después de 4 meses, el vaso dosificador se puede tirar a la basura doméstica.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

**7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/23/1767/001-002

**9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

15/noviembre/2023

**10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTES RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

## **A. FABRICANTES RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

### Nombre y dirección de los fabricantes responsables de la liberación de los lotes

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

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC  
Verovškova ulica 57  
1000, Ljubljana  
Eslovenia

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
90429 Nuremberg  
Alemania

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

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

## **B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

## **C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

- **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

## **D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

**ANEXO III**  
**ETIQUETADO Y PROSPECTO**

## **A. ETIQUETADO**



## **INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

### **CAJA**

#### **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Finlee 10 mg comprimidos dispersables  
dabrafenib

#### **2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido dispersable contiene mesilato de dabrafenib equivalente a 10 mg de dabrafenib.

#### **3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Contiene alcohol bencílico. Para mayor información consultar el prospecto.

#### **4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Comprimido dispersable

1 frasco de 210 comprimidos dispersables + 2 vasos  
420 (2 frascos de 210) comprimidos dispersables + 2 vasos

#### **5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía oral  
Dispersar los comprimidos en agua antes de tomar.

#### **6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

#### **7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

Contiene un desecante, no se debe retirar ni tragar.

#### **8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD  
Utilizar en los 30 minutos siguientes a su preparación.

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/23/1767/001	1 frasco de 210 comprimidos dispersables + 2 vasos
EU/1/23/1767/002	420 (2 frascos de 210) comprimidos dispersables + 2 vasos

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Finlee 10 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC  
SN  
NN

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO**  
**ETIQUETA DEL FRASCO**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Finlee 10 mg comprimidos dispersables  
dabrafenib

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido dispersable contiene mesilato de dabrafenib equivalente a 10 mg de dabrafenib.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Contiene alcohol bencílico. Para mayor información consultar el prospecto.

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Comprimidos dispersables

210 comprimidos dispersables

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral

Dispersar los comprimidos en agua antes de tomar.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

Utilizar en los 30 minutos siguientes a su preparación.

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Novartis Europharm Limited

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/23/1767/001

1 frasco de 210 comprimidos dispersables + 2 vasos

EU/1/23/1767/002

420 (2 frascos de 210) comprimidos dispersables + 2 vasos

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

## **B. PROSPECTO**

## **Prospecto: información para el paciente**

### **Finlee 10 mg comprimidos dispersables** dabrafenib

**Lea todo el prospecto detenidamente antes que su hijo empiece a tomar este medicamento, porque contiene información importante.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte al médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a su hijo, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que su hijo, ya que puede perjudicarles.
- Si su hijo experimenta efectos adversos, consulte al médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.
- La información de este prospecto es para usted o su hijo, pero en el prospecto solo dirá “su hijo”.

#### **Contenido del prospecto**

1. Qué es Finlee y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a dar Finlee
3. Cómo dar Finlee
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Finlee
6. Contenido del envase e información adicional

#### **1. Qué es Finlee y para qué se utiliza**

Finlee es un medicamento que contiene el principio activo dabrafenib.

Se utiliza en combinación con otro medicamento (trametinib solución oral) en niños a partir de 1 año de edad para tratar un tipo de tumor cerebral llamado glioma.

Finlee puede utilizarse en pacientes con:

- glioma de bajo grado
- glioma de alto grado cuando el paciente ha recibido al menos un tratamiento de radiación y/o quimioterapia.

Finlee se utiliza para tratar a pacientes cuyo tumor cerebral tiene una mutación (cambio) específica en un gen llamado BRAF. Esta mutación hace que el cuerpo produzca proteínas defectuosas que, a su vez, pueden provocar el desarrollo del tumor. El médico evaluará esta mutación antes de comenzar el tratamiento.

En combinación con trametinib, Finlee se dirige a estas proteínas defectuosas y ralentiza o detiene el desarrollo del tumor. **Lea también el prospecto de trametinib solución oral.**

## 2. Qué necesita saber antes de empezar a dar Finlee

### No de Finlee

- **si su hijo es alérgico** a dabrafenib o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

### Advertencias y precauciones

Consulte al médico antes de empezar a dar Finlee. El médico necesita saber si su hijo:

- tiene **problemas oculares**, como bloqueo de las venas que irrigan el ojo (oclusión de las venas de la retina) o hinchazón del ojo que se pueda deber a un bloqueo de fluido (coriorretinopatía).
- tiene **problemas de corazón** como insuficiencia cardíaca o problemas con la forma en que late el corazón.
- tiene o ha tenido alguna vez **problemas de riñón**.
- tiene o ha tenido algún **problema de hígado**.
- tiene o ha tenido alguna vez **problemas de pulmón o para respirar**, como dificultad al respirar frecuentemente acompañada de tos seca, respiración entrecortada y fatiga.
- tiene o ha tenido algún **problema gastrointestinal** como diverticulitis (bolsas inflamadas en el colon) o metástasis en el tracto gastrointestinal.

Antes de que su hijo empiece a tomar Finlee, durante y después de su tratamiento, el médico realizará controles para evitar complicaciones.

### Examen de la piel

Finlee puede causar cáncer de piel. En general, estos cambios en la piel permanecen locales y se pueden eliminar mediante cirugía y el tratamiento con Finlee puede continuarse sin interrupción. El médico puede revisar la piel de su hijo antes y de forma regular durante el tratamiento.

Revise la piel de su hijo mensualmente durante el tratamiento y durante 6 meses después de haber terminado de tomar este medicamento. **Informe al médico** lo antes posible si nota cualquier cambio en la piel de su hijo tal como una nueva verruga, llaga en la piel o un bulto rojizo que sangra o no sana, o un cambio en el tamaño o color de un lunar.

### Niños menores de 1 año de edad

Se desconocen los efectos de Finlee en niños menores de 1 año. Por lo tanto, Finlee no está recomendado en este grupo de edad.

### Pacientes mayores de 18 años de edad

La información sobre el tratamiento en pacientes mayores de 18 años con glioma es limitada, por lo que el médico debe evaluar la continuación del tratamiento hasta la edad adulta.

## Otros medicamentos y Finlee

Antes de empezar el tratamiento, informe al médico, farmacéutico o enfermero si su hijo está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. Esto incluye medicamentos adquiridos sin receta médica.

Algunos medicamentos pueden afectar la forma de actuar de Finlee, o hacer que sea más probable que su hijo tenga efectos adversos. Finlee también puede afectar la forma de actuar de otros medicamentos. Entre ellos se incluyen:

- medicamentos utilizados para el control de la natalidad (anticonceptivos) que contengan hormonas, como la píldora, las inyecciones o los parches
- medicamentos utilizados para hacer la sangre más líquida, como warfarina y acenocumarol
- medicamentos utilizados para tratar enfermedades del corazón, como digoxina
- medicamentos utilizados para tratar infecciones por hongos, como itraconazol, voriconazol y posaconazol
- medicamentos utilizados para tratar la enfermedad de Cushing, como ketoconazol
- algunos medicamentos llamados bloqueantes de los canales de calcio utilizados para tratar la tensión arterial alta, tales como diltiazem, felodipino, nicardipino, nifedipino o verapamilo
- medicamentos utilizados para el tratamiento del cáncer, como cabazitaxel
- algunos medicamentos utilizados para disminuir la grasa (lípidos) en sangre, como gemfibrozilo
- algunos medicamentos utilizados para tratar ciertas enfermedades psiquiátricas, como haloperidol
- algunos medicamentos llamados antibióticos, como claritromicina, doxiciclina y telitromicina
- algunos medicamentos utilizados para tratar la tuberculosis, como rifampicina
- algunos medicamentos utilizados para reducir los niveles de colesterol, como atorvastatina y simvastatina
- algunos medicamentos llamados inmunosupresores, como ciclosporina, tacrolimus y sirolimus
- algunos medicamentos llamados antiinflamatorios, como dexametasona y metilprednisolona
- algunos medicamentos utilizados para tratar el VIH, como ritonavir, amprenavir, indinavir, darunavir, delavirdina, efavirenz, fosamprenavir, lopinavir, nelfinavir, tipranavir, saquinavir y atazanavir
- algunos medicamentos utilizados para ayudar a dormir, como diazepam, midazolam, zolpidem
- algunos medicamentos utilizados para el alivio del dolor, como fentanilo o metadona
- medicamentos utilizados para tratar convulsiones (crisis epilépticas), como fenitoína, fenobarbital, primidona, ácido valpróico o carbamazepina
- medicamentos llamados antidepresivos como nefazodona y la Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*).

**Consulte con el médico, farmacéutico o enfermero** si su hijo está tomando cualquiera de estos medicamentos (o si no está seguro). Su médico puede considerar ajustar la dosis.

## Embarazo, lactancia y fertilidad

### *Embarazo*

- Si su hija está embarazada o cree que su hija podría estar embarazada, consulte al médico o enfermero antes de utilizar este medicamento. Finlee posiblemente podría dañar al feto.
- Si su hija se queda embarazada mientras está tomando este medicamento, consulte con el médico inmediatamente.

### *Lactancia*

Se desconoce si Finlee puede pasar a la leche materna. Si su hija está en periodo de lactancia, o planea dar el pecho, debe indicárselo al médico. Usted, su hija y el médico decidirán si tomar Finlee o dar el pecho.



### *Fertilidad*

Finlee puede reducir el recuento de espermatozoides y puede que no vuelva a los niveles normales hasta que haya dejado el tratamiento con Finlee.

*Tomar Finlee con trametinib solución oral:* Trametinib puede afectar a la fertilidad tanto de machos y hembras.

Antes de empezar el tratamiento con Finlee, hable con el médico sobre las opciones para mejorar las posibilidades de que su hijo pueda tener hijos en el futuro.

### *Anticoncepción*

- Si su hija puede quedarse embarazada, debe utilizar un método de control de natalidad (anticonceptivo) fiable mientras esté tomando Finlee en combinación con trametinib solución oral y durante al menos 16 semanas después de la última dosis de Finlee y trametinib.
- Los métodos anticonceptivos que contienen hormonas (como la píldora, las inyecciones o los parches) pueden no ser tan eficaces cuando se está tomando Finlee en combinación con trametinib solución oral. Por ello, mientras esté tomando esta combinación de medicamentos, necesita utilizar otro método anticonceptivo eficaz para no quedarse embarazada. Consulte al médico o enfermero.

### **Conducción y uso de máquinas**

Finlee puede provocar efectos adversos que pueden afectar la capacidad de su hijo para conducir, ir en bicicleta/moto, utilizar máquinas o participar en otras actividades que necesitan estar alerta. Si su hijo tiene problemas de visión o se siente cansado o débil, o siente que le falta energía, debería evitar realizar este tipo de actividades.

La descripción de los efectos adversos puede encontrarse en la sección 4. Para más información, lea toda la información de este prospecto.

Si no está seguro, hable con el médico, farmacéutico o enfermero. La capacidad de su hijo para realizar este tipo de actividades también se puede ver afectada incluso por su propia enfermedad, síntomas o tratamiento.

### **Finlee contiene potasio**

Este medicamento contiene potasio, menos de 1 mmol (39 mg) por dosis máxima diaria; esto es, esencialmente “exento de potasio”.

### **Finlee contiene alcohol bencílico**

Este medicamento contiene <0,00078 mg de alcohol bencílico en cada comprimido dispersable.

El alcohol bencílico puede provocar reacciones alérgicas.

Consulte al médico o farmacéutico si su hija está embarazada o en periodo de lactancia. Esto es debido a que se pueden acumular grandes cantidades de alcohol bencílico en el organismo de su hija y provocar efectos adversos (acidosis metabólica).

Consulte al médico o farmacéutico si su hijo tiene enfermedades de hígado o riñón. Esto es debido a que se pueden acumular en el organismo de su hijo grandes cantidades de alcohol bencílico y provocar efectos adversos (acidosis metabólica).

### 3. Cómo dar Finlee

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento a su hijo indicadas por el médico, farmacéutico o enfermero. En caso de duda, consulte de nuevo al médico, farmacéutico o enfermero.

#### **Cuánto dar**

El médico decidirá la dosis correcta de Finlee basándose en el peso corporal de su hijo.

El médico decidirá si su hijo necesita tomar una dosis menor según los efectos adversos que tenga.

#### **Cómo dárselo**

Lea las instrucciones de uso al final de este prospecto para obtener más información sobre cómo preparar y dar la solución de comprimidos dispersables.

- De **Finlee dos veces al día**. Dar Finlee a la misma hora todos los días le ayudará a recordar cuándo dar el medicamento. Las dosis de Finlee se deben dar con una diferencia de unas 12 horas. Trametinib solución oral solo se toma una vez al día. De trametinib solución oral **tanto** con la dosis matutina **o** con la dosis vespertina de Finlee.
- De Finlee con el estómago vacío, al menos una hora antes o dos horas después de una comida, lo que significa que:
  - después de tomar Finlee, su hijo debe esperar **al menos 1 hora** antes de comer.
  - después de comer, su hijo debe esperar **al menos 2 horas** antes de tomar Finlee.
  - si es necesario, se puede dar leche materna y/o de fórmula a demanda.

#### **Si da más Finlee del que debe**

Si da demasiado Finlee, **contacte inmediatamente con el médico, farmacéutico o enfermero**. Si fuera posible, enseñe el envase de Finlee con el prospecto.

#### **Si olvidó dar Finlee**

Si han transcurrido menos de 6 horas desde la dosis olvidada, dásela tan pronto se acuerde.

Si han transcurrido 6 horas o más de 6 horas desde la dosis olvidada, no compense la dosis olvidada.

De la siguiente dosis a la hora habitual y luego continúe dando Finlee a la hora habitual.

No de una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

#### **Si su hijo vomita después de tomar Finlee**

Si su hijo vomita después de tomar Finlee, no de otra dosis hasta la siguiente dosis programada.

#### **Si interrumpe el tratamiento con Finlee**

De Finlee durante el tiempo que el médico le ha indicado. No interrumpa el tratamiento a menos que así se lo indique el médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

#### 4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

**Deje de dar este medicamento y busque atención médica urgente si su hijo tiene alguno de los siguientes síntomas:**

- tos con sangre, sangre en la orina, si vomita sangre o si el vómito tiene aspecto de “granos de café”, si presenta heces de color rojo o de color negro con aspecto de alquitrán. Estos pueden ser signos de sangrado.
- fiebre (temperatura de 38 °C o más alta).
- dolor de pecho o dificultad para respirar, a veces con fiebre o tos. Estos pueden ser signos de neumonitis o pulmones inflamados (enfermedad pulmonar intersticial).
- visión borrosa, pérdida de visión u otros cambios en la visión. Estos pueden ser signos de desprendimiento de retina.
- enrojecimiento de los ojos, dolor de ojos, aumento de la sensibilidad a la luz. Estos pueden ser signos de uveítis.
- dolor muscular inexplicable, calambres musculares o debilidad muscular, orina oscura. Estos pueden ser signos de rabdomiólisis.
- fuerte dolor abdominal. Esto puede ser un signo de pancreatitis.
- fiebre, inflamación de los ganglios linfáticos, hematomas o erupción cutánea al mismo tiempo. Estos pueden ser signos de una afección en la que el sistema inmunitario produce demasiadas células que combaten infecciones que pueden causar varios síntomas (llamada linfocitosis hemofagocítica).
- manchas rojizas en el tronco, circulares o en diana, con o sin ampollas centrales, descamación de la piel, úlceras en la boca, garganta, nariz, genitales y ojos. Estos pueden ser signos de erupciones cutáneas graves, que pueden poner en peligro la vida y pueden estar precedidos por fiebre y síntomas similares a los de la gripe (síndrome de Stevens-Johnson), erupción generalizada, fiebre y ganglios linfáticos agrandados (DRESS).

#### Otros posibles efectos adversos

**Muy frecuentes** (*pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas*)

- Dolor de cabeza
- Mareo
- Tos
- Diarrea, sensación de mareo (náuseas), malestar (vómitos), estreñimiento, dolor de estómago
- Problemas de la piel tales como erupción, erupción similar al acné, piel seca o con picor, enrojecimiento de la piel
- Infección de la piel debajo de las uñas
- Dolor en brazos o piernas o articulaciones
- Falta de energía o sentirse débil o cansado
- Aumento de peso
- Aumento de las enzimas hepáticas en los análisis de sangre
- Niveles bajos de glóbulos blancos (neutropenia, leucopenia)
- Niveles bajos de glóbulos rojos (anemia)

**Frecuentes** (*pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas*)

- Infecciones del tracto respiratorio superior con síntomas como dolor de garganta y congestión nasal (nasofaringitis)
- Micción frecuente con dolor o sensación de ardor (infección del tracto urinario)
- Efectos en la piel que incluyen infección de la piel (celulitis), inflamación de los folículos pilosos en la piel, piel inflamada y descamada (dermatitis exfoliativa generalizada), crecimientos de tipo verrugoso (papiloma cutáneo), engrosamiento de la capa externa de la piel (hiperqueratosis)
- Disminución del apetito
- Tensión sanguínea baja (hipotensión)
- Tensión sanguínea elevada (hipertensión)
- Respiración entrecortada
- Úlceras o dolor en la boca, inflamación de la mucosa
- Inflamación de la capa grasa bajo la piel (paniculitis)
- Pérdida inusual del cabello o cabello fino
- Enrojecimiento, dolor en las manos y pies (síndrome mano-pie)
- Espasmos musculares
- Escalofríos
- Reacción alérgica (hipersensibilidad)
- Deshidratación
- Problemas en la visión incluyendo visión borrosa
- Ritmo cardíaco disminuido (bradicardia)
- Cansancio, malestar en el pecho, sensación de mareo, palpitaciones (fracción de eyección reducida)
- Hinchazón de los tejidos (edema)
- Dolor muscular (mialgia)
- Cansancio, escalofríos, dolor de garganta, dolor articular o muscular (enfermedad de tipo gripal)
- Resultados anormales de las pruebas relacionadas con la creatinina fosfoquinasa, una enzima que se encuentra principalmente en el corazón, cerebro y músculo esquelético
- Aumento de los niveles de azúcar en sangre
- Niveles bajos de sodio o fosfato en sangre
- Disminución del nivel de plaquetas en la sangre (células que ayudan a la coagulación de la sangre)

**Poco frecuentes** (*pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas*)

- Inflamación de los intestinos (colitis)
- Piel agrietada
- Sudores nocturnos
- Sudor excesivo

Además de los efectos adversos descritos anteriormente, hasta ahora solo se han notificado los siguientes efectos adversos en pacientes adultos, aunque también podrían ocurrir en niños:

- sequedad de boca
- aumento de la sensibilidad de la piel al sol
- insuficiencia renal
- tumor benigno de la piel (acrocordón)
- enfermedad inflamatoria que afecta principalmente a la piel, los pulmones, los ojos y los nódulos linfáticos (sarcoidosis)
- inflamación de los riñones
- agujero (perforación) en el estómago o los intestinos
- inflamación del músculo del corazón que puede producir dificultad para respirar, fiebre, palpitaciones y dolor en el pecho

### **Comunicación de efectos adversos**

Si su hijo experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte al médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

## **5. Conservación de Finlee**

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta del frasco y en el envase, después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica. Administrar la solución no más tarde de 30 minutos después de que los comprimidos se hayan disuelto.

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte al farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

## **6. Contenido del envase e información adicional**

### **Composición de Finlee**

- El principio activo es dabrafenib. Cada comprimido dispersable contiene mesilato de dabrafenib equivalente a 10 mg de dabrafenib.
- Los demás componentes son: manitol (E 421), celulosa microcristalina (E 460), crospovidona (E 1202), hipromelosa (E 464), acesulfamo potásico (E 950) (ver sección 2), estearato de magnesio (E 470b), aroma artificial de bayas (maltodextrina, propilenglicol [E 1520], aromas artificiales, citrato de trietilo [E 1505], alcohol bencílico [E 1519] [ver sección 2]) y sílice coloidal anhidra (E 551).

### **Aspecto del producto y contenido del envase**

Los comprimidos dispersables de Finlee 10 mg son de color blanco a ligeramente amarillo, redondos, de 6 mm, marcados con una “D” en un a cara y “NVR” en la otra.

Los frascos son de plástico, color blanco con tapones de rosca de plástico.

Los frascos también incluyen un desecante de gel de sílice en un pequeño contenedor cilíndrico. Estos desecantes se deben dejar dentro del frasco y no se deben ingerir.

Finlee 10 mg comprimidos dispersables está disponible en envases que contienen 1 o 2 frascos (210 o 420 comprimidos dispersables) y 2 vasos dosificadores.

**Titular de la autorización de comercialización**

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

**Responsable de la fabricación**

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

**Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC**

Verovškova ulica 57  
1000, Ljubljana  
Eslovenia

**Novartis Pharma GmbH**

Roonstrasse 25  
90429 Nuremberg  
Alemania

**Novartis Farmacéutica S.A.**

Gran Via de les Corts Catalanes 764  
08013 Barcelona  
España

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

Novartis Bulgaria EOOD  
Тел: +359 2 489 98 28

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

**Eesti**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

**Nederland**

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

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

SIA Novartis Baltics  
Tel: +371 67 887 070

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

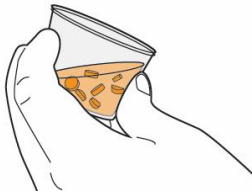
Novartis Ireland Limited  
Tel: +44 1276 698370

**Fecha de la última revisión de este prospecto:**

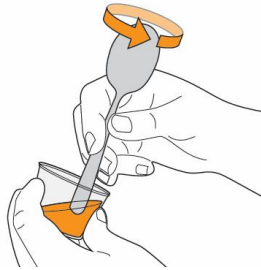

**Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

## INSTRUCCIONES DE USO

<b>SECCIÓN A ADMINISTRACIÓN CON EL VASO DOSIFICADOR</b>	
<p><b>Debe disolver los comprimidos en agua antes de dar Finlee. Siga las instrucciones siguientes para disolver los comprimidos en agua.</b></p> <p>Si la solución de Finlee entra en contacto con su piel, lave bien la zona con agua y jabón.</p> <p>Si la solución de Finlee entra en contacto con sus ojos, enjuáguelos bien con agua fría.</p> <p>En caso de derrame, siga la información del apartado “LIMPIEZA DEL DERRAME”.</p>	
1	
Lávese y séquese las manos antes de administrar Finlee.	
2	
Añada agua potable sin gas al vaso dosificador: <ul style="list-style-type: none"><li>○ Aproximadamente 5 ml para 1 a 4 comprimidos</li><li>○ Aproximadamente 10 ml para 5 a 15 comprimidos</li></ul>	
3	
Retire el tapón a prueba de niños presionando el tapón hacia abajo y girando en sentido contrario a las agujas del reloj.	
4	
<p>Cuente en su mano el número de comprimidos indicado y póngalos en el vaso dosificador.</p> <p>El frasco incluye 2 contenedores de plástico con desecante de gel de sílice para mantener secos los comprimidos dispersables.</p> <p>Si los contenedores se caen, vuelva a colocarlos en el frasco.</p> <p><b>No tire</b> los contenedores.</p> <p>Cierre el frasco con el tapón. Conserve el frasco cerrado en el envase fuera de la vista y el alcance de los niños.</p>	




<p>5</p> <p>Incline ligeramente el vaso dosificador y remueva suavemente con el mango de una cucharilla de acero inoxidable hasta que los comprimidos se disuelvan por completo (puede tardar 3 minutos o más). La solución tendrá un aspecto blanco turbio cuando esté lista.</p> <p>Administre la solución antes de que hayan transcurrido 30 minutos desde la disolución de los comprimidos.</p>	
<p>6</p> <p>Asegúrese que su hijo beba toda la solución del vaso dosificador.</p>	
<p>7</p> <p>Añada aproximadamente 5 ml de agua potable sin gas al vaso dosificador vacío y remueva con el mango de la cucharilla de acero inoxidable (puede ser difícil ver si quedan restos de comprimido en el vaso dosificador).</p>	
<p>8</p> <p>Asegúrese de que su hijo también beba toda esta solución del vaso dosificador.</p>	
<p>9</p> <p>Si se prescriben de 5 a 15 comprimidos: repita los pasos 7 a 8.</p>	
<p>10</p> <p>Para las instrucciones de limpieza, ver la "SECCIÓN C".</p>	

**SECCIÓN B ADMINISTRACIÓN MEDIANTE JERINGA PARA USO ORAL O POR SONDA DE ALIMENTACIÓN**

**Tamaño mínimo de la sonda de alimentación:**

Su dosis	Tamaño mínimo
1 a 3 comprimidos	10 calibre francés
4 a 15 comprimidos	12 calibre francés

<p>1</p> <p>Siga los pasos 1 a 5 de la “SECCIÓN A” para disolver los comprimidos, luego continúe con el paso 2 de esta sección.</p>	
<p>2</p> <p>Extraiga toda la solución del vaso dosificador con una jeringa compatible con una sonda de alimentación o la administración oral.</p>	
<p>3a</p> <p><b>Administración mediante jeringa para uso oral:</b> Coloque el extremo de la jeringa para uso oral dentro de la boca con la punta tocando el interior de cualquiera de las mejillas.</p> <p>Presione lentamente el émbolo hasta el fondo para dar la dosis completa.</p> <p><b>ADVERTENCIA:</b> Administrar Finlee directamente en la garganta o empujar el émbolo demasiado rápido puede causar asfixia.</p>	
<p>3b</p> <p><b>Administración por sonda de alimentación:</b> Dispense la solución en la sonda de alimentación según las instrucciones del fabricante de la sonda de alimentación.</p>	
<p>4</p> <p>Añada aproximadamente 5 ml de agua potable sin gas al vaso dosificador vacío y remueva con el mango de la cucharilla de acero inoxidable para que se suelte el residuo (puede ser difícil ver si quedan restos de comprimido en el vaso dosificador).</p>	
<p>5</p> <p>Extraiga toda la solución del vaso dosificador con una jeringa compatible con una sonda de alimentación o la administración oral.</p>	
<p>6</p> <p>Dispense la solución en la sonda de alimentación o en el interior de la mejilla.</p>	

7	Repita los pasos 4 a 6 un total de 3 veces para dar una dosis completa.
8	Para las instrucciones de limpieza, ver la “SECCIÓN C”.

## SECCIÓN C LIMPIEZA

### Vaso dosificador

- Enjuague el vaso dosificador con agua inmediatamente después de la administración. No utilice agua caliente ya que el vaso dosificador podría deformarse.
- Sacuda el exceso de agua y luego séquelo con toallas de papel limpias.
- Mantenga siempre el vaso dosificador alejado de los demás utensilios de cocina para evitar contaminación.
- Si ambos vasos dosificadores se ensucian y no se pueden lavar solamente con agua, contacte a su farmacéutico para tener un nuevo vaso dosificador.

### Cucharilla

- Lave a mano la cucharilla con agua jabonosa tibia o lávela en el lavavajillas.

### Jeringa para uso oral

Si se utiliza, limpie la jeringa para uso oral de la siguiente manera:

1. Llene un vaso con agua tibia y jabón.
2. Coloque la jeringa para uso oral en el vaso con agua tibia jabonosa.
3. Introduzca agua en la jeringa para uso oral y vacíela de nuevo de 4 a 5 veces.
4. Separe el émbolo del cilindro.
5. Enjuague el vaso, el émbolo y el cilindro con agua tibia del grifo.
6. Deje el émbolo y el cilindro sobre una superficie seca para que se sequen al aire antes del siguiente uso.

Puede utilizar el vaso dosificador hasta 4 meses después del primer uso. Después de 4 meses, tire el vaso dosificador a la basura doméstica.

## LIMPIEZA DEL DERRAME

Siga los siguientes pasos si se derrama algo de la solución oral de Finlee:

1. Póngase guantes de plástico.
2. Absorba la solución por completo utilizando un material absorbente, como toallas de papel empapadas con una mezcla de agua y desinfectante doméstico.
3. Repita la limpieza con material absorbente recién empapado, al menos 3 veces hasta que la zona esté limpia.
4. Seque la zona con toallas de papel.
5. Tire todos los materiales desechables utilizados para limpiar el derrame en una bolsa de plástico sellable.
6. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de la bolsa de plástico.
7. Lávese bien las manos con agua y jabón.