

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Dabrafenib Novartis 10 mg comprimé dispersible

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

Excipient à effet notoire

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

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé dispersible.

Comprimé blanc à légèrement jaune, rond, biconvexe de 6 mm portant l'inscription « 8 » sur une face.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Gliome de bas grade

Dabrafenib 10 mg est indiqué en association à Trametinib 0,05 mg/mL poudre pour solution buvable dans le traitement des patients pédiatriques âgés de 1 an et plus atteints d'un gliome de bas grade (GBG) porteur d'une mutation BRAF V600E qui nécessitent un traitement par voie systémique.

Gliome de haut grade

Dabrafenib 10 mg est indiqué en association à Trametinib 0,05 mg/mL poudre pour solution buvable dans le traitement des patients pédiatrique âgés de 1 an et plus atteints d'un gliome de haut grade porteur (GHG) d'une mutation BRAF V600E qui ont reçu au moins un traitement antérieur par radiothérapie et/ou chimiothérapie.

4.2. Posologie et mode d'administration

Le traitement par Dabrafenib 10 mg doit être initié et supervisé par un médecin expérimenté dans l'utilisation des traitements anticancéreux.

Avant de prendre Dabrafenib 10 mg les patients doivent avoir la confirmation par un test validé, que leur tumeur est porteuse de la mutation BRAF V600E.

Dabrafenib 10 mg est utilisé en association au trametinib en poudre pour solution buvable. Veuillez vous référer au Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) pour la posologie du trametinib en poudre pour solution buvable.

Dabrafenib 10 mg ne doit pas être remplacé par d'autres formes de dabrafenib, la bioéquivalence entre les formes de trametinib n'ayant pas été montrée (voir rubrique 5.2)

Posologie

La dose recommandée par prise de Dabrafenib 10 mg, deux fois par jour est déterminée par l'âge et le poids(Tableau 1).

Tableau 1 Schéma posologique de Dabrafenib 10 mg en fonction de l'âge et du poids

	Age < 12 ans	Age ≥ 12 ans
Dose recommandée	5,25 mg/kg/jour, en deux prises par jour	4,5 mg/kg/jour, en deux prises par jour

La dose recommandée pour les patients pesant moins de 8 kg n'a pas été établie.
Veuillez vous référer aux rubriques « Posologie » et « Mode d'administration » du RCP du trametinib poudre pour solution buvable pour les instructions sur la prise du traitement par trametinib lorsqu'il est utilisé en association avec Dabrafenib comprimé dispersible.

La dose journalière de dabrafenib ne doit pas dépasser 300 mg soit 150 mg par prise, deux fois par jour.

Chaque comprimé contient 10 mg de dabrafenib.

Durée du traitement

Le traitement par Dabrafenib 10 mg doit être poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou la survenue d'une toxicité inacceptable. Il existe des données limitées chez les patients âgés de plus de 18 ans atteints de gliome, par conséquent la poursuite du traitement à l'âge adulte devra être décidée en fonction du rapport bénéfice/risque individuel évalué par le médecin.

Omission ou retard d'administration d'une dose

Si une dose de Dabrafenib 10 mg est oubliée, elle ne doit être prise que s'il reste plus de 6 heures avant la prise suivante prévue. Si le patient vomit après avoir pris une dose de Dabrafenib 10 mg, une dose supplémentaire ne doit pas être prise et la prochaine administration doit avoir lieu à la prochaine prise prévue.

Adaptations posologiques

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

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

Il n'est pas recommandé d'effectuer des adaptations posologiques ou d'interrompre le traitement en cas de survenue d'un carcinome épidermoïde cutané (CEC) ou d'un nouveau mélanome primitif (voir rubrique 4.4).

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

Grade (CTCAE)*	Recommandations de modifications de la posologie du dabrafenib
Grade 1 ou Grade 2 (Tolérable)	Maintien de la dose et surveillance clinique appropriée.
Grade 2 (Intolérable) ou Grade 3	Interruption du traitement jusqu'au retour à la normale ou à une toxicité de Grade 1 et reprise du traitement à une dose réduite d'un palier Se référer au Tableau 3 pour les adaptations posologiques
Grade 4	Arrêt définitif ou interruption du traitement jusqu'au retour à la normale ou à un Grade 1 et reprise du traitement à une dose réduite d'un palier Se référer au Tableau 3 pour les adaptations posologiques
*L'intensité des effets indésirables cliniques est cotée selon les critères communs de terminologie pour les événements indésirables (Common Terminology Criteria for Adverse Events ; CTCAE)	

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

	Age < 12 ans	Age ≥ 12 ans
Dose initiale	5,25 mg/kg/jour, en deux prises par jour	4,5 mg/kg/jour, en deux prises par jour
1 ^{er} palier de réduction de dose	4,5 mg/kg/jour, en deux prises par jour	3,75 mg/kg/jour, en deux prises par jour
2 ^{ème} palier de réduction de dose	3,75 mg/kg/jour, en deux prises par jour	3 mg/kg/jour, en deux prises par jour
Arrêter définitivement le traitement si le patient ne tolère pas deux prises par jour de 10 mg ou deux réductions de dose.		

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

Modification de la posologie en cas d'effets indésirables particuliers

Pyrexie

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

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

Uvéite

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

Tumeurs malignes non cutanées RAS mutées

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

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

Si une diminution absolue $> 10\%$ de la fraction d'éjection du ventricule gauche par rapport à la valeur initiale apparaît et avec une valeur de la fraction d'éjection inférieure à la limite inférieure de la normale de l'établissement (voir rubrique 4.4), veuillez vous référer au RCP de Trametinib 0,05 mg/mL poudre pour solution buvable (voir rubrique 4.2) pour les instructions sur l'adaptation posologique de trametinib. Aucune modification de la dose de dabrafenib n'est requise.

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

Si les patients signalent l'apparition d'un trouble de la vision, comme une diminution de la vision centrale, une vision floue ou une perte de l'acuité visuelle durant le traitement par dabrafenib en association au trametinib, veuillez vous référer au RCP de Trametinib 0,05 mg/mL (voir rubrique 4.2) pour les instructions sur l'adaptation posologique de trametinib. Pour les cas confirmés d'occlusion de la veine rétinienne ou de décollement de l'épithélium pigmentaire de la rétine, aucune adaptation posologique de dabrafenib n'est requise lorsqu'il est pris en association au trametinib.

Atteinte pulmonaire interstitielle/Pneumopathie

Chez les patients traités par dabrafenib en association au trametinib pour lesquels une atteinte pulmonaire interstitielle ou une pneumopathie est suspectée, incluant les patients présentant de nouveaux symptômes et signes pulmonaires ou une progression de symptômes et signes préexistants incluant une toux, une dyspnée, une hypoxie, un épanchement pleural ou infiltrats pulmonaires, dans l'attente des résultats des investigations cliniques, veuillez vous référer au RCP de Trametinib 0,05 mg/mL poudre pour solution buvable (voir rubrique 4.2) pour les instructions concernant l'adaptation posologique de trametinib. Aucune modification de dose de dabrafenib n'est requise lorsqu'il est pris en association au trametinib en cas d'atteinte pulmonaire interstitielle ou de pneumopathie.

Populations particulières

Insuffisants hépatiques

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

Insuffisants rénaux

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

Population pédiatrique

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

Mode d'administration

Voie orale.

Dabrafenib 10 mg doit être administré sans nourriture, au moins une heure avant, ou deux heures après un repas. Du lait maternel et/ou infantile peut être donné à la demande si le patient ne peut pas rester à jeun. Une durée de jeune plus courte pourrait réduire la biodisponibilité du trametinib (voir rubrique 5.2).

Il est recommandé que les prises de Dabrafenib 10 mg se fassent à des horaires similaires chaque jour avec un intervalle d'environ 12 h entre chaque prise. La dose unique quotidienne de trametinib sous forme de solution buvable doit être prise tous les jours au même moment que la dose du matin ou du soir de Dabrafenib 10 mg.

Si le patient est incapable d'avaler et qu'il a une sonde nasogastrique in situ, la suspension de comprimés peut être administrée via la sonde. La sonde doit être rincée à l'eau après l'administration de Dabrafenib 10 mg.

Les instructions d'utilisation sont fournies dans le guide « Guide de préparation et d'administration du traitement Dabrafenib en comprimé dispersible pour suspension buvable.

4.3. Contre-indications

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

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Les comprimés dispersibles de Dabrafenib 10 mg sont destinés à être utilisés en association à Trametinib 0,05 mg/mL. Le RCP du trametinib poudre pour solution buvable doit être consulté avant l'initiation du traitement. Pour plus d'informations sur les mises en garde et les précautions d'emploi associées au traitement par trametinib, veuillez vous référer au RCP de trametinib en poudre pour solution buvable.

Les données d'efficacité disponibles d'un traitement par monothérapie (uniquement par dabrafenib ou trametinib), et notamment par trametinib seul, sont limitées.

Test BRAF V600E

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

Nouvelles tumeurs malignes

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

Tumeurs cutanées

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

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

Tumeurs malignes non cutanées

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

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

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

Hémorragie

Des événements hémorragiques ont été rapportés chez des patients adultes et pédiatriques prenant du dabrafenib en association au tramétinib. Des événements hémorragiques majeurs et des hémorragies d'issue fatale, sont survenus chez les patients adultes traités par dabrafenib en association au tramétinib. Le risque potentiel de ces événements chez les patients présentant un taux de plaquettes bas (< 75 000) n'a pas été établi étant donné que ces patients avaient été exclus des études cliniques. Le risque hémorragique peut être majoré par l'utilisation concomitante de médicaments antiplaquettaires ou anticoagulants. En cas d'hémorragie, les patients doivent être traités en fonction du tableau clinique.

Troubles visuels

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

Lors des essais cliniques pédiatriques il a été observé que les troubles visuels survenaient bien plus tardivement (délai médian de survenue > 3 mois) que les autres effets indésirables observés lors du traitement par dabrafenib en association au tramétinib.

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

Un décollement de la rétine et une occlusion de la veine rétinienne peuvent survenir avec dabrafenib associé au tramétinib. Veuillez vous référer au RCP de Tramétinib 0,05 mg/mL poudre pour solution buvable (rubrique 4.4).

En cas de survenue d'un décollement de la rétine ou d'une occlusion de la veine rétinienne, aucune adaptation posologique de dabrafenib n'est nécessaire lorsqu'il est administré en association au tramétinib.

Pyrexie

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

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

Diminution de la fraction d'éjection du ventricule gauche / dysfonction ventriculaire gauche

Des cas de diminution de la FEVG ont été rapportés lors du traitement par le dabrafenib en association au tramétinib à la fois chez des patients adultes et pédiatriques (voir la rubrique 4.8). Dans les essais cliniques chez les patients pédiatriques, le délai médian de survenue d'une diminution de la FEVG était d'environ 1 mois. Dans les essais cliniques chez les patients adultes, le délai médian de survenue d'une dysfonction ventriculaire gauche, d'une insuffisance cardiaque, ou d'une diminution de la FEVG était entre 2 et 5 mois.

Chez les patients traités par dabrafenib en association au tramétinib, des cas de dysfonctionnements aigus, sévères du ventricule gauche dus à une myocardite ont été rapportés occasionnellement. Une récupération complète a été observée à l'arrêt du traitement. Les médecins doivent être vigilants quant à la possibilité de survenue d'une myocardite chez les patients qui développent pour la première fois ou aggravent des signes ou symptômes cardiaques. Pour plus d'informations, veuillez vous référer au RCP de Tramétinib 0,05 mg/mL poudre pour solution buvable (rubrique 4.4). Aucune adaptation de la posologie du dabrafenib n'est nécessaire lorsqu'il est pris en association au tramétinib.

Insuffisance rénale

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

Evènements hépatiques

Des évènements hépatiques ont été rapportés dans les essais cliniques réalisés chez les patients adultes et pédiatriques avec dabrafenib en association au tramétinib (voir la rubrique 4.8). Il est recommandé de surveiller la fonction hépatique des patients traités par dabrafenib en association au tramétinib, toutes les 4 semaines pendant les 6 premiers mois de traitement. La surveillance hépatique peut être poursuivie par la suite, selon la situation clinique.

Modifications de la pression artérielle

Des hypertensions et des hypotensions ont été rapportées dans les essais cliniques avec le dabrafenib en association au tramétinib (voir la rubrique 4.8). La pression artérielle doit être mesurée à l'instauration du traitement et surveillée pendant le traitement et prise en charge par un traitement standard du contrôle de l'hypertension artérielle, si nécessaire.

Atteinte pulmonaire interstitielle/pneumopathie

Des cas de pneumopathie interstitielle ou d'atteinte pulmonaire interstitielle ont été rapportés chez les patients adultes lors des essais cliniques avec dabrafenib en association au tramétinib. Veuillez vous référer au RCP de Tramétinib 0,05 mg/mL pour solution buvable pour plus d'informations.

Eruption cutanée

Des éruptions cutanées ont été observées chez environ 47 % des patients pédiatriques au cours des essais cliniques lorsque dabrafenib est utilisé en association au tramétinib (voir la rubrique 4.8). Dans la majorité des cas, les éruptions étaient de grade 1 ou 2 et n'ont pas nécessité de réduction de posologie ou d'interruption du traitement.

Effets indésirables cutanés graves

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

Rhabdomyolyse

Des cas de rhabdomyolyse ont été rapportés chez des patients adultes traités par dabrafenib en association au trametinib. Les signes ou symptômes d'une rhabdomyolyse justifient une évaluation clinique appropriée et une prise en charge adaptée. Veuillez vous référer au RCP de Trametinib 0,05 mg/mL poudre pour solution buvable, pour plus d'informations.

Pancréatite

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

Thrombose veineuse profonde/Embolie pulmonaire

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

Affections gastro-intestinales

Des cas de colites et d'entéocolites ont été rapportés chez les patients pédiatriques traités par le dabrafenib en association au trametinib (voir la rubrique 4.8). Des colites et perforations gastro-intestinales, parfois d'issue fatale, ont été rapportées chez des patients adultes prenant du dabrafenib en association avec le trametinib. Veuillez vous référer au RCP de Trametinib 0,05 mg/mL poudre pour solution buvable pour plus d'informations.

Sarcoïdose

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

Femmes en âge de procréer/ Fertilité chez les hommes

Avant d'initier le traitement chez des femmes en âge de procréer, une information appropriée sur les méthodes de contraception efficaces doit être donnée. Les femmes en âge de procréer recevant Dabrafenib 10 mg doivent utiliser une méthode de contraception efficace tout au long de leur traitement et durant les 16 semaines suivant l'arrêt du traitement. Les patients de sexe masculin traités par dabrafenib en association au trametinib doivent être informés du risque potentiel d'altération de la spermatogénèse, qui peut être irréversible (voir la rubrique 4.6).

Lymphohistiocytose hémophagocytaire

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

Effets d'autres médicaments sur le dabrafénib

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

Effets du dabrafénib sur d'autres médicaments

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

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

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

Excipients

Sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose journalière maximale, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Potassium

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

Alcool benzylique

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

L'alcool benzylique peut provoquer des réactions allergiques.

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

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

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

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

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

Effets d'autres médicaments sur le dabrafenib

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

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

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

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

L'administration concomitante de doses répétées du dabrafenib à 150 mg deux fois par jour et du rabéprazole à 40 mg par jour, un agent élevant le pH, a entraîné une augmentation de 3% de l'ASC du dabrafenib et à une diminution de 12% de sa C_{max}. Ces modifications de l'ASC et de la C_{max} du dabrafenib ne sont pas considérées comme cliniquement significatives. Il n'est pas attendu que les médicaments qui modifient le pH des voies digestives supérieures (c'est-à-dire les inhibiteurs de la pompe à protons, les anti-H₂, les antiacides) réduisent la biodisponibilité du dabrafenib.

Effets du dabrafenib sur d'autres médicaments

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

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

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

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

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

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

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

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

Effets du dabrafenib sur les systèmes de transport de substances médicamenteuses

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

Veillez également vous référer aux instructions sur les interactions avec les médicaments pour tramétinib en rubriques 4.4 et 4.5 du RCP de Tramétinib 0,05 mg/mL poudre pour solution buvable.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer - Contraception chez les femmes

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et pendant 2 semaines après l'arrêt du traitement par dabrafenib et 16 semaines suivant la dernière prise de tramétinib.

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

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation du dabrafenib chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction ainsi que des toxicités sur le développement embryo-foetal, incluant des effets tératogènes (voir la rubrique 5.3). Le dabrafenib ne doit pas être administré aux femmes enceintes à moins que le bénéfice potentiel pour la mère ne l'emporte sur le risque possible pour le fœtus. Dans le cas où une grossesse surviendrait pendant le traitement par le dabrafenib, la patiente devra être informée du risque potentiel pour le fœtus. Veuillez également vous référer au RCP de Trametinib 0,05 mg/mL poudre pour solution buvable (voir la rubrique 4.6) pour plus d'informations sur le trametinib.

Allaitement

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

Fertilité

Aucune donnée n'est disponible chez l'être humain pour dabrafenib en association au trametinib. Le dabrafenib peut avoir un effet délétère sur la fertilité masculine et féminine, des effets indésirables sur les organes reproducteurs masculins et féminins ayant été observés chez l'animal (voir la rubrique 5.3). Les patients de sexe masculin prenant dabrafenib en association au trametinib doivent être informés du risque potentiel d'une atteinte de la spermatogénèse, qui peut être irréversible. Veuillez vous référer au RCP de Trametinib 0,05 mg/mL poudre pour solution buvable pour plus d'informations sur le trametinib.

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

Dabrafenib 10 mg a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. L'état clinique du patient et le profil des réactions indésirables du dabrafenib doivent être pris en compte lors de l'évaluation de la capacité du patient à effectuer des tâches qui font appel au discernement ou à des aptitudes motrices ou cognitives. Les patients devront être informés du risque potentiel de fatigue, de sensations vertigineuses ou de problèmes oculaires qui peuvent affecter ces activités.

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Dans les essais cliniques pédiatriques avec le trametinib en association au dabrafenib, les effets indésirables les plus fréquents (rapportés à une fréquence $\geq 20\%$) ont été : la pyrexie (65 %), l'éruption cutanée (47 %), la céphalée (39 %), les vomissements (38 %), la sécheresse de la peau (34 %), la fatigue (33 %), la diarrhée (30 %), les hémorragies (29 %), la neutropénie (25 %), la nausée (25 %), la dermatite acnéiforme (25 %), les douleurs abdominales (23 %) et la toux (21 %).

Les effets indésirables graves (grade 3/4) les plus fréquemment rapportés étaient : la neutropénie (15 %), la pyrexie (9 %), l'augmentation des transaminases (6 %) et la prise de poids (4 %).

Le profil de sécurité chez les patients pédiatriques était en grande partie cohérent avec le profil de sécurité précédemment établi chez les patients adultes. Les effets indésirables supplémentaires suivants n'ont été rapportés jusqu'à présent que chez des patients adultes traités par trametinib en comprimés et dabrafenib en gélules : carcinome épidermoïde cutané, kératose séborrhéique, lymphoedème, sécheresse buccale, kératose actinique, hyperhydrose, photosensibilité (fréquent), mélanome, acrochordon, sarcoïdose, choriorétinopathie, pneumonie, insuffisance rénale, néphrite (peu fréquent), perforation gastro-intestinale (rare), lymphohistiocytose hémophagocytaire (LHH),

myocardite, syndrome de Stevens-Johnson, réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (indéterminé).

Liste tabulée des effets indésirables

La sécurité de l'association de dabrafenib au tramétinib a été établie à partir des données provenant de 171 patients pédiatriques pour l'analyse de sécurité poolée, comprenant deux études menées chez des patients atteints de tumeurs solides avancées présentant une mutation BRAF V600. Quatre patients (2,3 %) étaient âgés de 1 à < 2 ans, 39 patients (22,8 %) étaient âgés de 2 à < 6 ans, 54 patients (31,6 %) étaient âgés de 6 à < 12 ans et 74 patients (43,3 %) étaient âgés de 12 à < 18 ans au moment du recrutement. La durée moyenne du traitement était de 80 semaines.

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

Tableau 4 Effets indésirables rapportés dans la population pédiatrique pour l'analyse de sécurité du dabrafenib en association au tramétinib (n= 171)

Infections et infestations	
Très fréquent	Paronychie
Fréquent	Infection urinaire, cellulite, rhinopharyngite* ¹
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant les kystes et polypes)	
Fréquent	Papillome cutané
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Très fréquent	Neutropénie* ² , anémie, leucopénie*
Fréquent	Thrombocytopénie*
Affections du système immunitaire	
Fréquent	Hypersensibilité
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	Déshydratation, diminution de l'appétit
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Céphalée, sensations vertigineuses* ³
Affections oculaires	
Fréquent	Vision floue, trouble de l'acuité visuelle, uvéite* ⁴
Peu fréquent	Décollement de la rétine, œdème périorbitaire
Affections cardiaques	
Fréquent	Fraction d'éjection diminuée, bradycardie*
Affections vasculaires	
Très fréquent	Hémorragie* ⁵
Fréquent	Hypertension, hypotension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Très fréquent	Toux*
Fréquent	Dyspnée
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Douleur abdominale*, constipation, diarrhée, nausée, vomissement
Fréquent	Pancréatite, stomatite
Peu fréquent	Colite*
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très fréquent	Dermatite acnéiforme* ⁶ , Sécheresse cutanée* ⁷ , prurit, éruption cutanée* ⁸
Fréquent	Dermatite exfoliative généralisée* ⁹ , alopecie, syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire, éruption pustulaire, folliculite, lésion cutanée, panniculite, érythème, hyperkératose
Peu fréquent	Fissures cutanées, sueurs nocturnes
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Très fréquent	Arthralgie, douleur des extrémités
Fréquent	Myalgie*, spasmes musculaires* ¹⁰

Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Pyrexie*, fatigue* ¹¹ , prise de poids
Fréquent	Inflammation des muqueuses, œdème du visage*, frissons, asthénie, œdème périphérique, syndrome pseudo-grippal
Investigations	
Très fréquent	Augmentation des transaminases* ¹²
Fréquent	Hyponatrémie, hypophosphatémie, hyperglycémie, augmentation des phosphatases alcalines sanguines, augmentation des gamma GT, augmentation de la créatine phosphokinase sérique (CPK)
<p>* Désigne un groupe de deux termes préférés MedDRA ou plus qui étaient considérés comme cliniquement similaires.</p> <p>1 la rhinopharyngite comprend également la pharyngite</p> <p>2 la neutropénie comprend également la diminution du nombre de neutrophiles et la neutropénie fébrile</p> <p>3 les sensations vertigineuses comprennent également le vertige</p> <p>4 l'uvéïte comprend également l'iridocyclite</p> <p>5 l'hémorragie comprend également l'épistaxis, l'hématurie, la contusion, l'hématome, l'augmentation du rapport international normalisé (INR), l'hémorragie anale, l'hémorragie au niveau du cathéter, l'hémorragie cérébrale, l'ecchymose, l'hématome extradurale, l'hémorragie gastro-intestinale, l'hématochézie (rectorragie), les pétéchies, l'hémorragie post-procédure, l'hémorragie rectale, la diminution du nombre de globules rouges, l'hémorragie gastro-intestinale haute et l'hémorragie utérine</p> <p>6 la dermatite acnéiforme comprend également l'acné et l'acné pustuleuse.</p> <p>7 la sécheresse cutanée comprend également la xérose et la xérodermie</p> <p>8 l'éruption cutanée comprend également l'éruption maculo-papulaire, l'éruption pustuleuse, l'éruption érythémateuse, l'éruption papuleuse, l'éruption maculaire</p> <p>9 la dermatite exfoliative généralisée comprend également l'exfoliation de la peau et la dermatite exfoliative</p> <p>10 les spasmes musculaires comprennent également la raideur musculo-squelettique</p> <p>11 la fatigue comprend également le malaise et l'asthénie</p> <p>12 l'augmentation des transaminases, y compris augmentation de l'aspartate aminotransférase (ASAT) et de l'alanine aminotransférase (ALAT)</p>	

Description de certains effets indésirables

Prise de poids

Une prise de poids a été rapportée uniquement dans la population pédiatrique. Elle a été rapportée comme un effet indésirable chez 15 % des patients pédiatriques dont 4,1 % étaient de grade 3, avec un arrêt de traitement chez 1,2 % des patients. Le délai médian de survenue de la prise de poids chez les patients pédiatriques recevant le tramétinib en association au dabrafénib était de 3,1 mois. Une augmentation du poids par rapport à la valeur initiale de ≥ 2 catégories de percentiles de l'IMC (indice de masse corporelle) pour l'âge a été observée chez 29,8 % des patients.

Hémorragie

Des événements hémorragiques ont été observés chez 29 % des patients pédiatriques. L'événement hémorragique le plus fréquent (épistaxis) a été rapporté chez 17 % des patients pédiatriques. La plupart des événements étaient de grade 1 ou 2 et 1,2 % des cas survenus étaient de grade 3. Le délai médian de survenue de l'événement hémorragique chez les patients pédiatriques recevant le tramétinib en association au dabrafénib était de 1,9 mois. Des événements hémorragiques, pour certains majeurs et des hémorragies d'issue fatale, sont survenus chez les patients adultes traités par tramétinib en association au dabrafénib.

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

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

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

Les patients présentant une FEVG inférieure à la valeur de la limite inférieure de la normale de l'établissement n'ont pas été inclus dans les essais cliniques avec dabrafénib. Le dabrafénib en association au tramétinib doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant des pathologies susceptibles d'affecter la fonction ventriculaire gauche. Veuillez vous référer au RCP de Tramétinib 0,05 mg/mL poudre pour solution buvable (rubrique 4.4).

Pyrexie

Des cas de fièvre ont été rapportés dans les essais cliniques avec dabrafenib en association au trametinib (voir la rubrique 4.4). Une pyrexie a été rapportée chez 65 % des patients pédiatriques dont 8,8 % des cas étaient de grade 3. Environ la moitié des premières manifestations de pyrexie chez les patients adultes sont survenues au cours du premier mois de traitement et environ un tiers des patients ont présenté 3 épisodes ou plus. Dans la population totale adulte poolée pour l'analyse de sécurité, des événements fébriles graves non infectieux ont été identifiés chez 1 % des patients qui ont reçu dabrafenib en monothérapie, sous forme de fièvre associée à des frissons sévères, d'une déshydratation, d'une hypotension et/ou d'une insuffisance rénale aiguë d'origine pré-rénale chez des patients dont la fonction rénale était normale à l'inclusion. Ces épisodes fébriles graves non infectieux sont généralement survenus au cours du premier mois de traitement. Les patients ayant présenté des épisodes fébriles graves non infectieux ont bien répondu à une interruption de traitement et/ou une réduction de la dose ainsi qu'au traitement symptomatique instauré (voir les rubriques 4.2 et 4.4).

Evènements hépatiques

Des effets indésirables hépatiques ont été rapportés chez les patients adultes et pédiatriques dans les essais cliniques réalisés avec le dabrafenib en association au trametinib. Dans la population de sécurité pédiatrique, une augmentation des ALAT et des ASAT étaient des événements très fréquents, 12,3 % et 15,2 % respectivement (voir la rubrique 4.4) Veuillez vous référer au RCP de Trametinib 0,05 mg/mL poudre pour solution buvable.

Modifications de la pression artérielle

Une hypertension a été rapportée chez 2,3 % des patients pédiatriques, dont des grades 3 survenus chez 1,2 % des patients. Le délai médian d'apparition de l'hypertension chez les patients pédiatriques était de 6,3 mois.

Une hypotension a été rapportée chez 3,5 % des patients pédiatriques, dont 2,3 % étaient de grade ≥ 3 . Le délai médian d'apparition d'une hypotension chez les patients pédiatriques était de 1,5 mois.

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

Arthralgies

Des cas d'arthralgies ont très fréquemment été rapportés dans les populations de sécurité adulte et pédiatrique pour le dabrafenib en association au trametinib. Dans la population de sécurité pédiatrique, des cas d'arthralgie ont été rapportés chez 12,3 % des patients, dont moins de 1 % des patients présentaient un grade 3. Des cas d'arthralgie ont été rapportés chez 25 % des patients adultes, principalement de grade 1 ou 2, les cas de grade 3 survenant peu fréquemment (< 1 %).

Hypophosphatémie

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

Pancréatite

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

Tumeurs cutanées

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

Tumeurs non cutanées

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

Effets sur la maturation (sexuelle et squelettique) et le développement

Il n'existe actuellement pas de données sur les effets du traitement par dabrafenib associé au tramétinib sur la maturation (sexuelle et squelettique) et le développement des patients pédiatriques (voir rubrique 5.3).

Insuffisance rénale

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

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté selon les modalités définies dans le Protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil de données (cf. PUT RD).

4.9. Surdosage

Il n'y a pas d'antidote spécifique en cas de surdosage. En cas de surdosage, le patient doit recevoir un traitement symptomatique approprié et une surveillance adéquate si nécessaire.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

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

Mécanisme d'action

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

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

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

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

Association au tramétinib

Le tramétinib est un inhibiteur allostérique, réversible et hautement sélectif de l'activation du signal régulé par MEK 1 (mitogen-activated extracellular signal regulated kinase 1) et MEK2 et de l'activité

des kinases. Les protéines MEK sont des composants de la voie régulée par la kinase ERK (extracellular signal related kinase). Ainsi, trametinib et dabrafenib inhibent deux kinases de cette voie, MEK et RAF, conduisant ainsi à l'inhibition concomitante par l'association de la voie de signalisation. L'association de dabrafenib au trametinib a montré une activité anti-tumorale in vitro sur les lignées cellulaires de mélanome BRAF V600 mutées et retarde l'apparition de résistance in vivo des xénogreffes de mélanome BRAF V600 mutées.

Efficacité et sécurité clinique

Population pédiatrique

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

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

La posologie du dabrafenib et du trametinib dans l'essai clinique dépendait de l'âge et du poids, le dabrafenib étant administré par voie orale à 2,625 mg/kg deux fois par jour pour les enfants de moins de 12 ans et à 2,25 mg/kg deux fois par jour pour les enfants de 12 ans et plus ; le trametinib a été administré par voie orale à 0,032 mg/kg une fois par jour pour les enfants de moins de 6 ans et à 0,025 mg/kg une fois par jour pour les enfants de 6 ans et plus. Les doses de dabrafenib ont été limitées à 150 mg deux fois par jour et les doses de trametinib à 2 mg une fois par jour. La posologie du carboplatine et la vincristine dépendait de l'âge et de la surface corporelle avec des doses de 175 mg/m² et 1,5 mg/m², respectivement, en perfusions hebdomadaires. Le carboplatine et la vincristine ont été administrés en cure d'induction de 10 semaines suivi de huit cures d'entretien de 6 semaines.

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

Gliome de bas grade (Grades 1 et 2 de l'OMS) pédiatrique porteur de la mutation BRAF

Dans la cohorte des gliomes de bas grade de l'étude, 110 patients ont été randomisés pour recevoir dabrafenib plus trametinib (n=73) ou carboplatine plus vincristine (n=37). L'âge médian était de 9,5 ans, avec 34 patients (30,9 %) âgés de 12 mois à < 6 ans, 36 patients (32,7 %) âgés de 6 à < 12 ans et 40 patients (36,4 %) âgés de 12 à < 18 ans ; 60 % étaient de sexe féminin. La majorité des patients (80 %) avait un gliome de grade 1 au diagnostic initial. Les pathologies les plus fréquentes étaient l'astrocytome pilocystique (30,9 %), le gangliome (27,3 %) et le GBG sans autre indication (18,2 %). Des sites métastatiques étaient présents chez 9 patients (8,2 %). Une chirurgie antérieure avait été rapportée chez 91 patients (82,7 %), dont une résection comme dernière procédure chirurgicale chez 28 patients (25,5 %). L'utilisation de corticostéroïdes par voie systémique a été rapportée chez 37 patients (33,6 %).

Le TRG dans le bras dabrafenib plus trametinib (46,6 %) a montré une amélioration statistiquement significative par rapport au bras carboplatine plus vincristine (Tableau 6).

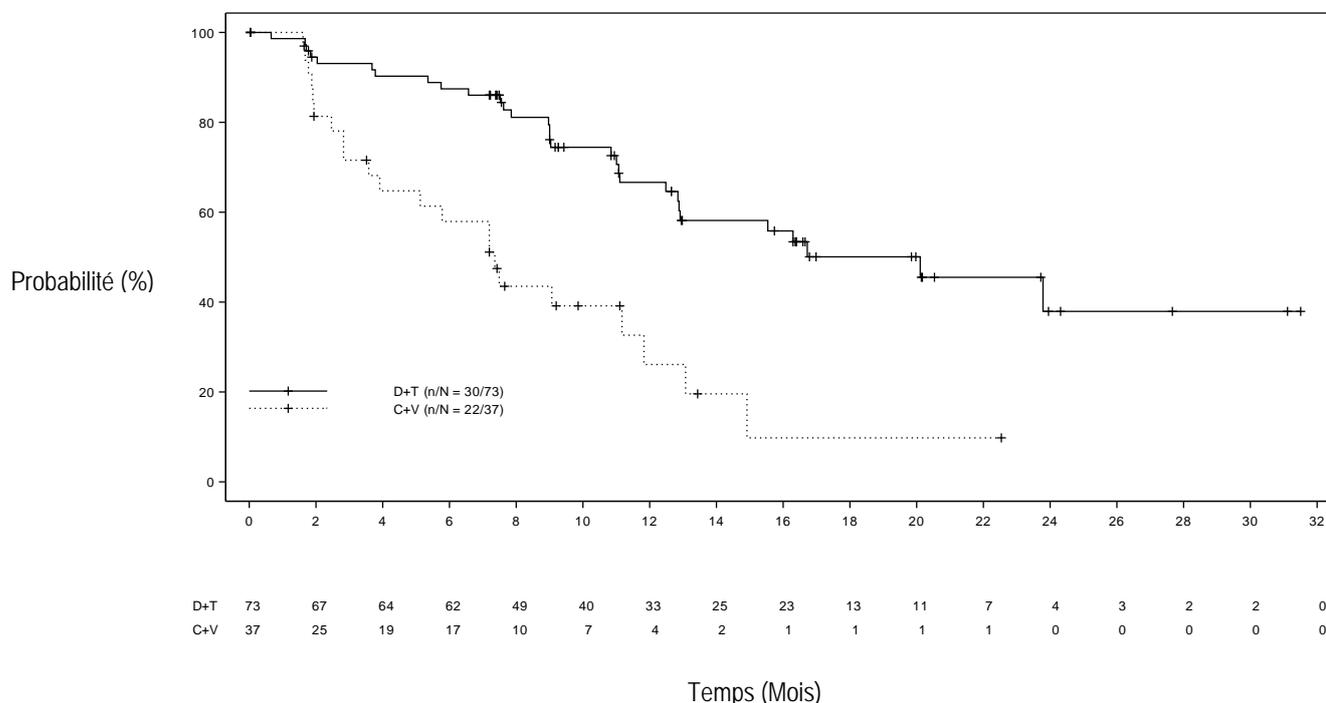
Lors de l'analyse principale, conduite après que tous les patients aient terminé 32 semaines de traitement ou aient arrêté le traitement prématurément, les données de survie globale (SG) étaient encore immatures (un décès a été rapporté dans le bras carboplatine plus vincristine (C+V)).

Tableau 6 Réponse et survie sans progression dans l'étude G2201 (cohorte GBG, analyse principale)

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

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

Figure 1 Courbes de Kaplan-Meier de la survie sans progression pour l'étude G2201 (cohorte GBG, analyse principale)



Gliome de haut grade (Grades 3 et 4 de l'OMS) pédiatrique porteur de la mutation BRAF

Dans la cohorte simple bras de l'étude pour les gliomes de haut grade, 41 patients atteints de gliome de haut grade en rechute ou réfractaire ont été inclus et traités par dabrafenib plus trametinib pendant une durée médiane de 72,7 semaines. L'âge médian était de 13,0 ans, avec 5 patients (12,2 %) âgés de 12 mois à < 6 ans, 10 patients (24,4 %) âgés de 6 à < 12 ans et 26 patients (63,4 %) âgés de 12 à < 18 ans ; 56 % étaient de sexe féminin. Le grade histologique au diagnostic initial était un grade 4 pour 20 patients (48,8 %), un grade 3 pour 13 patients (31,7 %), un grade 2 pour 4 patients (9,8 %), un grade 1 pour 3 patients (7,3 %) et le grade était manquant pour 1 patient (2,4 %). Les pathologies les plus fréquentes étaient le glioblastome multiforme (31,7 %), le xanthoastrocytome anaplasique

pléomorphe (14,6 %), le GHG sans autre indication (9,8 %) et le xanthoastrocytome pléomorphe (9,8 %). Une chirurgie antérieure avait été rapportée chez 40 patients (97,6 %), dont une résection comme dernière procédure chirurgicale chez 24 patients (58,5 %). Une chimiothérapie antinéoplasique antérieure a été rapportée chez 33 patients (80,5 %). Une radiothérapie antérieure a été rapportée chez 37 patients (90,2 %). L'utilisation de corticostéroïdes par voie systémique pendant le traitement a été rapportée chez 20 patients (48,8 %). Le TRG dans cette cohorte était de 56,1 % (23/41), avec un IC à 95 % (39,7 - 71,5 %) : RC chez 12 patients et RP chez 11 patients (26,8 %). La durée de réponse médiane (DDR) était de 22,2 mois (IC à 95 % : 7,6 – NE), avec 15 patients (65,2 %) censurés au moment de l'analyse principale.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Les propriétés pharmacocinétiques du dabrafenib ont principalement été déterminées chez des patients adultes à partir de la formulation solide (gélules). La pharmacocinétique du dabrafenib après administration unique ou répétée ajustée en fonction du poids a également été évaluée chez 243 patients pédiatriques. L'analyse pharmacocinétique de la population a inclus 61 patients âgés de 1 à < 6 ans, 77 patients âgés de 6 à 11 ans et 105 patients âgés de 12 à < 18 ans. La clairance était comparable à la clairance chez les patients adultes. Le poids a été identifié comme une covariable significative de la clairance du dabrafenib. L'âge n'était pas une covariable additionnelle significative. Les expositions pharmacocinétiques au dabrafenib à la posologie recommandée ajustée en fonction du poids chez les patients pédiatriques se situaient dans les limites de celles observées chez les adultes.

Absorption

La suspension de dabrafenib sous forme de comprimés dispersibles était absorbée rapidement, avec un temps médian pour atteindre la concentration plasmatique maximale de 1,5 heures après l'administration. La biodisponibilité absolue orale moyenne des gélules de dabrafenib était de 94,5 %. Il est attendu que la suspension ait une biodisponibilité diminuée de 20 %. A partir des données venant de patients adultes avec la forme gélule, une diminution de l'exposition a été observée avec les doses répétées, probablement due à l'induction de son propre métabolisme. Le rapport moyen d'accumulation des ASC J18/J1 était de 0,73. L'exposition au dabrafenib (C_{max} et ASC) a augmenté de façon proportionnelle à la dose entre 12 et 300 mg après l'administration d'une dose unique, mais l'augmentation était moins proportionnelle à la dose après l'administration répétée de deux doses par jour.

Dans l'étude pivot pédiatrique, la moyenne géométrique à l'état d'équilibre de la C_{max} et l'ASC(0_∞) étaient de 1330 ng/ml (93,5 %) et 4910 ng*hr/ml (54,0 %) dans la cohorte gliome de bas grade et de 1520 ng/ml (65,9 %) et 4300 ng*hr/ml (44,7 %) dans la cohorte GHG.

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

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

Effets de la nourriture

L'administration du dabrafenib (formulation en gélule) avec de la nourriture a réduit sa biodisponibilité (C_{max} et ASC diminuées respectivement de 51 % et 31 %) et retardé l'absorption de dabrafenib par rapport à un état à jeun dans une étude menée chez des volontaires sains adultes. Bien que les données pour la formulation comprimé dispersible ne soient pas encore disponibles, il est attendu que l'effet de la nourriture sur la formulation en comprimé dispersible soit de même ampleur.

Distribution

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

Biotransformation

Le dabrafenib est principalement métabolisé par les cytochromes CYP2C8 et CYP3A4 en hydroxy-dabrafenib, qui est ensuite oxydé par le CYP3A4 pour former le carboxy-dabrafenib. Le carboxy-dabrafenib peut être décarboxylé par un processus non-enzymatique pour former le déméthyl-dabrafenib. Le carboxy-dabrafenib est excrété dans la bile et les urines. Le déméthyl-dabrafenib peut aussi se former dans l'intestin et être réabsorbé. Le déméthyl-dabrafenib est métabolisé par le CYP3A4 en métabolites oxydatifs. La demi-vie terminale de l'hydroxy-dabrafenib est comparable à celle du composé parent, avec une demi-vie de 10 heures, tandis que les demi-vies des métabolites carboxy- et déméthyl-dabrafenib étaient plus longues (21-22 heures). Sur la base des expositions, de la puissance relative et des propriétés pharmacocinétiques, l'hydroxy- et le déméthyl-dabrafenib contribuent probablement à l'activité clinique du dabrafenib, alors qu'il est peu probable que l'activité du carboxy-dabrafenib soit significative.

Élimination

La demi-vie terminale du dabrafenib après administration d'une microdose intraveineuse unique chez les patients adultes était de 2,6 heures. La demi-vie terminale du dabrafenib après administration orale d'une dose unique de la formulation en comprimés dispersible était de 11,5 heures dans étude chez des volontaires sains adultes.

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

Populations particulières

Insuffisance hépatique

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

Insuffisance rénale

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

Origine ethnique

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

Genre

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

5.3. Données de sécurité préclinique

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

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

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

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

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

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

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

Association au trametinib

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

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Mannitol (E421)
Cellulose microcristalline (E460)
Crospovidone (E1201)
Hypromellose (E464)
Acésulfane de potassium (E950)
Stéarate de magnésium (E572)
Arôme artificiel de baies (maltodextrine, propylène glycol [E1420], arômes artificiels, citrate de triéthyle [E1505], alcool benzylique [E1519])
Dioxyde de silice colloïdale (E551)

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

Jeter les comprimés non utilisés dans les 3 mois après la première ouverture du flacon.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas à 25°C. A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en polyéthylène haute densité (PEHD) équipé d'un bouchon scellé par induction équipé d'une sécurité enfant et avec un dessicant en gel de silice.

Chaque flacon contient 35 comprimés dispersibles et une capsule de dessicant. Les patients doivent être informés de conserver la capsule de dessicant dans le flacon et de ne pas l'avaler.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pour l'administration de ce médicament, veuillez vous référer au guide de préparation et d'administration du traitement Dabrafenib comprimé dispersible pour suspension buvable.

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

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE

NOVARTIS PHARMA S.A.S.
8-10 rue Henri Sainte-Claire Deville
92500 RUEIL-MALMAISON

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE

- 34009 589 038 85 : Dabrafenib 10 mg comprimé dispersible

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

<Date de première autorisation:{JJ mois AAAA}>

<Date de dernier renouvellement:{JJ mois AAAA}>

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

<{JJ mois AAAA}>

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription hospitalière.

Médicament à prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou médecins compétents en cancérologie.

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.