

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Finlee 10 mg comprimidos dispersíveis

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido dispersível contém mesilato de dabrafenib equivalente a 10 mg de dabrafenib.

Excipientes com efeito conhecido

Cada comprimido dispersível contém <0,00078 mg de álcool benzílico.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido dispersível.

Comprimido branco a ligeiramente amarelo, redondo, biconvexo, com 6 mm, com a gravação “D” num lado e “NVR” no outro lado.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Glioma de baixo grau

Finlee em associação com trametinib é indicado para o tratamento de doentes pediátricos com 1 ano de idade ou mais com glioma de baixo grau (GBG) com uma mutação BRAF V600E que exige terapêutica sistémica.

Glioma de alto grau

Finlee em associação com trametinib é indicado para o tratamento de doentes pediátricos com 1 ano de idade ou mais com glioma de alto grau (GAG) com uma mutação BRAF V600E que tenham recebido pelo menos um tratamento com radiação e/ou quimioterapia previamente.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com Finlee deve ser iniciado e supervisionado por um médico qualificado com experiência na utilização de medicamentos anticancerígenos.

Antes de tomar Finlee, os doentes têm de ter confirmação da mutação BRAF V600E avaliada por um dispositivo médico de diagnóstico *in vitro* (DIV) com marcação CE, com a finalidade correspondente. Se não estiver disponível um DIV com marcação CE, a confirmação da mutação BRAF-V600E deve ser avaliada por um teste validado alternativo.

Finlee é utilizado em associação com trametinib pó para solução oral. Consultar o resumo das características do medicamento (RCM) para a posologia de trametinib pó para solução oral.

Finlee não deve ser substituído por outras formulações de dabrafenib uma vez que a bioequivalência não foi demonstrada (ver secção 5.2).

Posologia

A dose de Finlee, recomendada duas vezes por dia, é determinada por peso corporal (Tabela 1).

Tabela 1 Regime de dose por peso corporal

Peso corporal*	Dose recomendada (mg de dabrafenib) duas vezes por dia	Dose recomendada (número de comprimidos de 10 mg) duas vezes por dia
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
*Arredondar o peso corporal para o kg mais próximo, se necessário. A dose recomendada para doentes com um peso corporal inferior a 8 kg não foi estabelecida. Consulte o RCM de trametinib pó para solução oral, “Posologia” e “Modo de administração”, para instruções de dose no tratamento com trametinib quando utilizado em associação com Finlee.		

Duração do tratamento

O tratamento com Finlee deve manter-se até progressão da doença ou até desenvolvimento de toxicidade inaceitável. Existem dados limitados em doentes com glioma com mais de 18 anos de idade, pelo que a continuidade do tratamento na idade adulta deve basear-se nos benefícios e riscos para cada doente conforme avaliação do médico.

Doses omitidas ou em atraso

Se se omitir uma dose de Finlee, esta só deve ser tomada se faltar mais do que 6 horas até à próxima dose planeada. Se ocorrerem vômitos após tomar Finlee, não deve ser administrada uma dose adicional e a próxima dose deve ser tomada na próxima hora planeada.

Modificação de dose

A gestão de reações adversas pode requerer redução da dose, interrupção do tratamento ou descontinuação do tratamento (ver Tabelas 2 e 3).

Se ocorrerem toxicidades relacionadas com o tratamento, a dose de ambos dabrafenib e trametinib deve ser simultaneamente reduzida, interrompida ou descontinuada. As exceções em que alterações de dose são necessárias apenas num dos dois tratamentos encontram-se detalhadas abaixo para uveíte, neoplasias não cutâneas positivas para mutação RAS (principalmente relacionadas com dabrafenib), redução da fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE), oclusão da veia da retina (OVR), descolamento do epitélio pigmentar da retina (DEPR) e doença pulmonar intersticial (DPI)/pneumonite (principalmente relacionadas com trametinib).

Não são recomendadas modificações ou interrupções da dose para reações adversas de neoplasias cutâneas (ver secção 4.4).

Tabela 2 Esquema de modificação de dose com base no grau de quaisquer reações adversas (excluindo pirexia)

Grau (CTCAE)*	Modificações de dose de dabrafenib recomendadas
Grau 1 ou Grau 2 (Tolerável)	Continuar o tratamento e monitorizar como clinicamente indicado.
Grau 2 (Intolerável) ou Grau 3	Interromper o tratamento até toxicidade de Grau 0 a 1 e reduzir um nível de dose quando retomar a terapêutica. Consultar a Tabela 3 para orientações de nível de dose.
Grau 4	Descontinuar permanentemente, ou interromper o tratamento até Grau 0 a 1 e reduzir um nível de dose quando retomar a terapêutica. Consultar a Tabela 3 para orientações de nível de dose.

*A intensidade das reações adversas clínicas é classificada pelos Critérios de Terminologia Comum para Acontecimentos Adversos (CTCAE)

Tabela 3 Recomendação de redução de níveis de dose para reações adversas

Peso corporal	Dose recomendada (mg dabrafenib) duas vezes por dia	Dose reduzida (número de comprimidos de 10 mg) duas vezes por dia		
		Primeiro nível de redução	Segundo nível de redução	Terceiro nível de redução
8 a 9 kg	20 mg	1	N/A	N/A
10 a 13 kg	30 mg	2	1	N/A
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/A=não aplicável
Descontinuar permanentemente Finlee se incapaz de tolerar 10 mg duas vezes por dia ou um máximo de 3 reduções de dose.

Quando as reações adversas de um indivíduo estão sob controlo efetivo pode considerar-se o reescalamento da dose seguindo os mesmos passos posológicos da redução do nível de dose. A dose de dabrafenib não deve exceder a dose recomendada indicada na Tabela 1.

Modificações de dose para reações adversas selecionadas

Pirexia

Se a temperatura de um doente for $\geq 38^{\circ}\text{C}$, a terapêutica com dabrafenib e trametinib deve ser interrompida. Em caso de recorrência, a terapêutica pode ser também interrompida ao primeiro sintoma de pirexia. Deve ser iniciado tratamento com antipiréticos como ibuprofeno ou acetaminofeno/paracetamol. Deve ser considerada a utilização de corticosteroides orais em situações em que os antipiréticos não são suficientes. Os doentes devem ser avaliados para sinais e sintomas de infeção, e se necessário, tratados de acordo com a prática local (ver secção 4.4). A terapêutica deve ser reiniciada se o doente estiver livre de sintomas durante pelo menos, 24 horas quer (1) no mesmo nível de dose, ou (2) com redução de um nível de dose, caso a pirexia seja recorrente e/ou acompanhada de outros sintomas graves incluindo desidratação, hipotensão ou insuficiência renal.

Exceções às modificações de dose (onde apenas uma das duas terapêuticas reduz a dose) para reações adversas selecionadas

Uveíte

Não são necessárias alterações da dose na uveíte desde que terapêuticas locais eficazes consigam controlar a inflamação ocular. Se a uveíte não responder à terapêutica ocular local, deve interromper-se dabrafenib até resolução da inflamação ocular e depois deve reiniciar-se dabrafenib com redução de um nível de dose. Não é necessária alteração da dose de trametinib quando tomado em associação com dabrafenib (ver secção 4.4).

Neoplasias não cutâneas com mutação RAS

Os benefícios e riscos têm de ser considerados antes de continuar o tratamento com dabrafenib em doentes com uma neoplasia não cutânea com uma mutação RAS. Não é necessária alteração da dose de trametinib quando tomado em associação com dabrafenib (ver secção 4.4).

Redução da fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE)/Disfunção ventricular esquerda

Se ocorrer uma diminuição absoluta de >10% na FEVE comparada com a avaliação inicial, e a fração de ejeção for inferior ao limite inferior do normal (LIN), consultar o RCM de trametinib pó para solução oral (secção 4.2) para informações sobre alterações da dose de trametinib. Não é necessária alteração da dose de dabrafenib quando tomado em associação com trametinib (ver secção 4.4).

Oclusão de veia da retina (OVR) e descolamento do epitélio pigmentar da retina (DEPR)

Se os doentes notificarem novas perturbações visuais como visão central diminuída, visão turva ou perda de visão em qualquer momento durante a terapêutica associada com dabrafenib e trametinib, consultar o RCM de trametinib pó para solução oral (secção 4.2) para informação sobre alterações da dose de trametinib. Não é necessária alteração da dose de dabrafenib quando tomado em associação com trametinib em casos confirmados de OVR ou DEPR.

Doença pulmonar intersticial (DPI)/Pneumonite

Em doentes tratados com dabrafenib em associação com trametinib com suspeita de DPI ou pneumonite, incluindo doentes que apresentem sintomas e sinais pulmonares novos ou progressivos incluindo tosse, dispneia, hipoxia, derrame pleural ou infiltrados, dependentes de exames complementares de diagnóstico clínicos, consultar o RCM de trametinib pó para solução oral (secção 4.2) para informação sobre alterações da dose de trametinib. Não é necessária alteração da dose de dabrafenib quando tomado em associação com trametinib nos casos de DPI ou pneumonite.

Populações especiais

Compromisso hepático

Não é necessário ajuste de dose em doentes com compromisso hepático ligeiro. Não existem dados clínicos em doentes com compromisso hepático moderado a grave e a potencial necessidade de ajuste de dose não pode ser determinada (ver secção 5.2). O metabolismo hepático e a secreção biliar são as principais vias de eliminação do dabrafenib e dos seus metabolitos e os doentes com compromisso hepático moderado a grave podem exibir exposição aumentada. O dabrafenib deve ser administrado com precaução a doentes com compromisso hepático moderado ou grave.

Compromisso renal

Não é necessário ajustar a dose em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado. Não existem dados clínicos em doentes com compromisso renal grave e a potencial necessidade de ajuste de dose não pode ser determinada (ver secção 5.2). O dabrafenib deve ser administrado com precaução a doentes com compromisso renal grave.

População pediátrica

A segurança e eficácia da terapêutica associada de dabrafenib e trametinib em crianças com menos de 1 ano de idade não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis. Estudos em animais juvenis demonstraram efeitos de dabrafenib que não foram observados em animais adultos (ver secção 5.3). Dados sobre segurança a longo prazo em doentes pediátricos são atualmente limitados.

Modo de administração

Finlee destina-se a via oral.

Finlee deve ser tomado sem alimentos, pelo menos uma hora antes ou duas horas depois de uma refeição (ver secção 5.2). A amamentação e/ou a fórmula para bebés podem ser dadas a pedido se um doente não tolerar a situação de jejum.

Recomenda-se que as doses de Finlee sejam tomadas às mesmas horas todos os dias, deixando um intervalo de aproximadamente 12 horas entre doses. A dose única diária de trametinib deve ser tomada à mesma hora do dia com a dose da manhã ou com a dose da noite de Finlee.

Caso o doente não consiga engolir e tenha um tubo nasogástrico *in situ*, a suspensão dos comprimidos de Finlee pode ser administrada através do tubo.

Instruções para preparação e administração são incluídas na secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Finlee destina-se a ser utilizado em associação com trametinib pó para solução oral, uma vez que existem dados limitados de eficácia para o dabrafenib em monoterapia e para o trametinib em monoterapia no glioma positivo à mutação BRAF V600. O RCM do pó para solução oral de trametinib tem de ser consultado antes de iniciar o tratamento. Para mais informações sobre advertências e precauções associadas ao tratamento com trametinib, consultar o RCM de trametinib pó para solução oral.

Teste de BRAF V600E

A eficácia e segurança de dabrafenib não foram estabelecidas em doentes com glioma BRAF *wild type*. Dabrafenib não deve ser utilizado em doentes com glioma BRAF *wild type* (ver secção 5.1).

Novas neoplasias

Podem ocorrer novas neoplasias, cutâneas e não-cutâneas, quando dabrafenib é utilizado em associação com trametinib.

Neoplasias cutâneas

Foram observadas neoplasias cutâneas tais como carcinoma espinocelular cutâneo (CEC) incluindo queratoacantoma e novo melanoma primário em doentes adultos tratados com dabrafenib em associação com trametinib (ver secção 4.8). Recomenda-se a realização de uma avaliação dermatológica antes do início da terapêutica com dabrafenib e mensalmente durante o tratamento e até seis meses após o tratamento. A monitorização deve continuar até 6 meses após a descontinuação de dabrafenib ou até ao início de outra terapêutica antineoplásica.

Lesões cutâneas suspeitas devem ser avaliadas através de excisão dermatológica e não requerem modificação de tratamento. Os doentes devem ser instruídos no sentido de informar imediatamente o seu médico se desenvolverem novas lesões cutâneas.

Tumores malignos não-cutâneos

Experiências *in vitro* demonstraram ativação paradoxal da proteína quinase ativada pelo mitogénio (quinase MAP) sinalizando nas células BRAF *wild type* com mutações RAS quando expostas aos inibidores BRAF. Tal pode levar a um risco aumentado de tumores malignos não-cutâneos com exposição a dabrafenib (ver secção 4.8) quando estão presentes mutações RAS. Foram notificados tumores malignos associados a RAS em estudos clínicos em adultos, ambos com outro inibidor BRAF (leucemia mielomonocítica crónica e CEC da cabeça e pescoço) bem como com dabrafenib em monoterapia (adenocarcinoma pancreático, adenocarcinoma das vias biliares) e com dabrafenib em associação com trametinib (cancro colorretal, cancro pancreático).

Estes benefícios e riscos devem ser cuidadosamente avaliados antes de administrar dabrafenib a doentes com antecedentes de cancro ou cancro concomitante associado a mutações RAS. Os doentes devem ser avaliados para neoplasias ocultas pré-existentes.

Após descontinuação de dabrafenib, a monitorização para tumores malignos recorrentes/secundários não cutâneos deve continuar até 6 meses ou até ao início de outra terapêutica antineoplásica. Os resultados alterados devem ser geridos de acordo com as práticas clínicas.

Hemorragias

Foram notificados acontecimentos hemorrágicos em doentes adultos e pediátricos a tomar dabrafenib em associação com trametinib (ver secção 4.8). Ocorreram acontecimentos graves hemorrágicos e hemorragias fatais em doentes adultos a tomar dabrafenib em associação com trametinib. O potencial destes acontecimentos em doentes com contagens de plaquetas baixas ($<75\,000/\text{mm}^3$) não foi estabelecido dado que estes doentes foram excluídos dos estudos clínicos. O risco de hemorragia pode estar aumentado com a utilização concomitante de terapêutica anticoagulante ou antiplaquetária. Se ocorrer hemorragia, os doentes devem ser tratados conforme clinicamente indicado.

Insuficiência visual

Foram notificadas reações oftalmológicas, incluindo uveíte e iridociclite, em doentes pediátricos a tomar dabrafenib em associação com trametinib (ver secção 4.8), nalguns casos com um tempo até início de vários meses. Em estudos clínicos em doentes adultos tratados com dabrafenib, foram notificadas reações oftalmológicas, incluindo uveíte, iridociclite e irite. Os doentes devem ser rotineiramente monitorizados quanto a sinais e sintomas visuais (tais como alterações na visão, fotofobia e dor ocular) durante a terapêutica.

Não são necessárias alterações de dose desde que tratamentos locais eficazes consigam controlar a inflamação ocular. Se a uveíte não responder a terapêutica ocular local, suspender dabrafenib até resolução da inflamação ocular e depois reiniciar dabrafenib com redução de um nível de dose. Não é necessária alteração da dose de trametinib quando tomado em associação com dabrafenib após diagnóstico de uveíte.

Foram notificados casos de panuveíte biocular ou iridociclite biocular sugestivos de síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada em doentes tratados com dabrafenib em associação com trametinib. Suspenda dabrafenib até à resolução da inflamação ocular e considere consultar um oftalmologista. Pode ser necessário tratamento com corticosteroides sistémicos.

Pode ocorrer DEPR e OVR com dabrafenib em associação com trametinib. Consultar o RCM de trametinib pó para solução oral (secção 4.4). Não é necessária alteração da dose de dabrafenib quando tomado em associação com trametinib após diagnóstico de OVR ou DEPR.

Pirexia

Foi notificada febre em estudos clínicos pediátricos e em adultos com dabrafenib (ver secção 4.8). Foram identificados acontecimentos febris não infecciosos graves (definidos como febre acompanhada de arrepios graves, desidratação, hipotensão e/ou insuficiência renal aguda de origem pré-renal em doentes com função renal normal inicial). Em doentes pediátricos que receberam dabrafenib em associação com trametinib, a mediana de tempo até ao início da primeira ocorrência de pirexia foi 1,5 meses. Em doentes adultos com melanoma metastático ou irresecável que receberam dabrafenib em associação com trametinib e desenvolveram pirexia, aproximadamente metade dos primeiros acontecimentos de pirexia ocorreram no primeiro mês de tratamento e aproximadamente um terço dos doentes tiveram 3 ou mais acontecimentos. Os doentes com acontecimentos febris não infecciosos graves responderam bem à interrupção e/ou redução da dose e tratamento de suporte.

A terapêutica com dabrafenib e trametinib deve ser interrompida se a temperatura do doente for $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (ver secção 5.1). Em caso de recorrência, a terapêutica também pode ser interrompida ao primeiro sintoma de pirexia. Deve ser iniciado tratamento com antipiréticos, como ibuprofeno ou acetaminofeno/paracetamol. Deve ser considerada a utilização de corticosteróides orais nas situações em que os antipiréticos não são suficientes. Os doentes devem ser avaliados para sinais e sintomas de infeção. A terapêutica pode ser reiniciada logo que a febre normalize. Se a febre estiver associada a outros sinais ou sintomas graves, a terapêutica deve ser reiniciada com uma dose reduzida logo que a febre normalize e conforme clinicamente apropriado (ver secção 4.2).

Redução da fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE)/Disfunção ventricular esquerda

Tem sido notificado que o dabrafenib em associação com trametinib diminui a FEVE em ambos os doentes, adultos e pediátricos (ver secção 4.8). Em estudos clínicos em doentes pediátricos, a mediana de tempo até ao início da primeira ocorrência de redução da FEVE foi de aproximadamente um mês. Em estudos clínicos em doentes adultos, a mediana de tempo até ao início da primeira ocorrência de disfunção ventricular esquerda, insuficiência cardíaca e diminuição da FEVE foi entre 2 a 5 meses.

Em doentes a receber dabrafenib em associação com trametinib, houve notificações ocasionais de disfunção ventricular esquerda aguda grave devida a miocardite. Observou-se recuperação total após interrupção do tratamento. Os médicos devem estar atentos à possibilidade de miocardite em doentes que desenvolvam agravamento ou novos sinais e sintomas cardíacos. Consultar o RCM de trametinib pó para solução oral (secção 4.4) para mais informação. Não é necessária alteração da dose de dabrafenib quando tomado em associação com trametinib.

Insuficiência renal

Foi identificada insuficiência renal em $\leq 1\%$ dos doentes adultos tratados com dabrafenib em associação com trametinib. Os casos observados em doentes adultos foram geralmente associados com pirexia e desidratação e responderam bem à interrupção da dose e às medidas gerais de suporte. Foi também notificada nefrite granulomatosa em doentes adultos. Os doentes devem ser monitorizados regularmente para creatinina sérica durante a terapêutica. Se a creatinina aumentar, o tratamento pode ter de ser interrompido conforme clinicamente apropriado. Dabrafenib não foi estudado em doentes com insuficiência renal (definida como creatinina $>1,5 \times \text{LSN}$) pelo que deve ser utilizado com precaução nesta situação (ver secção 5.2).

Acontecimentos hepáticos

Foram notificadas reações adversas hepáticas em doentes adultos e pediátricos em estudos clínicos com dabrafenib em associação com trametinib (ver secção 4.8). Recomenda-se a monitorização da função hepática em doentes a cada quatro semanas durante 6 meses após o início do tratamento. A monitorização hepática pode ser continuada daí em diante como clinicamente indicado.

Alterações na pressão arterial

Foram notificadas hipertensão e hipotensão em doentes em estudos clínicos com dabrafenib em associação com trametinib (ver secção 4.8). A pressão arterial deve ser medida no início e monitorizada durante o tratamento, com controlo da hipertensão através de terapêutica padrão, conforme adequado.

Doença pulmonar intersticial (DPI)/Pneumonite

Foram notificados casos de pneumonite ou DPI em estudos clínicos em doentes adultos com dabrafenib em associação com trametinib. Consultar o RCM de trametinib pó para solução oral para mais informações.

Erupção cutânea

Foi observada erupção cutânea em 49% dos doentes pediátricos em estudos clínicos de dabrafenib em associação com trametinib (ver secção 4.8). A maioria destes casos foram de Grau 1 ou 2 e não necessitaram de quaisquer interrupções da dose ou reduções da dose.

Reações adversas cutâneas graves

Durante o tratamento com dabrafenib/trametinib em terapêutica de associação em doentes adultos, foram notificados casos de reações adversas cutâneas graves (RACG), incluindo síndrome Stevens-Johnson, e reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS - *Drug Reaction with eosinophilia and systemic symptoms*), que podem colocar a vida em risco ou ser fatais. Antes de iniciar o tratamento, os doentes devem ser aconselhados sobre sinais e sintomas e monitorizados de perto em relação a reações cutâneas. Se surgirem sinais ou sintomas sugestivos de RACG, dabrafenib e trametinib devem ser retirados.

Rabdomiólise

Foi notificada rabdomiólise em doentes adultos a tomar dabrafenib em associação com trametinib. Os sinais e sintomas de rabdomiólise devem implicar uma avaliação clínica apropriada e tratamento conforme indicado. Consultar o RCM de trametinib pó para solução oral para mais informação.

Pancreatite

Foi notificada pancreatite em doentes adultos e pediátricos tratados com dabrafenib em associação com trametinib nos estudos clínicos (ver secção 4.8). Deve investigar-se imediatamente dor abdominal inexplicável para incluir medições da amilase e lipase séricas. Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados quando reiniciam tratamento após um episódio de pancreatite.

Trombose venosa profunda (TVP)/Embolia pulmonar (EP)

Pode ocorrer embolia pulmonar ou trombose venosa profunda. Se os doentes desenvolverem sintomas de embolia pulmonar ou trombose venosa profunda tais como falta de ar, dor no peito ou edema do braço ou da perna, devem procurar assistência médica imediatamente. Em caso de embolia pulmonar com risco de vida descontinuar permanentemente o tratamento.

Doenças gastrointestinais

Foi notificada colite e enterocolite em doentes pediátricos tratados com dabrafenib em associação com trametinib (ver secção 4.8). Foi notificada colite e perfuração gastrointestinal, incluindo com desfecho fatal, em doentes adultos a tomar dabrafenib em associação com trametinib. Consultar o RCM de trametinib pó para solução oral para mais informações.

Sarcoidose

Foram notificados casos de sarcoidose em doentes adultos tratados com dabrafenib em associação com trametinib, envolvendo maioritariamente a pele, pulmões, olhos e gânglios linfáticos. Na maioria dos casos, o tratamento com dabrafenib e trametinib foi mantido. Em caso de diagnóstico de sarcoidose, deve considerar-se um tratamento adequado.

Mulheres com potencial para engravidar/Fertilidade masculina

Antes de iniciar o tratamento em mulheres com potencial para engravidar, deve ser fornecido aconselhamento adequado sobre métodos contraceptivos eficazes. Mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar métodos de contraceção eficazes durante o tratamento e durante 2 semanas após a descontinuação de dabrafenib e durante 16 semanas após a descontinuação de trametinib. Doentes do sexo masculino a tomar dabrafenib em associação com trametinib devem ser informados sobre o potencial risco de comprometimento da espermatogénese, que pode ser irreversível (ver secção 4.6).

Linfocitose hemofagocítica

Na experiência pós-comercialização, foi observada linfocitose hemofagocítica (LHH) em doentes adultos tratados com dabrafenib em associação com trametinib. Devem ser tomadas precauções quando dabrafenib é administrado em associação com trametinib. Se LHH for confirmada, a administração de dabrafenib e trametinib deve ser descontinuada e o tratamento para a LHH deve ser iniciado.

Síndrome de lise tumoral (SLT)

A ocorrência de SLT, que pode ser fatal, tem sido associada à utilização de trametinib em combinação com dabrafenib (ver secção 4.8). Os fatores de risco para a SLT incluem carga tumoral elevada, insuficiência renal crónica pré-existente, oligúria, desidratação, hipotensão e urina ácida. Os doentes com fatores de risco para a SLT devem ser cuidadosamente monitorizados e deve ser considerada a hidratação profilática. A SLT deve ser tratada imediatamente, conforme clinicamente indicado.

Efeitos de outros medicamentos no dabrafenib

O dabrafenib é um substrato do CYP2C8 e CYP3A4. Devem evitar-se indutores potentes destas enzimas quando possível uma vez que estes agentes podem diminuir a eficácia de dabrafenib (ver secção 4.5).

Efeitos de dabrafenib noutros medicamentos

O dabrafenib é um indutor das enzimas metabolizadoras o que pode levar a perda de eficácia de muitos medicamentos frequentemente utilizados (ver exemplos na secção 4.5). Assim, quando se inicia o tratamento com dabrafenib é essencial uma revisão de Uso de Medicamentos (DUR). A utilização concomitante de dabrafenib com medicamentos que são substratos sensíveis de certas enzimas metabolizadoras ou transportadores (ver secção 4.5) deve ser normalmente evitada se a monitorização da eficácia e o ajuste de dose não for possível.

A administração concomitante de dabrafenib com varfarina resulta numa exposição diminuída à varfarina. Devem tomar-se precauções e recomenda-se a monitorização adicional do Índice Normalizado Internacional (INR) quando o dabrafenib é utilizado concomitante com varfarina e aquando da descontinuação de dabrafenib (ver secção 4.5).

A administração concomitante de dabrafenib com digoxina pode resultar numa exposição diminuída da digoxina. Devem tomar-se precauções e recomenda-se a monitorização adicional da digoxina quando a digoxina (um substrato transportador) é utilizada concomitante com dabrafenib e aquando da descontinuação de dabrafenib (ver secção 4.5).

Excipientes

Potássio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (39 mg) de potássio por dose máxima diária, ou seja, é praticamente “isento de potássio”.

Álcool benzílico

Este medicamento contém <0,00078 mg de álcool benzílico em cada comprimido dispersível.

O álcool benzílico pode causar reações alérgicas.

Doentes com menos de 3 anos de idade devem ser monitorizados para sintomas respiratórios.

Doentes que estejam, ou possam vir a estar, grávidas devem ser aconselhadas para o potencial risco para o feto do álcool benzílico, que se pode acumular ao longo do tempo e causar acidose metabólica.

Os comprimidos dispersíveis de dabrafenib devem ser utilizados com precaução em doentes com compromisso hepático ou renal, uma vez que o álcool benzílico se pode acumular ao longo do tempo e causar acidose metabólica.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

Efeitos de outros medicamentos no dabrafenib

O dabrafenib é um substrato das enzimas metabolizadoras CYP2C8 e CYP3A4, enquanto os metabolitos ativos hidroxí-dabrafenib e desmetil-dabrafenib são substratos do CYP3A4. É provável que os medicamentos que são fortes inibidores ou indutores do CYP2C8 ou CYP3A4 aumentem ou diminuam, respetivamente, as concentrações de dabrafenib. Quando possível, deve considerar-se a utilização de agentes alternativos durante a administração com dabrafenib. Dabrafenib deve ser usado com precaução se forem coadministrados inibidores fortes (por ex., cetoconazol, gemfibrozil, nefazodona, claritromicina, ritonavir, saquinavir, telitromicina, itraconazol, voriconazol, posaconazol, atazanavir). A coadministração de dabrafenib com indutores potentes do CYP2C8 ou CYP3A4 (por ex., rifampicina, fenitoina, carbamazepina, fenobarbital, ou Erva de S. João (*Hypericum perforatum*)) deve ser evitada.

A administração de 400 mg de cetoconazol (um inibidor do CYP3A4) uma vez por dia, com 75 mg de dabrafenib duas vezes por dia, resultou num aumento de 71% na AUC de dabrafenib e num aumento de 33% da C_{max} de dabrafenib relativamente à administração de dabrafenib isoladamente. A coadministração resultou num aumento da AUC de hidroxí- e desmetil-dabrafenib (aumentam 82% e 68%, respetivamente). Foi verificada uma diminuição de 16% na AUC do carboxi-dabrafenib.

A administração de 600 mg de gemfibrozil (um inibidor do CYP2C8) duas vezes por dia, com 75 mg de dabrafenib duas vezes por dia, resultou num aumento de 47 % na AUC de dabrafenib mas não altera a C_{max} relativamente à administração de dabrafenib isoladamente. O gemfibrozil não apresenta efeitos clinicamente relevantes na exposição sistémica aos metabolitos de dabrafenib ($\leq 13\%$).

A administração de 600 mg de rifampicina (um indutor do CYP3A4/CYP2C8) uma vez por dia, com 150 mg de dabrafenib duas vezes por dia resultou numa diminuição da C_{max} (27%) e AUC (34%) de dabrafenib de dose repetida. Nenhuma alteração relevante na AUC foi verificada para o hidroxí-dabrafenib. Houve um aumento na AUC de 73% para o carboxi-dabrafenib e uma diminuição na AUC de 30% para o desmetil-dabrafenib.

A coadministração de doses repetidas de 150 mg de dabrafenib duas vezes por dia e 40 mg do agente que aumenta o pH rabeprazol uma vez por dia resultou num aumento de 3% na AUC e uma diminuição de 12% da C_{\max} de dabrafenib. Estas alterações na AUC e C_{\max} de dabrafenib são consideradas clinicamente não relevantes. Não é esperado que os medicamentos que alteram o pH do trato gastrointestinal (GI) superior (por ex. inibidores da bomba de prótons, antagonistas do recetor H2, antiácidos) reduzam a biodisponibilidade do dabrafenib.

Efeitos de dabrafenib noutros medicamentos

O dabrafenib é um indutor enzimático e aumenta a síntese das enzimas metabolizadoras de fármacos incluindo CYP3A4, CYP2Cs e CYP2B6 e pode aumentar a síntese dos transportadores. Tal resulta em níveis plasmáticos reduzidos dos medicamentos metabolizados por estas enzimas e pode afetar alguns medicamentos transportados. A redução nas concentrações plasmáticas pode levar a perda ou a redução dos efeitos clínicos destes medicamentos. Também existe um risco aumentado de formação de metabolitos ativos destes medicamentos. As enzimas que podem ser induzidas incluem CYP3A no fígado e no intestino, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, e UGTs (enzimas conjugadas pelo glucoronido). A proteína de transporte gp-P pode também ser induzida assim como outros transportadores, por ex. MRP-2. Com base nas observações de um estudo clínico com rosuvastatina, a indução de OATP1B1/1B3 e BCRP não é provável.

In vitro, o dabrafenib produziu aumentos dependentes da dose no CYP2B6 e CYP3A4. Num estudo clínico de interação medicamentosa, a C_{\max} e AUC do midazolam oral (um substrato do CYP3A4) diminuiu 47 % e 65 % respetivamente com a coadministração de doses repetidas de dabrafenib.

A administração de dabrafenib e varfarina resultou numa diminuição da AUC de S- e R-varfarina em 37% e 33%, respetivamente, em comparação com a administração de varfarina em monoterapia. A C_{\max} de S- e R-varfarina aumentou 18% e 19%.

São esperadas interações com muitos medicamentos eliminados através do metabolismo ou transporte ativo. Se o seu efeito terapêutico for de grande importância para o doente, e os ajustes de dose não forem facilmente realizáveis com base na monitorização da eficácia ou concentrações plasmáticas, estes medicamentos devem ser evitados ou utilizados com precaução. Suspeita-se que o risco de lesão hepática após a administração de paracetamol é superior nos doentes tratados concomitantemente com indutores enzimáticos.

Espera-se que o número de medicamentos afetados seja grande; embora a magnitude da interação possa variar. Os grupos de medicamentos que podem ser afetados incluem, mas não estão limitados a:

- Analgésicos (por ex. fentanilo, metadona)
- Antibióticos (por ex. claritromicina, doxiciclina)
- Agentes anticancerígenos (por ex. cabazitaxel)
- Anticoagulantes (por ex. acenocumarol, varfarina, ver secção 4.4)
- Antiepiléticos (por ex. carbamazepina, fenitoína, primidona, ácido valpróico)
- Antipsicóticos (por ex. haloperidol)
- Bloqueadores dos canais de cálcio (por ex., diltiazem, felodipina, nicardipina, nifedipina, verapamilo)
- Glicosídeos cardíacos (por ex., digoxina, ver secção 4.4)
- Corticosteroides (por ex., dexametasona, metilprednisolona)
- Antivíricos para o VIH (por ex., amprenavir, atazanavir, darunavir, delavirdina, efavirenz, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, saquinavir, tipranavir)
- Contracetivos hormonais (ver secção 4.6)
- Hipnóticos (por ex., diazepam, midazolam, zolpidem)
- Imunossupressores (por ex., ciclosporina, tacrolimus, sirolimus)
- Estatinas metabolizadas pelo CYP3A4 (por ex., atorvastatina, simvastatina)

É provável que o início da indução ocorra após 3 dias de administração repetida com dabrafenib. Aquando da descontinuação de dabrafenib, o equilíbrio da indução é gradual, as concentrações dos CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 e CYP2C19, UDP-glucuronosil transferases (UGT) e substratos transportadores (por ex. Pgp ou MRP-2) podem aumentar e os doentes devem ser monitorizados para toxicidade e a dose destes agentes pode necessitar de ser ajustada.

In vitro, o dabrafenib é um inibidor do mecanismo do CYP3A4. Como tal, a inibição transitória do CYP3A4 pode ser vista durante os primeiros dias do tratamento.

Efeitos de dabrafenib nos sistemas de transporte das substâncias

O dabrafenib é um inibidor *in vitro* do polipeptídeo de transporte do anião orgânico humano (OATP) 1B1 (OATP1B1), OATP1B3 e BCRP. Após a coadministração de uma dose única de rosuvastatina (substrato do OATP1B1, OATP1B3 e BCRP) com doses repetidas de dabrafenib em doentes adultos, a C_{max} de rosuvastatina aumentou 2,6 vezes enquanto a AUC só foi ligeiramente alterada (aumento de 7 %). Não é provável que o aumento da C_{max} de rosuvastatina tenha relevância clínica.

Consulte também as orientações para interações medicamentosas com trametinib nas secções 4.4 e 4.5 do RCM de trametinib pó para solução oral.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar / Contraceção em mulheres

As mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar métodos contraceptivos eficazes durante a terapêutica e durante 2 semanas após a descontinuação de dabrafenib e durante 16 semanas após a descontinuação de trametinib.

Dabrafenib pode diminuir a eficácia dos contraceptivos hormonais orais ou sistémicos de qualquer tipo e deve utilizar-se um método de contraceção alternativo, como o método barreira, eficaz (ver secção 4.5).

Gravidez

Não existem dados sobre a utilização de dabrafenib em mulheres grávidas. Os estudos em animais demonstraram toxicidade reprodutiva e toxicidade no desenvolvimento embriofetal, incluindo efeitos teratogénicos (ver secção 5.3). O dabrafenib não deve ser administrado a mulheres grávidas a não ser que o potencial benefício para a mãe seja superior ao possível risco para o feto. Se a doente ficar grávida enquanto está a tomar dabrafenib, a doente deve ser informada do potencial risco para o feto. Por favor consultar o RCM de trametinib pó para solução oral (secção 4.6) para informação adicional sobre trametinib.

Amamentação

Não se sabe se o dabrafenib é excretado no leite humano. Não se pode excluir o risco para o lactente. Deve ser tomada uma decisão sobre a suspensão da amamentação ou a suspensão de dabrafenib, tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

Fertilidade

Não existem dados em humanos de dabrafenib em associação com trametinib. O dabrafenib pode comprometer a fertilidade feminina e masculina uma vez que foram verificados efeitos nos órgãos reprodutores masculinos e femininos em animais (ver secção 5.3). Os doentes do sexo masculino a tomar dabrafenib em associação com trametinib devem ser informados do potencial risco de afeção da espermatogénese, que pode ser irreversível. Consulte o RCM de trametinib pó para solução oral para informação adicional sobre trametinib.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de dabrafenib sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos. Deve ter-se em consideração o estado clínico do doente e o perfil de reações adversas de dabrafenib quando se avalia a capacidade do doente para realizar tarefas que necessitam de julgamento, capacidades motoras ou cognitivas. Deve alertar-se os doentes para o potencial para fadiga, tonturas ou problemas oculares que podem afetar estas atividades.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Nos estudos clínicos em doentes pediátricos tratados com dabrafenib em associação com trametinib, as reações adversas mais frequentes (notificadas numa frequência $\geq 20\%$) foram: pirexia (70%), erupção cutânea (49%), cefaleia (47%), vômitos (40%), fadiga (36%), pele seca (35%), diarreia (34%), hemorragia (34%), náuseas (29%), dermatite acneiforme (29%), dor abdominal (28%), neutropenia (26%), tosse (24%) e transaminases aumentadas (22%). As reações adversas graves (Grau 3/4) mais frequentemente notificadas foram: neutropenia (15%), pirexia (11%), aumento das transaminases (6%) e aumento de peso (5%). Os dados a longo prazo sobre crescimento e maturação do esqueleto em doentes pediátricos são atualmente limitados (ver secção 5.3).

O perfil de segurança em doentes pediátricos foi amplamente consistente com o perfil de segurança previamente estabelecido em doentes adultos. Até à data, as seguintes reações adversas adicionais só foram notificadas em doentes adultos tratados com dabrafenib cápsulas e trametinib comprimidos: carcinoma espinocelular cutâneo, queratose seborreica, neuropatia periférica (incluindo neuropatia sensorial e motora), linfedema, boca seca, queratose actínica, insuficiência renal (frequentes), melanoma, fibroma mole, sarcoidose, coriorretinopatia, pneumonite, falência renal aguda, nefrite, insuficiência cardíaca, disfunção ventricular esquerda, doença intersticial pulmonar, rabdomiólise (pouco frequentes), perfuração gastrointestinal, linfocitose hemofagocítica (raros), síndrome de lise tumoral, miocardite, síndrome de Stevens-Johnson, reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos, reações cutâneas associadas a tatuagens (frequência desconhecida). Além disso, foram notificados casos de panuveíte biocular ou iridociclite biocular sugestivos de síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada em doentes adultos.

Lista em tabela das reações adversas

A segurança de dabrafenib em associação com trametinib foi avaliada num conjunto de segurança agrupado de 171 doentes pediátricos em dois estudos em doentes com tumores avançados sólidos positivos para mutação BRAF V600. Quatro (2,3%) doentes tinham 1 a <2 anos de idade, 39 (22,8%) doentes tinham 2 a <6 anos de idade, 54 (31,6%) doentes tinham 6 a <12 anos de idade e 74 (43,3%) doentes tinham 12 a <18 anos de idade no momento da inclusão. A duração média do tratamento foi de 2,3 anos.

As reações adversas (Tabela 4) encontram-se listadas abaixo pelo sistema de classes de órgãos MedDRA e classificadas por frequência utilizando a seguinte convenção: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raros ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$), muito raros ($< 1/10\,000$) e desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Tabela 4 Reações adversas com dabrafenib em associação com trametinib

Infeções e infestações	
Muito frequentes	Paroníquia, nasofaringite* ¹
Frequentes	Infeção do trato urinário, celulite
Neoplasias benignas malignas e não especificadas (incl. quistos e pólipos)	
Muito frequentes	Papiloma cutâneo
Doenças do sangue e do sistema linfático	
Muito frequentes	Neutropenia* ² , anemia, leucopenia*
Frequentes	Trombocitopenia*
Doenças do sistema imunitário	
Frequentes	Hipersensibilidade
Doenças do metabolismo e da nutrição	
Frequentes	Desidratação, diminuição do apetite
Doenças do sistema nervoso	
Muito frequentes	Cefaleia, tonturas* ³
Afeções oculares	
Frequentes	Visão turva, deficiência visual, uveíte* ⁴
Pouco frequentes	Descolamento da retina, edema periorbital
Cardiopatias	
Frequentes	Diminuição da fração de ejeção, bradicardia*
Desconhecido	Bloqueio atrioventricular ⁵
Vasculopatias	
Muito frequentes	Hemorragia* ⁶
Frequentes	Hipertensão, hipotensão
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	
Muito frequentes	Tosse*
Frequentes	Dispneia
Doenças gastrointestinais	
Muito frequentes	Dor abdominal*, obstipação, diarreia, náusea, vômitos
Frequentes	Pancreatite, estomatite
Pouco frequentes	Colite*
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
Muito frequentes	Dermatite acneiforme* ⁷ , pele seca* ⁸ , prurido, erupção cutânea* ⁹ , eritema
Frequentes	Dermatite exfoliativa generalizada* ¹⁰ , alopecia, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, foliculite, lesão cutânea, paniculite, hiperqueratose, fotossensibilidade* ¹¹
Uncommon	Dermatose neutrofílica febril aguda ¹² , fissuras cutâneas, suores noturnos, hiperhidrose
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	
Muito frequentes	Artralgia, dor nas extremidades
Frequentes	Mialgia*, espasmos musculares* ¹³
Perturbações gerais e alterações no local de administração	
Muito frequentes	Pirexia*, fadiga* ¹⁴ , aumento de peso
Frequentes	Inflamação das mucosas, edema facial*, arrepios, edema periférico, doença semelhante à gripe

Exames complementares de diagnóstico	
Muito frequentes	Aumento das transaminases* ¹⁵
Frequentes	Hiponatremia, hipofosfatemia, hiperglicemia, aumento da fosfatase alcalina no sangue, aumento da gamaglutamiltransferase, aumento da creatina fosfoquinase no sangue
<p>*Denota um termo agrupado de dois ou mais termos preferidos MedDRA que foram considerados clinicamente semelhantes.</p> <p>¹ nasofaringite inclui faringite</p> <p>² neutropenia inclui diminuição da contagem de neutrófilos e neutropenia febril</p> <p>³ tonturas inclui vertigens</p> <p>⁴ uveíte inclui iridociclite</p> <p>⁵ Bloqueio atrioventricular inclui bloqueio atrioventricular de primeiro grau</p> <p>⁶ hemorragia inclui epistaxis, hematúria, contusão, hematoma, aumento do índice internacional normalizado, hemorragia anal, hemorragia no local do cateter, hemorragia cerebral, equimose, hematoma extradural, hemorragia gastrointestinal, hematoquezia, petéquias, hemorragia após procedimento, hemorragia retal, diminuição da contagem de glóbulos vermelhos, hemorragia gastrointestinal superior, hemorragia uterina, fluxo menstrual intenso e púrpura</p> <p>⁷ dermatite acneiforme inclui acne e acne pustular</p> <p>⁸ pele seca inclui xerose e xeroderma</p> <p>⁹ erupção cutânea inclui erupção maculo-papular, erupção cutânea pustular, erupção cutânea eritematosa, erupção cutânea papular, erupção cutânea macular</p> <p>¹⁰ dermatite exfoliativa generalizada inclui exfoliação cutânea e dermatite exfoliativa</p> <p>¹¹ fotossensibilidade inclui reação de fotossensibilidade e queimaduras solares</p> <p>¹² a dermatose neutrofílica febril aguda é uma reação adversa medicamentosa observada também com dabrafenib em monoterapia (Tafinlar)</p> <p>¹³ espasmos musculares inclui rigidez musculoesquelética</p> <p>¹⁴ fadiga inclui mal-estar e astenia</p> <p>¹⁵ aumento das transaminases inclui aspartato aminotransferase (AST) aumentada, alanina aminotransferase (ALT) aumentada e hipertransaminasemia</p>	

Descrição das reações adversas selecionadas

Aumento de peso

Só foi notificado aumento de peso na população pediátrica. Foi notificado como uma reação adversa em 16% dos doentes pediátricos incluindo casos de Grau 3 em 5% dos doentes, com uma taxa de descontinuação de 0,6% dos doentes. A mediana de tempo até ao início da primeira ocorrência de aumento de peso notificada em doentes pediátricos a receber dabrafenib em associação com trametinib foi 3,5 meses. O aumento de peso desde o início de ≥ 2 de IMC (índice de massa corporal) das categorias de percentil foi observado em 36% dos doentes.

Hemorragia

Foram observados acontecimentos hemorrágicos em 34% dos doentes pediátricos, com acontecimentos de Grau 3 a ocorrer em 1,2% dos doentes. O acontecimento hemorrágico mais frequente (epistaxis) foi notificado em 18% dos doentes pediátricos. A mediana de tempo até ao início da primeira ocorrência de acontecimentos hemorrágicos em doentes pediátricos foi 2,6 meses. Ocorreram acontecimentos hemorrágicos, incluindo casos hemorrágicos graves e hemorragias fatais, em doentes adultos a tomar dabrafenib em associação com trametinib.

O risco de hemorragia pode estar aumentado com a utilização concomitante de terapêutica antiplaquetária ou anticoagulante. Se ocorrer hemorragia, os doentes devem ser tratados conforme clinicamente indicado (ver secção 4.4).

Redução da fração de ejeção ventricular (FEVE)/Disfunção ventricular esquerda

Foi notificada diminuição da FEVE em 5,3% dos doentes pediátricos, com acontecimentos de Grau 3 a ocorrer em <1% dos doentes. A mediana de tempo até ao início da primeira ocorrência de diminuição da FEVE foi de aproximadamente um mês.

Os doentes com FEVE inferior ao limite normal institucional inferior não foram incluídos nos estudos clínicos com dabrafenib. Dabrafenib em associação com trametinib deve ser utilizado com precaução em doentes com condições que podem comprometer a função ventricular esquerda (ver secções 4.2 e 4.4). Ver RCM de trametinib pó para solução oral (secção 4.4).

Pirexia

Foi notificada febre em estudos clínicos com dabrafenib em associação com trametinib (ver secção 4.4). Foi notificada pirexia em 70% dos doentes pediátricos, com acontecimentos de Grau 3 a ocorrer em 11% dos doentes. Para doentes que receberam dabrafenib em associação com trametinib e desenvolveram pirexia, aproximadamente metade das primeiras ocorrências de pirexia aconteceram no primeiro mês de tratamento e aproximadamente um terço dos doentes registaram 3 ou mais acontecimentos. Em 1 % dos doentes a receber dabrafenib em monoterapia na população de segurança integrada, foram identificados acontecimentos febris não infecciosos graves (definidos como febre acompanhada de calafrios graves, desidratação, hipotensão e/ou insuficiência renal aguda de origem pré-renal em doentes com função renal normal inicial). O início destes acontecimentos febris não infecciosos graves foi tipicamente durante o primeiro mês de tratamento. Os doentes com casos febris não infecciosos graves responderam bem à interrupção do tratamento e/ou redução da dose e tratamento de suporte (ver secções 4.2 e 4.4).

Acontecimentos hepáticos

Foram notificadas reações adversas hepáticas em estudos clínicos pediátricos e em adultos com dabrafenib em associação com trametinib. Na população de segurança pediátrica, o aumento da ALT e da AST foram muito frequentes, notificadas em 13% e 16% dos doentes, respetivamente (ver secção 4.4). Por favor consultar o RCM de trametinib pó para solução oral para informação adicional.

Alterações na pressão arterial

Foi notificada hipertensão em 2,3% dos doentes pediátricos, com acontecimentos de Grau 3 a ocorrer em 1,2% dos doentes. A mediana de tempo até ao início da primeira ocorrência de hipertensão em doentes pediátricos foi 5,4 meses.

Foi notificada hipotensão em 4,1% dos doentes pediátricos, com acontecimentos de Grau ≥ 3 a ocorrer em 2,3% dos doentes. A mediana de tempo até início da primeira ocorrência de hipotensão em doentes pediátricos foi 2,2 meses.

A pressão arterial deve ser medida no início do tratamento e monitorizada durante o tratamento, com controlo de hipertensão através de terapêutica padrão conforme o apropriado (ver secção 4.4).

Artralgia

Foi notificada artralgia muito frequentemente nas populações de segurança adulta e pediátrica integradas de dabrafenib em associação com trametinib. Na população de segurança pediátrica, foi notificada artralgia em 13% dos doentes, com <1% dos doentes com gravidade de Grau 3. A artralgia foi notificada em 25% dos doentes adultos, embora tenha sido maioritariamente de Grau 1 e 2 de gravidade com Grau 3 a ocorrerem pouco frequentemente (<1 %).

Hipofosfatemia

Foi notificada hipofosfatemia frequentemente nas populações de segurança adulta e pediátrica integradas de dabrafenib em associação com trametinib em 4% e 5,8% dos doentes, respetivamente. Deve notar-se que ocorreram acontecimentos de Grau 3 em 1% dos doentes adultos. Nos doentes pediátricos, a hipofosfatemia ocorreu apenas com gravidade de Grau 1 e 2.

Pancreatite

Foi notificada pancreatite em 1,2% dos doentes pediátricos, com <1% dos doentes com gravidade de Grau 3. Nos estudos clínicos em doentes adultos, ocorreu um acontecimento de pancreatite no primeiro dia de tratamento com dabrafenib de um doente com melanoma metastático e recorreu após repetição do tratamento com uma dose reduzida. A dor abdominal inexplicável deve ser imediatamente investigada para incluir medições da amilase e lipase séricas. Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados quando reiniciam tratamento após um episódio de pancreatite (ver secção 4.4).

Neoplasias cutâneas

Na população adulta integrada de segurança com dabrafenib em associação com trametinib, 2 % dos doentes desenvolveram CEC, com uma mediana de tempo até início dos acontecimentos de 18 a 31 semanas. A mediana de tempo até diagnóstico da primeira ocorrência de CEC foi 223 dias (intervalo 56 a 510 dias). Todos os doentes adultos que desenvolveram CEC ou novo melanoma primário continuaram o tratamento sem modificação da dose (ver secção 4.4).

Tumores malignos não cutâneos

A ativação da quinase-MAP sinalizando nas células BRAF *wild type* que foram expostas aos inibidores do BRAF pode levar ao aumento do risco de tumores malignos não cutâneos, incluindo os com mutações RAS (ver secção 4.4). Foram notificadas neoplasias não cutâneas em <1% dos doentes na população adulta integrada de segurança de dabrafenib em associação com trametinib. Foram verificados casos de tumores malignos desencadeados pelo RAS com dabrafenib em associação com trametinib. Os doentes devem ser monitorizados como clinicamente apropriado.

Insuficiência renal

A insuficiência renal devido a azotemia pré-renal associada a pirexia ou nefrite granulomatosa foi pouco frequente em doentes adultos; contudo, o dabrafenib não foi estudado em doentes com insuficiência renal (definida como creatinina >1,5 x LSN). Devem tomar-se precauções neste quadro (ver secção 4.4).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Não foram notificados sintomas de sobredosagem aguda em doentes pediátricos que receberam dabrafenib em associação com trametinib em estudos clínicos. Não existe tratamento específico para uma sobredosagem. Se ocorrer sobredosagem, o doente deve ser tratado com monitorização de suporte apropriada como necessário.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Agentes antineoplásicos, inibidores da proteína quinase, inibidores da B-Raf serina-treonina quinase (BRAF), código ATC: L01EC02

Mecanismo de ação

Dabrafenib é um inibidor das quinases RAF. Mutações oncogénicas no BRAF levam a ativação constitutiva da via RAS/RAF/MEK/ERK. A mutação BRAF mais frequentemente observada é a V600E, que foi identificada em 19% da população GBG e em aproximadamente 5% da GAG pediátrica.

Associação com trametinib

O trametinib é um inibidor alostérico, altamente seletivo e reversível da atividade da quinase e da ativação da quinase 1 (MEK1) e MEK2 reguladas pelo sinal extracelular ativado pelo mitogénio. As proteínas MEK são componentes da via quinase relacionada com o sinal extracelular (ERK). Nos cânceres humanos, esta via é frequentemente ativada por formas mutadas de BRAF que ativam as MEK. Trametinib inibe a ativação das MEK através de BRAF e inibe a atividade quinase MEK.

Assim, trametinib e dabrafenib inibem duas quinases nesta via, MEK e RAF e consequentemente a associação produz inibição concomitante da via. A associação de dabrafenib com trametinib revelou atividade anti tumoral em linhas celulares cancerígenas positivas para a mutação BRAF V600 *in vitro* e atrasa o aparecimento de resistência *in vivo* nos xenoinxertos positivos para a mutação BRAF V600.

Efeitos farmacodinâmicos

Os dados pré-clínicos gerados em ensaios bioquímicos demonstraram que o dabrafenib inibe as quinases BRAF com mutações do codão de ativação 600 (Tabela 5).

Tabela 5 Atividade inibitória da quinase do dabrafenib contra quinases RAF

Quinase	Concentração inibitória 50 (nM)
BRAF V600E	0,65
BRAF WT	3,2
CRAF WT	5,0

Eficácia e segurança clínicas

População pediátrica

A eficácia e segurança clínicas da associação terapêutica de dabrafenib mais trametinib em doentes pediátricos com idade de 1 a <18 anos com glioma positivo para mutação BRAF V600 foi avaliada num estudo clínico de Fase II multicêntrico, aberto (EudraCT 2015-004015-20). Os doentes com glioma de baixo grau (OMS 2016 Grau 1 e 2) que precisaram da primeira terapêutica sistémica foram aleatorizados numa proporção de 2:1 para dabrafenib mais trametinib ou carboplatina mais vincristina, e os doentes com glioma de alto grau recidivado ou refratário (OMS 2016 Grau 3 e 4) foram incluídos numa coorte dabrafenib mais trametinib de grupo único.

O estado de mutação do BRAF foi identificado prospetivamente através de um teste local, ou de um teste de reação em cadeia de polimerase (PCR – *polymerase chain reaction*) em tempo real num laboratório central, quando um teste local não estava disponível. Adicionalmente, foram retrospectivamente realizados testes das amostras tumorais disponíveis pelo laboratório central para confirmação da mutação BRAF V600E.

A posologia de dabrafenib e trametinib no estudo clínico foi dependente da idade e do peso, com dabrafenib em dose oral de 2,625 mg/kg duas vezes por dia para idades <12 anos e de 2,25 mg/kg duas vezes por dia para idades de 12 anos ou mais; trametinib em dose oral de 0,032 mg/kg uma vez por dia para idades <6 anos e de 0,025 mg/kg uma vez por dia para idades de 6 anos ou mais. As doses de dabrafenib foram tamponadas a 150 mg duas vezes por dia e as doses de trametinib a 2 mg uma vez por dia. Carboplatina e vincristina foram doseadas com base na idade e na área de superfície corporal em doses de 175 mg/m² e 1,5 mg/m², respetivamente, sob a forma de perfusões semanais. Carboplatina e vincristina foram administradas num curso de indução de 10 semanas seguido de terapêutica de manutenção em oito ciclos de 6-semanas.

O parâmetro de avaliação primário em ambas coortes foi a taxa de resposta global (TRG, soma das respostas confirmadas completas/RC e respostas parciais/RP) pela revisão independente com base nos critérios RANO (2017) para a coorte GBG, e critérios RANO (2010) para a coorte GAG. O parâmetro de avaliação primário foi realizado quando todos os doentes em ambas coortes tinham completado pelo menos 32 semanas de terapêutica. A análise final foi realizada 2 anos após a conclusão da inclusão em ambas as coortes.

Glioma pediátrico de baixo grau positivo para mutação BRAF (OMS Grau 1 e 2)

Na coorte de glioma de baixo grau, foram aleatorizados 110 doentes para dabrafenib mais trametinib (n=73) ou carboplatina mais vincristina (n=37). A idade mediana foi 9,5 anos, com 34 doentes (30,9%) com idade de 12 meses a <6 anos, 36 doentes (32,7%) com idade de 6 a <12 anos e 40 doentes (36,4%) com idade de 12 a <18 anos; 60% eram do sexo feminino. A maioria dos doentes (80%) tinham glioma Grau 1 no diagnóstico inicial. As patologias mais frequentes foram astrocitoma pilocítico (30,9%), ganglioglioma (27,3%) e GBG sem outra especificação (SOE) (18,2%). Estava presente doença metastática à distância em 9 doentes (8,2%). Foi notificada cirurgia anterior em 91 doentes (82,7%), entre estes doentes, o procedimento na última cirurgia foi ressecção em 28 doentes (25,5%). Foi notificada a utilização de corticosteroides sistémicos em 44 doentes (41,5%).

No momento da análise primária, a TRG no grupo dabrafenib mais trametinib demonstrou uma melhoria estatisticamente significativa relativamente a carboplatina mais vincristina. Os testes hierárquicos subsequentes também demonstraram uma melhoria clinicamente significativa na sobrevivência livre de progressão (SLP) relativamente a quimioterapia (ver Tabela 6).

No momento da análise primária, realizada após todos os doentes terem completado pelo menos 32 semanas de tratamento ou tenham descontinuado previamente, os dados de sobrevivência global (SG) estavam ainda imaturos (foi notificada uma morte no grupo carboplatina mais vincristina (C+V)).

Tabela 6 Resposta e sobrevivência livre de progressão com base em revisão independente no estudo principal G2201 (coorte LGG, análise primária)

	Dabrafenib + Trametinib (D+T) N=73	Carboplatina + Vincristina (C+V) N=37
Melhor resposta global		
Resposta completa (RC), n (%)	2 (2,7)	1 (2,7)
Resposta parcial (RP), n (%)	32 (43,8)	3 (8,1)
Doença estável (DE), n (%)	30 (41,1)	15 (40,5)
Doença progressiva (DP), n (%)	8 (11,0)	12 (32,4)
Desconhecida, n (%)	1 (1,4)	6 (16,2) ¹
Taxa de resposta global		
TRG (RC+RP), (IC 95%)	46,6% (34,8 – 58,6%)	10,8% (3,0 – 25,4%)
Odds ratio ² , valor-p	7,19 (2,3 – 22,4), p<0,001	
Diferença do risco	35,8% (20,6 – 51,0)	
Sobrevivência livre de progressão (SLP)		
Mediana (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	

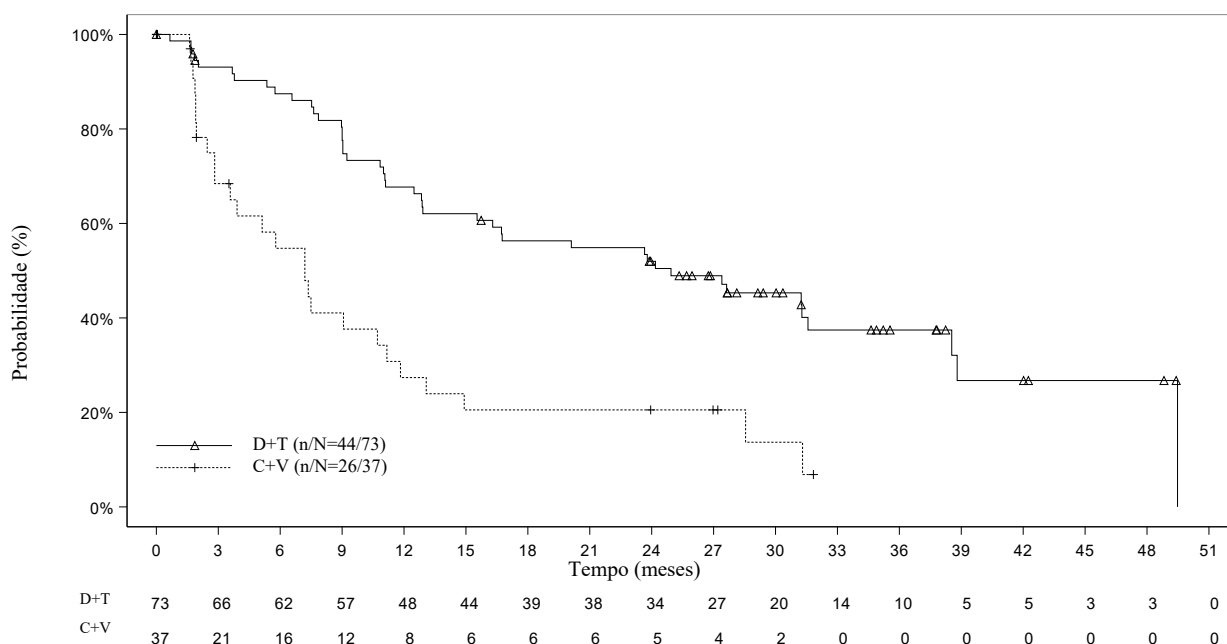
NE=não estimável

¹ 4 doentes aleatorizados em C+V descontinuaram antes de receberem tratamento.

² Odds ratio (D+T vs C+V) e IC 95% são de uma regressão logística em que o tratamento é a única covariável, i.e. são as probabilidades de observar uma resposta no grupo D+T em comparação com as probabilidades de observar uma resposta no grupo C+V. Odds ratio ≥1 favorece D+T.

No momento da análise final (duração mediana do seguimento: 39,0 meses), a TRG com base na revisão independente foi de 54,8% no grupo D+T de 16,2% no grupo C+V e *odds ratio* de 6,26. A análise confirmou também uma melhoria da SLP em relação à quimioterapia com base numa revisão independente com uma redução de risco estimada de 64% na progressão/morte (*hazard ratio* 0,36). A SLP mediana foi de 24,9 meses no grupo D+T e 7,2 meses no grupo C+V. Não foram notificadas mortes adicionais em nenhum dos grupos no momento da análise final.

Figura 1 Curvas de Kaplan-Meier para sobrevivência livre de progressão com base em revisão independente no estudo principal G2201 (coorte LGG, análise final)



Glioma pediátrico de alto grau com mutação BRAF positiva (OMS Grau 3 e 4)

Na coorte de glioma de alto grau de grupo único, 41 doentes com GAG recidivante ou refratário foram incluídos e tratados com dabrafenib mais trametinib. A mediana de idade foi 13,0 anos, com 5 doentes (12,2%) com idade de 12 meses a <6 anos, 10 doentes (24,4%) com idade de 6 a <12 anos e 26 doentes (63,4%) com idade de 12 a <18 anos; 56% eram do sexo feminino. O grau histológico no diagnóstico inicial foi Grau 4 em 20 doentes (48,8%), Grau 3 em 13 doentes (31,7%), Grau 2 em 4 doentes (9,8%), Grau 1 em 3 doentes (7,3%) e em falta em 1 doente (2,4%). As patologias mais frequentes foram glioblastoma multiforme (31,7%), xantastrocitoma pleomórfico anaplásico (14,6%), GAG SOE (9,8%) e xantastrocitoma pleomórfico (9,8%). Foi notificada cirurgia anterior em 40 doentes (97,6%), entre os doentes o procedimento na última cirurgia foi ressecção em 24 doentes (58,5%). Foi notificada quimioterapia antineoplásica anterior em 33 doentes (80,5%). Foi notificada radioterapia anterior em 37 doentes (90,2%). Foi notificada utilização de corticosteroides sistémicos durante o tratamento em estudo em 24 doentes (58,5%).

No momento da análise final (duração mediana do seguimento: 45,2 meses), a SLP com base em revisão independente foi de 56,1% (23/41), (IC 95%: 39,7; 71,5): RC em 14 doentes (34,1%) e RP em 9 doentes (22,0%). A duração mediana de resposta (DoR) foi de 27,4 meses (IC 95%: 9,2, NE).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

As propriedades farmacocinéticas de dabrafenib foram maioritariamente determinadas em doentes adultos utilizando a formulação sólida (cápsula). A farmacocinética de dabrafenib após uma dose única ou repetida ajustada ao peso também foi avaliada em 243 doentes pediátricos. A análise farmacocinética populacional incluiu 61 doentes com idade de 1 a <6 anos, 77 doentes com idade de 6 a <12 anos e 105 doentes com idade de 12 a <18 anos. A depuração foi comparável com a depuração em doentes adultos. O peso foi identificado como uma covariável significativa da depuração de dabrafenib. A idade não foi uma covariável adicional significativa. A farmacocinética das exposições de dabrafenib na dose ajustada ao peso recomendada em doentes pediátricos foram dentro do intervalo das observadas em adultos.

Absorção

A suspensão de dabrafenib comprimido dispersível foi absorvida rapidamente com uma mediana de tempo até atingir o pico da concentração plasmática de 1,5 horas após a dose. A média absoluta da biodisponibilidade oral das cápsulas de dabrafenib foi 94,5%. É esperado que a suspensão tenha uma menos de 20% de biodisponibilidade. Com base nos dados em doentes adultos com a formulação em cápsulas, foi observada uma diminuição na exposição com administração repetida, provavelmente devido à indução do seu próprio metabolismo. A acumulação média da AUC no rácio Dia 18/Dia 1 foi de 0,73.

A exposição de dabrafenib (C_{\max} e AUC) aumentou de maneira proporcional à dose entre 12 mg e 300 mg após a administração de uma dose única, mas o aumento não foi proporcional à dose após administração repetida duas vezes por dia.

No estudo pediátrico principal, a média geométrica no estado estacionário (%CV) C_{\max} e AUC_{tau} foram 1330 ng/ml (93,5%) e 4910 ng*hr/ml (54,0%) na coorte GBG e 1520 ng/ml (65,9%) e 4300 ng*hr/ml (44,7%) na coorte GAG.

Efeito dos alimentos

A administração de uma dose única de 150 mg da suspensão do comprimido dispersível com uma refeição com baixo teor de gordura e baixo teor calórico reduziu a biodisponibilidade (C_{\max} e AUC diminuíram 35% e 29%, respetivamente) e atrasou a absorção de dabrafenib quando comparado com o estado de jejum num estudo em voluntários adultos saudáveis.

Distribuição

Dabrafenib liga-se às proteínas plasmáticas humanas e essa ligação é de 99,7 %. O volume de distribuição em estado estacionário após a administração de microdoses intravenosas é de 46 L em adultos.

Biotransformação

O metabolismo de dabrafenib é primariamente mediado pelo CYP2C8 e CYP3A4 para formar o hidroxi-dabrafenib, que é posteriormente oxidado via CYP3A4 para formar o carboxi-dabrafenib. O carboxi-dabrafenib pode ser descarboxilado através dum processo não-enzimático para formar o desmetil-dabrafenib. O carboxi-dabrafenib é excretado na bÍlis e na urina. O desmetil-dabrafenib também se pode formar no intestino e ser reabsorvido. O desmetil-dabrafenib é metabolizado pelo CYP3A4 em metabolitos oxidativos. A semivida terminal do hidroxi-dabrafenib é semelhante à do fármaco inicial com uma semivida de 10 horas enquanto os metabolitos carboxi- e desmetil- exibiram semividas mais longas (21 a 22 horas). Nos doentes pediátricos, os rácios médios da AUC metabolito-composto de origem (%CV) após administração de dose repetida das cápsulas ou da suspensão de comprimidos dispersíveis foram 0,64 (28%), 15,6 (49%) e 0,69 (62%) para hidroxi-, carboxi-, e desmetil-dabrafenib, respetivamente. Com base na exposição, na potência relativa e nas propriedades farmacocinéticas, é provável que tanto o hidroxi- como o desmetil-dabrafenib contribuam para a atividade clínica do dabrafenib; enquanto que é provável que a atividade do carboxi-dabrafenib não seja significativa.

Eliminação

A semivida terminal de dabrafenib em doentes adultos, após uma microdose única intravenosa é de 2,6 horas. A semivida terminal do dabrafenib após uma dose oral única da formulação em comprimidos dispersíveis foi 11,5 horas (CV de 67,7%) num estudo em voluntários adultos saudáveis. A depuração aparente de dabrafenib em doentes pediátricos (mediana de peso corporal: 38,7 kg) foi 11,8 /h L/h (CV de 49%).

Após uma administração oral, a principal via de eliminação de dabrafenib é o metabolismo, mediado via CYP3A4 e CYP2C8. O material relacionado com dabrafenib foi excretado principalmente nas fezes, com 71 % de uma dose oral recuperada nas fezes; 23 % da dose foi recuperada na urina apenas sob a forma de metabolitos.

Interações medicamentosas

Efeitos de outros medicamentos sobre dabrafenib

Dabrafenib é um substrato da glicoproteína-p (gp-P) humana e do BCRP humano *in vitro*. No entanto, estes transportadores têm um impacto mínimo na biodisponibilidade e eliminação do dabrafenib oral e o risco de interações fármaco-fármaco clinicamente relevantes com inibidores da gp-P ou BCRP é baixo. Nem o dabrafenib nem os seus 3 metabolitos principais demonstraram ser inibidores da gp-P *in vitro*.

Efeitos de dabrafenib sobre outros medicamentos

Ainda que dabrafenib e os seus metabolitos, hidroxi-dabrafenib, carboxi-dabrafenib e desmetil-dabrafenib, sejam inibidores do transportador aniónico orgânico humano 1 (OAT1) e OAT3 *in vitro*, e que dabrafenib e o seu metabolito desmetil sejam inibidores do transportador catiónico orgânico 2 (OCT2) *in vitro*, o risco de uma interação fármaco-fármaco com estes transportadores é mínima, com base na exposição clínica de dabrafenib e dos seus metabolitos.

Populações especiais

Compromisso hepático

Uma análise farmacocinética populacional em doentes adultos, indica que os níveis de bilirrubina e/ou AST moderadamente elevados (com base na classificação do Instituto Nacional do Cancro [NCI]) não afetaram significativamente a depuração oral de dabrafenib. Além disso, o compromisso hepático ligeiro como definido pela bilirrubina e pela AST não teve um efeito significativo nas concentrações plasmáticas dos metabolitos de dabrafenib. Não estão disponíveis dados em doentes com compromisso hepático moderado a grave. Uma vez que o metabolismo hepático e a excreção biliar são as principais vias de eliminação de dabrafenib e dos seus metabolitos, a administração de dabrafenib deve ser efetuada com precaução em doentes com compromisso hepático moderado a grave (ver secção 4.2).

Compromisso renal

Uma análise farmacocinética populacional em doentes adultos, sugere que o compromisso renal ligeiro não afeta a depuração de dabrafenib oral. Embora os dados sobre o compromisso renal moderado sejam limitados, estes dados podem indicar que não existem efeitos clinicamente relevantes. Não existem dados disponíveis em doentes com compromisso renal grave (ver secção 4.2).

Raça

A análise da população farmacocinética em doentes adultos, mostrou não existirem diferenças significativas na farmacocinética de dabrafenib entre doentes Asiáticos e Caucasianos. Não existem dados suficientes para avaliar o efeito potencial de outras raças na farmacocinética de dabrafenib.

Género

Com base nas análises da população farmacocinética em doentes adultos e doentes pediátricos, a depuração estimada de dabrafenib foi ligeiramente inferior em doentes do sexo feminino, mas a diferença não foi considerada clinicamente relevante.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Não foram realizados estudos de carcinogenicidade com dabrafenib. Dabrafenib não foi mutagénico ou clastogénico utilizando testes *in vitro* em bactérias e culturas de células de mamíferos e um ensaio de micronúcleos de roedores *in vivo*.

Em estudos combinados de fertilidade feminina, de desenvolvimento embriofetal e embrionário iniciais em ratos, o número de corpos lúteos ovários foi reduzido em fêmeas grávidas com 300 mg/kg/dia (aproximadamente 3 vezes a exposição clínica humana com base na AUC), mas não existiram efeitos no ciclo estral, acasalamento ou índices de fertilidade. Foi verificada toxicidade de desenvolvimento incluindo embrioletalidade e defeitos do septo interventricular e alteração na forma do timo com 300 mg/kg/dia, atraso no desenvolvimento do esqueleto e reduzido peso corporal fetal com ≥ 20 mg/kg/dia ($\geq 0,5$ vezes a exposição clínica humana com base na AUC).

Não foram realizados estudos de fertilidade masculina com dabrafenib. Contudo, em estudos de dose repetida, foi verificada degeneração/ depleção testicular em ratos e cães ($\geq 0,2$ vezes a exposição clínica humana com base na AUC). As alterações testiculares no rato e no cão ainda estavam presentes após um período de recuperação de 4 semanas (ver secção 4.6).

Foram verificados efeitos cardiovasculares, incluindo degeneração/necrose e/ou hemorragia da artéria coronária, hipertrofia/hemorragia da válvula auriculoventricular cardíaca e proliferação fibromuscular auricular em cães (≥ 2 vezes a exposição clínica humana com base na AUC). Em ratinhos, foi observada inflamação arterial focal/perivascular em vários tecidos e foi verificada em ratos, uma incidência aumentada de degeneração arterial hepática e uma degeneração espontânea do cardiomiócito com inflamação (cardiomiopatia espontânea) ($\geq 0,5$ e $0,6$ vezes a exposição clínica para ratos e ratinhos respetivamente). Foram observados, em ratinhos, efeitos hepáticos incluindo necrose hepatocelular e inflamação ($\geq 0,6$ vezes a exposição clínica humana). Foi observada inflamação bronquioalveolar dos pulmões em vários cães com ≥ 20 mg/kg/dia (≥ 9 vezes a exposição clínica humana com base na AUC) e esta foi associada a respiração superficial e/ou difícil.

Foram observados efeitos hematológicos reversíveis em cães e ratos aos quais foi administrado dabrafenib. Em estudos de até 13 semanas, foram observadas diminuições nas contagens de reticulócitos e/ou na massa de glóbulos vermelhos em cães e ratos (≥ 10 e 1,4 vezes a exposição clínica humana, respectivamente).

Em estudos de toxicidade juvenil em ratos, foram observados efeitos no crescimento (comprimento mais curto de ossos longos), toxicidade renal (depósitos tubulares, incidência aumentada de quistos corticais e basofilia tubular e aumentos reversíveis na ureia e/ou nas concentrações de creatinina) e toxicidade testicular (degeneração e dilatação tubular) ($\geq 0,2$ vezes a exposição clínica no ser humano com base na AUC).

Dabrafenib foi fototóxico num ensaio para Recaptação de Vermelho Neutro 3T3 em fibroblastos do ratinho *in vitro* e *in vivo* em doses ≥ 100 mg/kg (>44 vezes a exposição clínica humana com base na C_{max}) num estudo de fototoxicidade oral em ratinhos sem pêlo.

Associação com trametinib

Num estudo em cães no qual dabrafenib e trametinib foram dados em associação durante 4 semanas, observaram-se sinais de toxicidade gastrointestinal e diminuição da celularidade linfóide do timo em doses mais baixas do que em cães em que o trametinib foi dado em monoterapia. De outro modo, foram observadas toxicidades semelhantes às dos estudos em monoterapia.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista de excipientes

Manitol (E 421)
Celulose microcristalina (E 460)
Crospovidona (E 1202)
Hipromelose (E 464)
Acessulfame de potássio (E 950)
Estearato de magnésio (E 470b)
Sabor artificial a frutos silvestres (maltodextrina, propileno glicol [E 1520], sabores artificiais, citrato de trietilo [E 1505], álcool benzílico [E 1519])
Sílica, coloidal anidra (E 551)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

Comprimidos dispersíveis

2 anos.

Suspensão de comprimidos dispersíveis

Usar nos 30 minutos seguintes à preparação.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação.
Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco de polietileno de alta densidade (HDPE) branco opaco com uma tampa de enroscar de polipropileno resistente à abertura por crianças e gel de sílica dessecante.

Cada frasco contém 210 comprimidos dispersíveis e dois recipientes dessecantes de 2 g. Os doentes devem ser informados a manter os recipientes dessecantes no frasco e não os engolir.

Embalagens contendo:

- 1 frasco (210 comprimidos dispersíveis) e 2 copos-medida.
- 2 frascos (420 comprimidos dispersíveis) e 2 copos-medida.

Cada copo-medida tem 30 ml de volume com incrementos graduados de 5 ml.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Preparação da suspensão de comprimidos dispersíveis

- A dose prescrita de Finlee comprimidos dispersíveis deve ser colocada no copo-medida contendo aproximadamente 5 ml ou 10 ml de água potável sem gás.
- A quantidade de água potável sem gás depende do número de comprimidos dispersíveis prescritos. Para uma dose de 1 a 4 comprimidos dispersíveis, utilizar aproximadamente 5 ml de água; para uma dose de 5 a 15 comprimidos dispersíveis, utilizar aproximadamente 10 ml de água.
- Pode demorar 3 minutos (ou mais) a dispersar totalmente os comprimidos.
- O conteúdo deve ser cuidadosamente agitado com a pega de uma colher de chá de aço inoxidável e de seguida administrado imediatamente.
- Administrar a suspensão em não mais de 30 minutos após a preparação (após os comprimidos terem dispersado na totalidade). Se tiverem passado mais de 30 minutos, não utilize a suspensão.
- Após administração da suspensão preparada, existirão resíduos do comprimido dentro do copo-medida. O resíduo pode ser difícil de observar. Adicione aproximadamente 5 ml de água potável sem gás ao copo-medida vazio e agite com a pega da colher de chá de aço inoxidável para re-suspender quaisquer partículas restantes. Deve ser administrado todo o conteúdo do copo-medida.

Administração utilizando um tubo de alimentação ou uma seringa oral

- Assim que a suspensão estiver preparada, retire toda a suspensão do copo-medida para a seringa compatível com um tubo de alimentação ou com a administração oral.
- Caso a administração seja através de um tubo de alimentação, enxaguar o tubo de alimentação com água potável antes da administração e dispensar a solução no tubo de alimentação de acordo com as instruções do fabricante e enxaguar o tubo de alimentação com água potável após a administração.
- Caso a administração seja através de uma seringa oral, coloque o fim da seringa oral dentro da boca com a ponta a tocar no interior de cada bochecha. Empurre o êmbolo lentamente até ao fim para administrar a dose completa.

No final do folheto informativo em “Instruções de utilização”, é fornecido um conjunto completo e ilustrado de instruções de utilização.

Eliminação

O copo-medida pode ser utilizado durante cerca de 4 meses após a primeira utilização. Após 4 meses, o copo-medida pode ser eliminado no lixo doméstico.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/23/1767/001-002

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

15 de novembro de 2023

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

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

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova ulica 57
1000, Ljubljana
Eslovénia

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberga
Alemanha

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

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nuremberga
Alemanha

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica especial e restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios periódicos de segurança (RPS)

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Finlee 10 mg comprimidos dispersíveis
dabrafenib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido dispersível contém mesilato de dabrafenib equivalente a 10 mg de dabrafenib.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém álcool benzílico. Consultar o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimidos dispersíveis

1 frasco de 210 comprimidos dispersíveis + 2 copos-medida
420 (2 frascos de 210) comprimidos dispersíveis + 2 copos-medida

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral
Comprimidos dispersíveis em água antes de engolir.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Contém dessecante, não retirar ou engolir.

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP
Utilizar dentro de 30 minutos de preparação.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/23/1767/001	1 frasco de 210 comprimidos dispersíveis + 2 copos-medida
EU/1/23/1767/002	420 (2 frascos de 210) comprimidos dispersíveis + 2 copos-medida

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Finlee 10 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**RÓTULO DO FRASCO****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Finlee 10 mg comprimidos dispersíveis
dabrafenib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido dispersível contém mesilato de dabrafenib equivalente a 10 mg de dabrafenib.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém álcool benzílico. Consultar o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimidos dispersíveis

210 comprimidos dispersíveis

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral
Dispersar os comprimidos em água antes de engolir.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP
Utilizar dentro de 30 minutos da preparação.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Novartis Europharm Limited

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/23/1767/001

1 frasco de 210 comprimidos dispersíveis + 2 copos-medida

EU/1/23/1767/002

420 (2 frascos de 210) comprimidos dispersíveis + 2 copos-medida

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Finlee 10 mg comprimidos dispersíveis dabrafenib

Leia com atenção todo este folheto antes da sua criança começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para a sua criança. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença da sua criança.
- Se a sua criança tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.
- A informação neste folheto destina-se a si ou à sua criança – mas no folheto apenas constará “a sua criança”.

O que contém este folheto

1. O que é Finlee e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de administrar Finlee
3. Como administrar Finlee
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Finlee
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Finlee e para que é utilizado

Finlee é um medicamento que contém a substância ativa dabrafenib.

É utilizado em associação com outro medicamento (trametinib solução oral) em crianças com 1 ano ou mais de idade para tratar um tipo de tumor no cérebro chamado glioma.

Finlee pode ser usado em doentes com:

- glioma de baixo grau
- glioma de alto grau após o doente ter recebido pelo menos um tratamento com radiação e/ou quimioterapia.

Finlee é usado para tratar doentes cujo tumor cerebral tem uma mutação (alteração) específica no gene chamado BRAF. Esta mutação leva o organismo a produzir proteínas defeituosas que, por sua vez, podem fazer com que o tumor se desenvolva. O médico irá efetuar testes para esta mutação antes de iniciar o tratamento.

Em associação com trametinib, Finlee tem como alvo estas proteínas defeituosas e desacelera ou para o desenvolvimento do tumor. **Leia também o folheto informativo de trametinib solução oral.**

2. O que precisa de saber antes de administrar Finlee

Não administre Finlee

- **se a sua criança tem alergia a dabrafenib** ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções

Fale com o médico antes de administrar Finlee. O médico precisa de saber se a sua criança:

- tem **alterações nos olhos** incluindo obstrução da veia que drena o olho (oclusão da veia da retina) ou inchaço do olho provocado por derrame de líquido (coriorretinopatia).
- tem **problemas cardíacos** tais como insuficiência cardíaca ou problemas na forma como o seu coração bate.
- tem ou alguma vez teve **problemas nos rins**.
- tem ou alguma vez teve **problemas no fígado**.
- tem ou alguma vez teve qualquer **problema nos pulmões ou respiratórios**, incluindo dificuldade em respirar frequentemente acompanhada por tosse seca, falta de ar e fadiga.
- tem ou alguma vez teve qualquer **problema gastrointestinal** tal como diverticulite (bolsas inflamadas no cólon) ou metástases no trato gastrointestinal.

Antes da sua criança começar a tomar Finlee, durante e após o seu tratamento, o médico irá fazer testes para evitar complicações.

Exame da pele

Finlee pode causar cancro da pele. Normalmente, estas alterações da pele mantêm-se localizadas e podem ser removidas com cirurgia, e o tratamento com Finlee pode continuar sem interrupção. O médico poderá verificar a pele da sua criança antes e regularmente durante o tratamento.

Verifique a pele da sua criança mensalmente durante o tratamento e durante 6 meses após ela parar de tomar este medicamento. **Fale com o médico** logo que possível se verificar quaisquer alterações na pele da sua criança, tais como uma nova verruga, ou pele dorida ou inchaço avermelhado que sangra ou que não cicatriza, ou uma alteração no tamanho ou cor de uma verruga.

Síndrome de lise tumoral

Se a sua criança sentir os seguintes sintomas, **informe o médico** imediatamente dado que pode ser uma condição com risco de vida: náuseas, falta de ar, batimento cardíaco irregular, câibras musculares, convulsões, urina turva, diminuição da produção de urina e cansaço. Estes podem ser provocados por um grupo de complicações metabólicas, que podem ocorrer durante o tratamento do cancro que são provocados pelos produtos de degradação das células cancerígenas que morrem (síndrome de lise tumoral ou SLT) e podem levar a alterações da função renal (ver também secção 4).

Crianças com menos de 1 ano de idade

Os efeitos de Finlee em crianças com menos de 1 ano de idade são desconhecidos. Desta forma, Finlee não é recomendado nesta faixa etária.

Doentes com mais de 18 anos de idade

A informação sobre tratamento de doentes com mais de 18 anos de idade com glioma é limitada, assim a continuidade do tratamento até à idade adulta deve ser avaliada pelo médico.

Outros medicamentos e Finlee

Antes de iniciar o tratamento, informe o médico, farmacêutico ou enfermeiro se a sua criança estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Isto inclui medicamentos obtidos sem prescrição médica.

Alguns medicamentos podem afetar a maneira como Finlee funciona ou podem aumentar a probabilidade da sua criança ter efeitos indesejáveis. Finlee pode também afetar a forma como alguns medicamentos funcionam. Estes incluem:

- medicamentos utilizados para controlo de natalidade (contracetivos) contendo hormonas como pílulas, injetáveis ou adesivos
- medicamentos utilizados para tornar o sangue mais fluido, tais como varfarina e acenocumarol
- medicamentos utilizados para tratar doenças do coração, tais como digoxina
- medicamentos utilizados para tratar infeções fúngicas, tais como itraconazol, voriconazol e posaconazol
- medicamentos utilizados para tratar a doença de Cushing, tais como cetoconazol
- alguns medicamentos conhecidos como bloqueadores dos canais de cálcio, utilizados para tratar tensão arterial elevada, tais como o diltiazem, felodipina, nicardipina, nifedipina ou verapamilo
- medicamento utilizados para tratar o cancro, como cabazitaxel
- alguns medicamentos utilizados para diminuir o nível de gordura (lípidos) no sangue, tais como o gemfibrozil
- alguns medicamentos utilizados para tratar certas condições psiquiátricas, como haloperidol
- alguns medicamentos conhecidos como antibióticos, tais como claritromicina, doxicilina e telitromicina
- alguns medicamentos utilizados para tratar a tuberculose (TB), como a rifampicina
- alguns medicamentos utilizados para reduzir os níveis de colesterol, tais como atorvastatina e sinvastatina
- alguns medicamentos conhecidos como imunossuppressores, tais como ciclosporina, tacrolimus e sirolimus
- alguns medicamentos conhecidos como anti-inflamatórios, tais como dexametasona e metilprednisolona
- alguns medicamentos utilizados para tratar o VIH, como o ritonavir, amprenavir, indinavir, darunavir, delavirdine, efavirenz, fosamprenavir, lopinavir, nelfinavir, tipranavir, saquinavir e atazanavir
- alguns medicamentos utilizados para ajudar a dormir, como diazepam, midazolam, zolpidem
- alguns medicamentos utilizados para aliviar a dor, como fentanilo e metadona
- medicamentos utilizados para tratar convulsões (epilepsia), tais como fenitoína, fenobarbital, primidona, ácido valpróico ou carbamazepina
- medicamentos conhecidos como antidepressivos tais como nefazidina e o medicamento à base de plantas Erva de S. João (*Hypericum perforatum*)

Informe o médico, farmacêutico ou enfermeiro se a sua criança estiver a tomar qualquer um destes medicamentos (ou se não tem a certeza). O médico pode decidir ajustar a dose.

Gravidez, amamentação e fertilidade

Gravidez

- Se a sua criança está grávida ou se pensa que a sua criança pode estar grávida, consulte o médico ou farmacêutico para aconselhamento antes de tomar este medicamento. Finlee pode potencialmente prejudicar o feto.
- Se a sua criança ficar grávida enquanto está a tomar este medicamento, informe o médico imediatamente.

Amamentação

Desconhece-se se Finlee pode passar para o leite materno. Se a sua criança está a amamentar ou planeia amamentar, tem de informar o médico. Você, a sua criança e o médico irão decidir se irá tomar Finlee ou amamentar.

Fertilidade

Finlee pode reduzir a contagem de espermatozoides e isto pode não regressar aos níveis normais após parar o tratamento com Finlee.

Tomar Finlee com trametinib solução oral: Trametinib pode comprometer a fertilidade dos homens e das mulheres.

Antes de começar o tratamento com Finlee, fale com o médico acerca das opções para melhorar as hipóteses da sua criança ter filhos no futuro.

Contraceção

- Se a sua criança pode ficar grávida, tem de utilizar um método de contraceção que lhe ofereça garantias (contraceção) enquanto está a tomar Finlee em associação com trametinib solução oral e durante pelo menos 16 semanas após a última dose de Finlee em associação com trametinib.
- Os medicamentos contraceptivos que contêm hormonas (como as pílulas, os injetáveis ou os adesivos) podem não funcionar tão bem enquanto estiver a tomar Finlee em associação com trametinib solução oral. Deve usar um método contraceptivo eficaz alternativo para evitar o risco de gravidez enquanto está a tomar esta associação de medicamentos. Fale com o seu médico ou enfermeiro para que a aconselhem.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Finlee pode ter efeitos indesejáveis que podem afetar a capacidade da sua criança de conduzir, andar de bicicleta/motorizada, utilizar máquinas ou tomar parte noutras atividades que requeiram atenção. Se a sua criança tem problemas com a sua visão ou se sentir cansaço ou fraqueza, ou se os seus níveis de energia forem baixos, deve evitar estas atividades.

As descrições destes efeitos podem ser encontradas na secção 4. Leia toda a informação neste folheto para orientações.

Fale com o médico, farmacêutico ou enfermeiro se não tem a certeza sobre qualquer assunto. A doença da sua criança, sintomas e a situação do tratamento podem também afetar a sua capacidade de tomar parte nestas atividades.

Finlee contém potássio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (39 mg) de potássio por dose diária máxima, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

Finlee contém álcool benzílico

Este medicamento contém <0,00078 mg de álcool benzílico em cada comprimido dispersível.

O álcool benzílico pode causar reações alérgicas.

Consulte o médico ou farmacêutico para aconselhamento se a sua criança está grávida ou a amamentar. Isto porque podem acumular-se grandes quantidades de álcool benzílico no corpo da sua criança e pode causar efeitos secundários (“acidose metabólica”).

Consulte o médico ou farmacêutico para aconselhamento se a sua criança tiver uma doença de fígado ou rins. Isto porque podem acumular-se grandes quantidades de álcool benzílico no corpo da sua criança e pode causar efeitos secundários (“acidose metabólica”).

3. Como administrar Finlee

Administre sempre este medicamento à sua criança exatamente como indicado pelo médico, farmacêutico ou enfermeiro. Fale com o médico, farmacêutico ou enfermeiro se tiver dúvidas.

Quanto administrar

O médico irá decidir a dose correta de Finlee com base no peso corporal da sua criança.

O médico irá decidir se deve administrar uma dose mais baixa à sua criança se esta tiver efeitos indesejáveis.

Como administrar

Por favor leia as Instruções de Utilização no final deste folheto para detalhes de como preparar e administrar a solução do comprimido dispersível.

- Administre **Finlee duas vezes por dia**. Administrar Finlee à mesma hora todos os dias irá ajudá-lo a lembrar-se quando administrar o medicamento. Administre cada dose de Finlee com cerca de 12 horas de intervalo. Trametinib solução oral é apenas administrado uma vez por dia. Administre trametinib solução oral **com** a dose da manhã de Finlee **ou** com a dose da tarde de Finlee.
- Administre Finlee de estômago vazio, pelo menos uma hora antes ou duas horas após uma refeição, isto significa que:
 - após tomar Finlee, a sua criança tem de esperar **pelo menos 1 hora** antes de comer.
 - após comer, a sua criança tem de esperar **pelo menos 2 horas** antes de tomar Finlee.
 - se necessário, amamentação e/ou fórmula podem ser dados a pedido.

Se administrar mais Finlee mais do que deveria

Se administrar mais Finlee do que deveria, **contacte o médico, farmacêutico ou enfermeiro para aconselhamento**. Se possível, mostre-lhes a embalagem de Finlee e este folheto.

Caso se tenha esquecido de administrar Finlee

Se ainda não passaram mais de 6 horas desde a dose esquecida, administre-a assim que se lembre.

Se já passaram 6 horas ou mais de 6 horas, salte a dose. Administre a próxima dose à hora habitual e continue a administrar Finlee às horas normais como habitualmente.

Não administre uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de administrar.

Se a sua criança vomitar após tomar Finlee

Se a sua criança vomitar após tomar Finlee, não administre outra dose até à próxima dose planeada.

Se parar de administrar Finlee

Administre Finlee durante o período de tempo recomendado pelo médico. Não pare o tratamento, a não ser por indicação do médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Pare de administrar este medicamento e procure ajuda médica urgente se a sua criança tiver algum dos seguintes sintomas:

- tossir sangue, sangue na urina, vômitos contendo sangue ou que se assemelhem a “grãos de café”, fezes vermelhas ou pretas que parecem alcatrão. Estes podem ser sinais de hemorragia.
- febre (temperatura 38°C ou superior)
- dor no peito ou falta de ar, por vezes com febre ou tosse. Estes podem ser sinais de pneumonite ou pulmões inflamados (doença pulmonar intersticial).
- visão turva, perda de visão ou outras alterações da visão. Estes podem ser sinais de descolamento da retina.
- vermelhidão nos olhos, dor nos olhos, sensibilidade aumentada à luz. Estes podem ser sinais de uveíte.
- dor muscular inexplicada, câibras musculares ou fraqueza muscular, urina escura. Estes podem ser sinais de rabdomiólise.
- dor abdominal forte. Isto pode ser um sinal de pancreatite.
- febre, glândulas linfáticas inchadas, hematomas ou erupção cutânea ao mesmo tempo. Estes podem ser sinais de uma condição em que o sistema imunitário produz demasiadas células que combatem infeções, o que pode causar vários sintomas (infohistiocitose hemofagocítica).
- náuseas, falta de ar, batimento cardíaco irregular, câibras musculares, convulsões, urina turva, diminuição da produção de urina e cansaço. Estes podem ser sinais de uma condição que resulta de uma rápida degradação das células cancerígenas que em algumas pessoas pode ser fatal (síndrome de lise tumoral ou SLT).
- áreas de pele avermelhadas no tronco, circulares ou em forma de alvo, com ou sem bolhas no centro, descamação da pele, úlceras na boca, garganta, nariz, genitais e olhos. Estes podem ser sinais de erupções cutâneas graves, que podem causar risco de vida e que podem ser precedidas por febre e sintomas tipo-gripe (síndrome de Stevens-Johnson), erupção cutânea generalizada, febre e nódulos linfáticos aumentados (DRESS).

Outros efeitos indesejáveis possíveis

Muito frequentes (*podem afetar mais de 1 em 10 pessoas*)

- Dor de cabeça
- Tonturas
- Tosse
- Diarreia, sentir-se doente (náuseas), estar doente (vômitos), prisão de ventre, dor de estômago
- Problemas na pele, tais como erupção, erupção tipo acne, pele seca ou com comichão, vermelhidão da pele
- Crescimento tipo verruga (papiloma cutâneo)
- Infeção no leito das unhas
- Dor nos braços ou pernas ou articulações
- Falta de energia ou sentir-se fraco ou cansado
- Aumento de peso
- Infeções do trato respiratório superior com sintomas como dor de garganta e nariz entupido (nasofaringite)
- Aumento das enzimas hepáticas observadas em análises ao sangue
- Níveis diminuídos de glóbulos brancos (neutropenia, leucopenia)
- Níveis diminuídos de glóbulos vermelhos (anemia)

Frequentes (*podem afetar até 1 em 10 pessoas*)

- Urinar frequente com dor ou sensação de queimadura (infecção do trato urinário)
- Efeitos na pele incluindo infecção da pele (celulite), inflamação dos folículos pilosos da pele, pele inflamada e com descamação (dermatite exfoliativa generalizada), espessamento da camada externa da pele (hiperqueratose)
- Diminuição do apetite
- Pressão sanguínea diminuída (hipotensão)
- Pressão sanguínea aumentada (hipertensão)
- Falta de ar
- Boca inflamada ou úlceras na boca, inflamação da mucosa
- Inflamação da camada de gordura abaixo da pele (paniculite)
- Perda ou enfraquecimento fora do habitual de cabelo
- Mãos e pés vermelhos e doridos (síndrome mãos-pés)
- Espasmos nos músculos
- Arrepios
- Reação alérgica (hipersensibilidade)
- Desidratação
- Problemas na visão incluindo visão turva
- Diminuição do ritmo cardíaco (bradicardia)
- Cansaço, desconforto no peito, cabeça leve, palpitações (fração de ejeção diminuída)
- Inchaço de tecidos (edema)
- Dores musculares (mialgias)
- Cansaço, arrepios, garganta inflamada, dor nas articulações ou músculos (doença tipo-gripe)
- Resultados de análises alterados relacionados com creatina fosfocinase, uma enzima encontrada maioritariamente no coração, cérebro e músculo esquelético
- Aumento do nível de açúcar no sangue
- Diminuição dos níveis de sódio ou de fosfato no sangue
- Nível diminuído de plaquetas sanguíneas (células que ajudam o sangue a coagular)
- Sensibilidade aumentada da pele ao sol

Pouco frequentes (*podem afetar até 1 em 100 pessoas*)

- Batimento cardíaco irregular (bloqueio atrioventricular)
- Inflamação dos intestinos (colite)
- Pele com fissuras
- Suores noturnos
- Transpiração excessiva
- Manchas ou feridas na pele, elevadas, dolorosas, de cor vermelha a roxo-avermelhada escura, que surgem principalmente nos braços, nas pernas, no rosto e no pescoço, acompanhadas de febre (sinais de dermatose neutrofílica febril aguda)

Em adição aos efeitos indesejáveis descritos acima, os efeitos indesejáveis seguintes foram, até à data, notificados apenas em doentes adultos, mas podem também ocorrer em crianças:

- problema com os nervos que pode provocar dor, perda de sensibilidade ou formigueiro nas mãos e nos pés e/ou fraqueza muscular (neuropatia periférica)
- boca seca
- falência renal
- tumor cutâneo benigno (acrocórdon)
- doença inflamatória que afeta maioritariamente a pele, pulmões, olhos e nódulos linfáticos (sarcoidose)
- inflamação dos rins
- um orifício (perfuração) no estômago ou intestinos
- inflamação do músculo cardíaco que pode resultar em falta de ar, febre, palpitações e dor no peito
- reações cutâneas localizadas em tatuagens

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se a sua criança tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Finlee

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo do frasco e na embalagem exterior após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Administre a solução não mais do que 30 minutos após os comprimidos terem dissolvido.

O medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação.

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Finlee

- A substância ativa é dabrafenib. Cada comprimido dispersível contém mesilato de dabrafenib equivalente a 10 mg de dabrafenib.
- Os outros componentes são: manitol (E 421), celulose microcristalina (E 460), crospovidona (E 1202), hipromelose (E 464), acessulfame (E 950) (ver secção 2), estearato de magnésio (E 470b), sabor artificial a frutos silvestres (maltodextrina, propilenoglicol [E 1520], sabores artificiais, citrato trietilico [E 1505], álcool benzílico [E 1519] [ver secção 2]), e sílica coloidal anidra (E 551).

Qual o aspeto de Finlee e conteúdo da embalagem

Finlee 10 mg comprimidos dispersíveis são comprimidos brancos a ligeiramente amarelos, redondos de 6 mm com a gravação “D” num lado e “NVR” no outro lado.

Os frascos são de plástico branco com fecho em rosca de plástico.

Os frascos também incluem um dessecante de sílica gel em recipientes pequenos em forma de cilindro. O dessecante tem de ser mantido dentro do frasco e não pode ser engolido.

Finlee 10 mg comprimidos dispersíveis está disponível em embalagens contendo 1 ou 2 frascos (210 ou 420 comprimidos dispersíveis) e 2 copos-medida.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

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

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC

Verovškova ulica 57
1000, Ljubljana
Eslovénia

Novartis Pharma GmbH

Roonstrasse 25
90429 Nuremberga
Alemanha

Novartis Farmacéutica S.A.

Gran Via de les Corts Catalanes 764
08013 Barcelona
Espanha

Novartis Pharma GmbH

Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nuremberga
Alemanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Nederland

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

Eesti

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

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

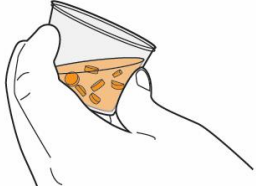
Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

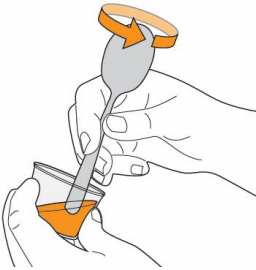
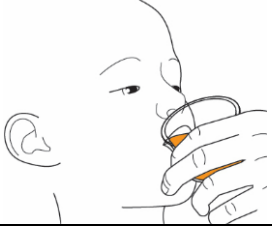
Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.

INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO


SECÇÃO A ADMINISTRAÇÃO ATRAVÉS DE COPO-MEDIDA	
<p>Tem de dissolver os comprimidos em água antes de administrar Finlee. Siga as instruções abaixo para dissolver os comprimidos em água.</p> <p>Se a solução de Finlee contactar com a sua pele, lave bem a área com sabão e água.</p> <p>Se a solução de Finlee contactar com os seus olhos, lave bem os seus olhos bem com água fria.</p> <p>Em caso de derrame, siga a informação na secção “LIMPEZA DE DERRAME”.</p>	
1	
Lave e seque as suas mãos antes de administrar Finlee.	
2	
<p>Junte água potável sem gás ao copo-medida:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Cerca de 5 ml para 1 a 4 comprimidos ○ Cerca de 10 ml para 5 a 15 comprimidos 	
3	
Retire a tampa com fecho de rosca resistente a crianças, pressionando-a e rodando no sentido contrário aos ponteiros do relógio.	
4	
<p>Conte o número de comprimidos prescritos na sua mão e coloque-os no copo-medida.</p> <p>O frasco contém 2 recipientes com dessecante sílica gel para manter os comprimidos dispersíveis secos.</p> <p>Coloque os recipientes novamente no frasco caso estes tenham caído.</p> <p>Não deite fora os recipientes.</p> <p>Feche o frasco com a tampa. Conserve o frasco fechado na embalagem fora da vista e do alcance das crianças.</p>	

<p>5</p> <p>Incline ligeiramente o copo-medida e mexa suavemente com o cabo de uma colher de chá de aço inoxidável até que os comprimidos estejam completamente dissolvidos (pode levar 3 minutos ou mais). A solução será branca turva quando estiver pronta.</p> <p>Administre a solução não mais do que 30 minutos após os comprimidos terem dissolvido.</p>	
<p>6</p> <p>Assegure-se que a sua criança bebe toda a solução do copo-medida.</p>	
<p>7</p> <p>Adicione cerca de 5 ml de água potável sem gás ao copo-medida vazio e mexa com o cabo de uma colher de chá de aço inoxidável (existirão resíduos de comprimidos no interior do copo-medida que podem ser difíceis de ver).</p>	
<p>8</p> <p>Assegure-se que a sua criança bebe toda a solução do copo-medida.</p>	
<p>9</p> <p>Se forem prescritos 5 a 15 comprimidos: repita os Passos 7 a 8.</p>	
<p>10</p> <p>Para instruções de limpeza, ver “SECÇÃO C”.</p>	

SECCÃO B ADMINISTRAÇÃO ATRAVÉS DE SERINGA ORAL OU TUBO DE ALIMENTAÇÃO

Tamanho mínimo do tubo de alimentação:

A sua dose	Tamanho mínimo
1 a 3 comprimidos	10 Calibre Francês
4 a 15 comprimidos	12 Calibre Francês

1	
Siga os Passos 1 a 5 na “SECCÃO A” para dissolver os comprimidos, de seguida siga o Passo 2 nesta secção.	
2	
Retire toda a solução do copo-medida para uma seringa compatível com um tubo de alimentação ou com a administração oral.	
3a	
<p>Administrar através de seringa oral: Coloque o final da seringa oral dentro da boca com a ponta a tocar o interior de cada uma das bochechas.</p> <p>Empurre lentamente o êmbolo até ao fim para administrar a dose completa.</p> <p>AVISO: Administrar Finlee na garganta ou empurrar o êmbolo demasiado depressa pode provocar engasgamento.</p>	
3b	
<p>Administrar através de tubo de alimentação: Dispense a solução no tubo de alimentação de acordo com as instruções do fabricante do tubo de alimentação.</p>	
4	
Adicione cerca de 5 ml de água potável sem gás ao copo-medida vazio e mexa com o cabo de uma colher de chá de aço inoxidável (existirão resíduos de comprimidos no interior do copo-medida que podem ser difíceis de ver).	
5	
Retire toda a solução do copo-medida para uma seringa compatível com um tubo de alimentação ou com a administração oral.	

6	
Dispense a solução no tubo de alimentação ou no interior da bochecha.	
7	
Repita os Passos 4 a 6 um total de 3 vezes para administrar uma dose total.	
8	
Para instruções de limpeza, ver “SECÇÃO C”.	

SECÇÃO C	LIMPEZA
<p>Copo-medida</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lave o copo-medida com água imediatamente após a dose. Não use água quente pois o copo-medida pode deformar-se. • Sacuda o excesso de água e seque com guardanapos limpos. • Mantenha sempre o copo-medida longe de outros utensílios de cozinha para evitar contaminação. • Se ambos os seus copos-medida ficarem sujos e não puderem ser limpos apenas com água, contacte o seu farmacêutico para obter um novo copo-medida. <p>Colher de chá</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lave a colher de chá à mão, com água morna e detergente ou lave-a na máquina de lavar loiça. <p>Seringa oral</p> <p>Se utilizada, lave a seringa oral conforme se segue:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Encha um copo com água morna e detergente. 2. Coloque a seringa oral no copo com a água morna e detergente. 3. Puxe água para dentro da seringa oral e esvazie de novo 4 a 5 vezes. 4. Separe o êmbolo do cano. 5. Lave o copo, o êmbolo e o cano sob água morna da torneira. 6. Coloque o êmbolo e o cano numa superfície seca e deixe secar ao ar antes da próxima utilização. <p>Pode usar o copo-medida até 4 meses após a primeira utilização. Após 4 meses, deite fora o copo-medida no lixo doméstico.</p>	

LIMPEZA DE DERRAME

Siga estes passos se entornar alguma solução de Finlee:

1. Coloque luvas de plástico.
2. Absorva a solução completamente utilizando um material absorvente, com guardanapos de papel molhados com uma mistura de água e desinfetante doméstico.
3. Repita a limpeza com um material absorvente novo pelo menos 3 vezes até a área estar limpa.
4. Seque a área com guardanapos de papel.
5. Deite fora todos os materiais descartáveis utilizados para limpar o derrame, para dentro de saco de plástico selado.
6. Pergunte ao farmacêutico como eliminar o saco de plástico.
7. Lave bem as suas mãos com sabão e água.