

Mekinist[®]
(dimetilsulfóxido de trametinibe)

Novartis Biociências S.A.

Comprimidos revestidos

0,5 mg e 2 mg

Bula Profissional

MEKINIST®

dimetilsulfóxido de trametinibe

APRESENTAÇÕES

Mekinist® 0,5 mg ou 2,0 mg – embalagens contendo 30 comprimidos revestidos.

VIA ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 6 ANOS (conforme indicação abaixo)

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido contém 0,5635 mg de dimetilsulfóxido de trametinibe equivalente a 0,5 mg de trametinibe

Cada comprimido revestido contém 2,254 mg de dimetilsulfóxido de trametinibe equivalente a 2,0 mg de trametinibe

Excipientes: manitol, celulose microcristalina, hipromelose, croscarmelose sódica, laurilsulfato de sódio, dióxido de silício coloidal, estearato de magnésio, opadry® amarelo, opadry® rosa.

Excipientes do revestimento: opadry® amarelo: hipromelose, dióxido de titânio, macrogol, óxido de ferro amarelo e opadry® rosa: hipromelose, dióxido de titânio, macrogol, polissorbat 80, óxido de ferro vermelho.

INFORMAÇÕES AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**1. INDICAÇÕES****Melanoma não ressecável ou metastático**

Mekinist® (dimetilsulfóxido de trametinibe) em combinação com dabrafenibe é indicado para o tratamento de pacientes adultos com melanoma não ressecável ou metastático com mutação BRAF V600 (veja resultados de eficácia),

Tratamento adjuvante de melanoma

Mekinist® (dimetilsulfóxido de trametinibe) em combinação com dabrafenibe é indicado para o tratamento adjuvante de pacientes adultos com melanoma de estágio III com mutação BRAF V600, após ressecção completa.

Câncer de pulmão avançado de células não pequenas

Mekinist® (dimetilsulfóxido de trametinibe) em combinação com dabrafenibe é indicado para o tratamento de pacientes adultos com câncer de pulmão metastático de células não pequenas (CPCNP) com mutação de BRAF V600E.

Câncer anaplásico de tireoide localmente avançado ou metastático

Mekinist® (dimetilsulfóxido de trametinibe) em combinação com dabrafenibe é indicado para o tratamento de pacientes adultos com câncer anaplásico de tireoide (CAT) localmente avançado ou metastático com mutação BRAF V600E.

Tumores sólidos irressecáveis ou metastáticos

Mekinist® (dimetilsulfóxido de trametinibe) em combinação com dabrafenibe é indicado para o tratamento de pacientes adultos e pediátricos acima de 6 anos de idade com tumores sólidos irressecáveis ou metastáticos com mutação BRAF V600E que progrediram após tratamento prévio e que não têm opções de tratamento alternativas satisfatórias.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia e a segurança da dose recomendada de Mekinist® (2 mg uma vez ao dia) em combinação com dabrafenibe (150 mg duas vezes ao dia) para o tratamento de pacientes adultos com melanoma não ressecável ou metastático com mutação BRAF V600 foram estudadas em dois estudos pivotais de fase III.

MEK115306 (COMBI-d)

O MEK115306 (COMBI-d) foi um estudo de fase III, randomizado, duplo-cego, comparando a combinação de Mekinist® e dabrafenibe versus dabrafenibe e placebo como terapia de primeira linha em indivíduos com melanoma cutâneo não ressecável (estágio IIIC) ou metastático (estágio IV) com mutação BRAF V600E/K positiva. O desfecho primário do estudo foi a sobrevida livre de progressão (SLP) avaliada pelo investigador com um desfecho secundário de sobrevida global (SG). Os participantes foram estratificados por nível de lactato desidrogenase (DHL) (> o limite superior da normalidade (ULN) versus ≤ ULN) e mutação BRAF (V600E versus V600K).

Um total de 423 participantes foi randomizado 1:1 para o braço de terapia combinada (Mekinist® 2 mg uma vez ao dia e dabrafenibe 150 mg duas vezes ao dia) (N = 211) ou braço de monoterapia com dabrafenibe (150 mg duas vezes ao dia) (N = 212). As características basais estavam equilibradas entre os grupos de tratamento. O sexo masculino constituiu 53% dos pacientes e a idade média foi de 56 anos. A maioria dos pacientes obteve uma pontuação de desempenho do ECOG [*Eastern Cooperative Oncology Group* (Grupo Oncológico Cooperativo do Leste)] de 0 (72%) e tinha doença estágio IVM1c (66%). A maioria dos pacientes teve mutação BRAF V600E (85%). Os 15% de pacientes restantes tiveram mutação BRAF V600K. Indivíduos com metástase cerebral não foram incluídos neste estudo.

A SG mediana e as taxas de sobrevida estimadas em 1 ano, 2 anos, 3 anos, 4 anos e 5 anos são apresentadas na Tabela 1. Uma análise de SG em 5 anos demonstrou benefício contínuo para a combinação de dabrafenibe e Mekinist® em comparação à monoterapia com dabrafenibe; a SG mediana para o braço de terapia combinada foi aproximadamente 7 meses mais longa do que para monoterapia com dabrafenibe (25,8 meses versus 18,7 meses), com taxas de sobrevida em 5 anos de 32% para a combinação versus 27% para monoterapia com dabrafenibe (Tabela 1, Figura 1). A curva de SG de Kaplan-Meier parece estabilizar de 3 a 5 anos (vide Figura 1). A taxa de sobrevida global em 5 anos foi de 40% (IC de 95%: 31,2, 48,4) no braço de terapia combinada versus 33% (IC de 95%: 25,0, 41,0) no braço de monoterapia com dabrafenibe para pacientes que tiveram um nível basal normal de lactato desidrogenase, e 16% (IC de 95%: 8,4, 26,0) no braço de terapia combinada versus 14% (IC de 95%: 6,8, 23,1) no braço de monoterapia com dabrafenibe para pacientes com um nível basal elevado de lactato desidrogenase.

Tabela 1 – Resultados de Sobrevida Global para o estudo MEK115306 (COMBI-d)

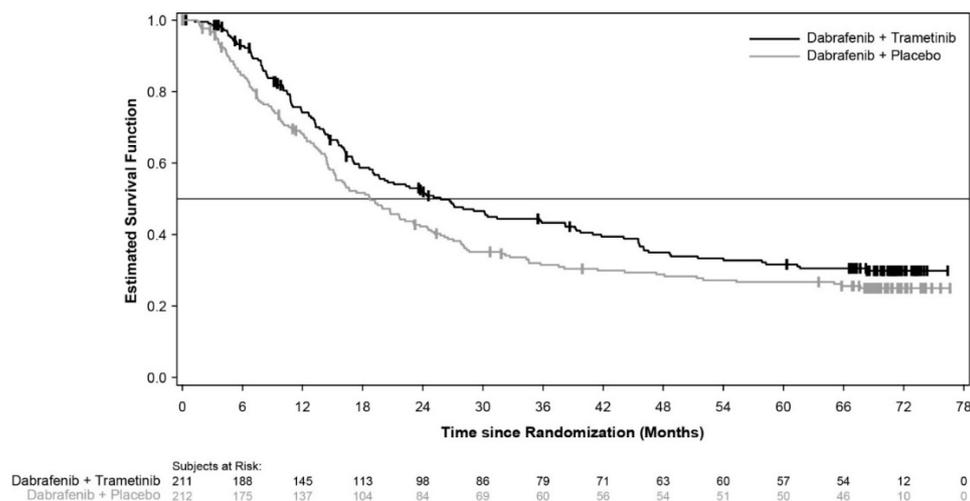
	Análise de SG*		Análise de SG de 3 anos*		Análise de SG de 5 anos *	
	Dabrafenibe + dimetilsulfóxido de trametinibe (n=211)	Dabrafenibe + placebo (n=212)	Dabrafenibe + dimetilsulfóxido de trametinibe (n=211)	Dabrafenibe + placebo (n=212)	Dabrafenibe + dimetilsulfóxido de trametinibe (n=211)	Dabrafenibe + placebo (n=212)
Número de pacientes						
Morte (evento), n (%)	99 (47)	123 (58)	114 (54)	139 (66)	135 (64)	151 (71)
Estimativa de SG (meses)						
Mediana (IC de 95%)	25,1 (19,2, NR)	18,7 (15,2, 23,7)	26,7 (19,0, 38,2)	18,7 (15,2, 23,1)	25,8 (19,2, 38,2)	18,7 (15,2, 23,1)
Proporção de risco (IC de 95%)	0,71 (0,55, 0,92)		0,75 (0,58, 0,96)		0,80 (0,63, 1,01)	
Valor p	0,011		NA		NA	
Estimativa de Sobrevida Global, % (IC de 95%)	Dabrafenibe + dimetilsulfóxido de trametinibe (n=211)			Dabrafenibe + placebo (n=212)		
Em 1 ano	74 (66,8, 79,0)			68 (60,8, 73,5)		
Em 2 anos	52 (44,7, 58,6)			42 (35,4, 48,9)		
Em 3 anos	43 (36,2, 50,1)			31 (25,1, 37,9)		
Em 4 anos	35 (28,2, 41,8)			29 (22,7, 35,2)		
Em 5 anos	32 (25,1, 38,3)			27 (20,7, 33,0)		

Análise de SG*		Análise de SG de 3 anos*		Análise de SG de 5 anos *	
Dabrafenibe + dimetilsulfóxido de trametinibe (n=211)	Dabrafenibe + placebo (n=212)	Dabrafenibe + dimetilsulfóxido de trametinibe (n=211)	Dabrafenibe + placebo (n=212)	Dabrafenibe + dimetilsulfóxido de trametinibe (n=211)	Dabrafenibe + placebo (n=212)

*Corte de dados de análise de SG: 12 de janeiro de 2015, corte de dados de análise de SG de 3 anos: 15 de fevereiro de 2016, corte de dados de análise de SG de 5 anos: 10 de dezembro de 2018.

NR = não alcançada, NA = não aplicável

Figura 1 - Curvas de Sobrevida Global de Kaplan-Meier (população ITT)



Dabrafenib + Trametinib	Dabrafenibe + dimetilsulfóxido de trametinibe
Dabrafenib + Placebo	Dabrafenibe + placebo
Estimated Survival Function	Função de sobrevida estimada
Subjects at risk	Indivíduos em risco
Dabrafenib + Trametinib	Dabrafenibe + dimetilsulfóxido de trametinibe
Dabrafenib + Placebo	Dabrafenibe + placebo
Time since Randomization (Months)	Tempo desde a randomização (meses)

As melhoras clinicamente significativas para o desfecho primário da SLP foram mantidas ao longo de um período de 5 anos no braço de terapia combinada em comparação à monoterapia com dabrafenibe. Também foram observadas melhoras clinicamente significativas para a taxa de resposta global (ORR) e uma maior duração da resposta no braço de terapia combinada em comparação com a monoterapia com dabrafenibe (Tabela 2).

Tabela 2 - Resultados de eficácia avaliados pelo investigador para o estudo MEK115306 (COMBI-d)

Desfechos	Análise primária*		Análise atualizada*		Análise de 3 anos*		Análise de 5 anos*	
	Dabrafenibe + dimetilsulfóxido de trametinibe (n = 211)	Dabrafenibe + placebo (n = 212)	Dabrafenibe + dimetilsulfóxido de trametinibe (n = 211)	Dabrafenibe + placebo (n = 212)	Dabrafenibe + dimetilsulfóxido de trametinibe (n=211)	Dabrafenibe + placebo (n=212)	Dabrafenibe + dimetilsulfóxido de trametinibe (n=211)	Dabrafenibe + placebo (n=212)
SLP avaliada pelo investigador								

Desfechos	Análise primária*		Análise atualizada*		Análise de 3 anos*		Análise de 5 anos*	
	Dabrafenibe + dimetilsulfóxido de trametinibe (n = 211)	Dabrafenibe + placebo (n = 212)	Dabrafenibe + dimetilsulfóxido de trametinibe (n = 211)	Dabrafenibe + placebo (n = 212)	Dabrafenibe + dimetilsulfóxido de trametinibe (n=211)	Dabrafenibe + placebo (n=212)	Dabrafenibe + dimetilsulfóxido de trametinibe (n=211)	Dabrafenibe + placebo (n=212)
Doença progressiva ou óbito, n (%)	102 (48)	109 (51)	139 (66)	162 (76)	153 (73)	168 ^f (79)	160 (76)	166 ^f (78)
Mediana, meses (IC de 95% ^a)	9,3 (7,7, 11,1)	8,8 (5,9, 10,9)	11,0 (8,0, 13,9)	8,8 (5,9, 9,3)	10,2 (8,0, 12,8)	7,6 (5,8, 9,3)	10,2 (8,1, 12,8)	8,8 (5,9, 9,3)
Proporção de risco (IC de 95%)	0,75 (0,57, 0,99)		0,67 (0,53, 0,84)		0,71 (0,57, 0,88)		0,73 (0,59, 0,91)	
Valor p (teste de classificação logarítmica)	0,035		<0,001		NA		NA	
Taxa de resposta global ^b (IC de 95%)	67 (59,9, 73,0)	51 (44,5, 58,4)	69 (61,8, 74,8)	53 (46,3, 60,2)	68 (61,5, 74,5)	55 (47,8, 61,5)	69 (62,5, 75,4)	54 (46,8, 60,6)
Diferença na taxa de resposta (CR ^c + PR ^c), % IC de 95% para a diferença Valor p	15 ^d 5,9, 24,5 0,0015		15 ^d 6,0, 24,5 0,0014 ^g		NA		NA	
Duração da resposta (meses)								
Mediana (IC de 95%)	9,2 ^e (7,4, NR)	10,2 ^e (7,5, NR)	12,9 (9,4, 19,5)	10,6 (9,1, 13,8)	12,0 (9,3, 17,1)	10,6 (8,3, 12,9)	12,9 (9,3, 18,4)	10,2 (8,3, 13,8)

*Corte de dados de análise primária: 26 de agosto de 2013, corte de dados de análise final: 12 de janeiro de 2015, corte de dados de análise de 3 anos: 15 de fevereiro de 2016, corte de dados de análise de 5 anos: 10 de dezembro de 2018

^a - Intervalo de confiança

^b - Taxa de resposta global = resposta completa + resposta parcial

^c - CR: Resposta completa, PR: Resposta parcial

^d - Diferença na ORR calculada com base no resultado de ORR não arredondado

^e - no momento do relato, a maioria (≥ 59%) das respostas avaliadas pelo investigador ainda estava em andamento

^f - Dois pacientes foram contabilizados conforme progrediram ou morreram na análise de 3 anos, mas tiveram um tempo prolongado sem avaliação adequada antes dos eventos, o que significa que foram censurados na análise de 5 anos.

^g - A análise atualizada não foi pré-planejada e o valor p não foi ajustado para vários testes

NR = não alcançada

NA = não aplicável

MEK116513 (COMBI-v):

O estudo MEK116513 foi um estudo de fase III de dois braços, aberto, randomizado, que comparou a terapia combinada de dabrafenibe e Mekinist[®] à monoterapia com vemurafenibe em melanoma metastático ou

irressecável com mutação BRAF V600 positiva. O desfecho primário do estudo foi sobrevida global. Os indivíduos foram estratificados por nível de lactato desidrogenase (DHL) (> o limite superior da normalidade (ULN) versus \leq ULN) e mutação BRAF (V600E versus V600K).

Um total de 704 indivíduos foi randomizado na razão 1:1 para o braço de terapia combinada (Mekinist® 2 mg uma vez ao dia e dabrafenibe 150 mg duas vezes ao dia) ou braço de monoterapia com vemurafenibe (960 mg duas vezes ao dia). A maioria dos indivíduos era branca (> 96%) e do sexo masculino (55%), com uma idade média de 55 anos (24% tinham \geq 65 anos). A maioria dos indivíduos tinha doença M1c estágio IV (61%). A maioria dos indivíduos tinha DHL \leq ULN (67%), situação de desempenho ECOG de 0 (70%), e doença visceral (78%) na avaliação inicial. No geral, 54% dos indivíduos tinham < 3 locais da doença na avaliação inicial. A maioria dos indivíduos tinha mutação BRAF V600E (89%). Indivíduos com metástase cerebral não foram incluídos neste estudo.

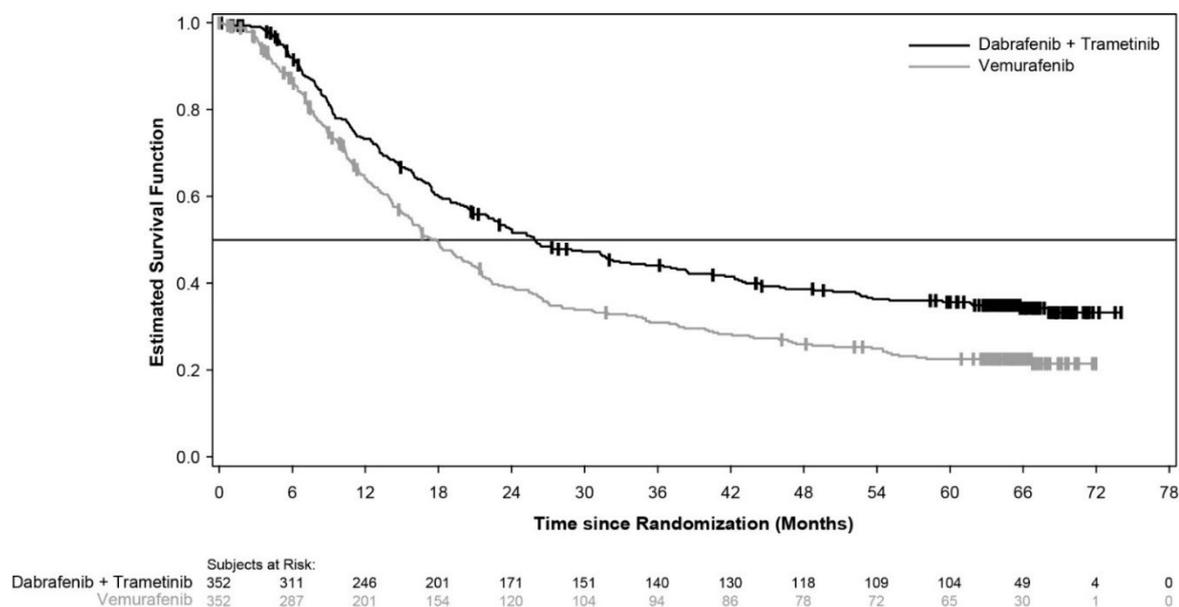
Uma análise de SG de 5 anos demonstrou benefício contínuo para a combinação de dabrafenibe e Mekinist® comparado à monoterapia com vemurafenibe; a SG mediana para o braço de terapia combinada foi aproximadamente 8 meses mais longa do que a SG mediana para monoterapia com vemurafenibe (26,0 meses versus 17,8 meses), com taxas de sobrevida em 5 anos de 36% para a combinação versus 23% para monoterapia com vemurafenibe (Tabela 3, Figura 2) A curva de SG de Kaplan-Meier parece estabilizar de 3 a 5 anos (vide Figura 2). A taxa de sobrevida global em 5 anos foi de 46% (IC de 95%: 38,8, 52,0) no braço de terapia combinada versus 28% (IC de 95%: 22,5, 34,6) no braço de monoterapia com vemurafenibe para pacientes que tiveram um nível basal normal de lactato desidrogenase, e 16% (IC de 95%: 9,3, 23,3) no braço de terapia combinada versus 10% (IC de 95%: 5,1, 17,4) no braço de monoterapia com vemurafenibe para pacientes com um nível basal elevado de lactato desidrogenase.

Tabela 3 - Resultados de Sobrevida Global para o estudo MEK116513 (COMBI-v)

	Análise de SG*		Análise de SG de 3 anos*		Análise de SG de 5 anos *	
	Dabrafenibe + dimetilsulfóxido de trametinibe (n=352)	Vemurafenibe (n=352)	Dabrafenibe + dimetilsulfóxido de trametinibe (n=352)	Vemurafenibe (n=352)	Dabrafenibe + dimetilsulfóxido de trametinibe (n=352)	Vemurafenibe (n=352)
Número de pacientes						
Morte (evento), n (%)	100 (28)	122 (35)	190 (54)	224 (64)	216 (61)	246 (70)
Estimativa de SG (meses)						
Mediana (IC de 95%)	NR (18,3, NR)	17,2 (16,4, NR)	26,1 (22,6, 35,1)	17,8 (15,6, 20,7)	26,0 (22,1, 33,8)	17,8 (15,6, 20,7)
Proporção de risco (IC de 95%)		0,69 (0,53, 0,89)		0,68 (0,56, 0,83)		0,70 (0,58, 0,84)
Valor p		0,005		NA		NA
Estimativa de Sobrevida Global, % (IC de 95%)	Dabrafenibe + dimetilsulfóxido de trametinibe (n=352)			Vemurafenibe (n=352)		
Em 1 ano	72 (67, 77)			65 (59, 70)		
Em 2 anos	53 (47,1, 57,8)			39 (33,8, 44,5)		
Em 3 anos	44 (38,8, 49,4)			31 (25,9, 36,2)		
Em 4 anos	39 (33,4, 44,0)			26 (21,3, 31,0)		
Em 5 anos	36 (30,5, 40,9)			23 (18,1, 27,4)		

NR = não alcançada, NA = não aplicável

*Corte de dados de análise primária de SG: 17 de abril de 2014, corte de dados de análise de SG de 3 anos: 15 de julho de 2016, corte de dados de análise de 5 anos: 08 de outubro de 2018.

Figura 2 - Curvas de Sobrevida Global de Kaplan-Meier (população ITT)


1	Dabrafenib + Trametinib	Dabrafenibe + dimetilsulfóxido de trametinibe
2	Dabrafenib	Dabrafenibe
3	Estimated Survival	Função de sobrevida estimada
4	Subjects at risk	Indivíduos em risco
5	Dabrafenib + Trametinib	Dabrafenibe + Dimetilsulfóxido de trametinibe
6	Dabrafenib	Dabrafenibe
7	Time since Randomization (Months)	Tempo desde a randomização (meses)

As melhoras clinicamente significativas para o desfecho secundário da SLP foram mantidas ao longo de um período de 5 anos no braço de terapia combinada em comparação à monoterapia com vemurafenibe. Também foram observadas melhoras clinicamente significativas para a taxa de resposta global (ORR) e uma maior duração da resposta no braço de terapia combinada em comparação à monoterapia com vemurafenibe (Tabela 4).

Tabela 4 - Resultados de eficácia avaliados pelo investigador para o estudo MEK116513 (COMBI-v)

Desfechos	Análise primária*		Análise de 3 anos*		Análise de 5 anos*	
	Dabrafenib e + dimetilsulfóxido de trametinibe (n=352)	Vemurafenibe (n=352)	Dabrafenib e + dimetilsulfóxido de trametinibe (n=352)	Vemurafenibe (n=352)	Dabrafenib e + dimetilsulfóxido de trametinibe (n=352)	Vemurafenibe (n=352)
SLP avaliada pelo investigador						
Doença progressiva ou óbito, n (%)	166 (47)	217 (62)	250 (71)	257 (73)	257 (73)	259 (74)
Mediana, meses (IC de 95%)	11,4 (9,9, 14,9)	7,3 (5,8, 7,8)	12,1 (9,7, 14,7)	7,3 (5,7, 7,8)	12,1 (9,7, 14,7)	7,3 (6,0, 8,1)
Proporção de risco	0,56 (0,46, 0,69)		0.61 (0.51, 0.73)		0.62 (0.52, 0.74)	

Desfechos	Análise primária*		Análise de 3 anos*		Análise de 5 anos*	
	Dabrafenib e + dimetilsulfóxido de trametinibe (n=352)	Vemurafenibe (n=352)	Dabrafenib e + dimetilsulfóxido de trametinibe (n=352)	Vemurafenibe (n=352)	Dabrafenib e + dimetilsulfóxido de trametinibe (n=352)	Vemurafenibe (n=352)
(IC de 95%)						
Valor p	< 0,001		NR		NR	
Taxa de resposta global n(%) IC de 95%	64 (59,1, 69,4)	51 (46,1, 56,8)	67 (61,9, 71,9)	53 (47,8, 58,4)	67 (62,2, 72,2)	53 (47,2, 57,9)
Diferença na taxa de resposta (CR +PR), % (IC de 95% para a diferença)	13 (5,7, 20,2)		NR		NR	
Valor p	0,0005		NR		NR	
Duração da resposta (meses)						
Mediana (IC de 95%)	13,8 (11,0 NR)	7,5 (7,3, 9,3)	13,8 (11,3, 17,7)	7,9 (7,4, 9,3)	13,8 (11,3, 18,6)	8,5 (7,4, 9,3)

Corte de dados de análise primária: 17 de abril de 2014, Corte de dados de análise de 3 anos: 15 de fevereiro de 2016, Corte de dados de análise de 5 anos: 8 de outubro de 2018.

SLP = sobrevida livre de progressão; NR = não alcançada

Pacientes com melanoma metastático com metástases cerebrais Estudo BRF117277 / DRB436B2204 (COMBI-MB)

A eficácia e segurança de Mekinist® em combinação com dabrafenibe em pacientes com melanoma BRAF mutado positivo que metastatizou para o cérebro foi estudada em um estudo multicêntrico, aberto, não randomizado, de fase II (estudo COMBI-MB).

Um total de 125 pacientes foram incluídos em quatro coortes:

- Coorte A: pacientes com melanoma mutado BRAFV600E com metástases cerebrais assintomáticas sem terapia local prévia dirigida ao cérebro e estado de desempenho ECOG de 0 ou 1.
- Coorte B: pacientes com melanoma mutado BRAFV600E com metástases cerebrais assintomáticas com terapia local prévia dirigida ao cérebro e estado de desempenho ECOG de 0 ou 1.
- Coorte C: pacientes com melanoma mutado BRAFV600D/K/R com metástases cerebrais assintomáticas, com ou sem terapia local prévia dirigida ao cérebro e estado de desempenho ECOG de 0 ou 1.
- Coorte D: pacientes com melanoma mutado BRAFV600D/E/K/R com metástases cerebrais sintomáticas, com ou sem terapia local prévia dirigida ao cérebro e estado de desempenho ECOG de 0 ou 1 ou 2.

O desfecho primário do estudo foi a resposta intracraniana na Coorte A, definida como a porcentagem de pacientes com uma resposta intracraniana confirmada avaliada pelo investigador usando o Critério de Avaliação de Resposta modificado em Tumores Sólidos (RECIST) versão 1.1. Os resultados de eficácia estão resumidos na Tabela 5. Os desfechos secundários foram a duração da resposta intracraniana, taxa de resposta

global (TRG), sobrevida livre de progressão (SLP) e sobrevida global (SG). Os resultados de eficácia estão resumidos na Tabela 5.

Tabela 5 - COMBI-MB - Dados de eficácia por avaliação do investigador

	Toda a população de pacientes tratados			
Desfechos/ avaliação	Coorte A N=76	Coorte B N=16	Coorte C N=16	Coorte D N=17
Taxa de resposta intracraniana, % (IC de 95%)				
	59% (47,3, 70,4)	56% (29,9, 80,2)	44% (19,8, 70,1)	59% (32,9, 81,6)
Duração da resposta intracraniana, mediana, meses (IC de 95%)				
	6,5 (4,9, 8,6)	7,3 (3,6, 12,6)	8,3 (1,3, 15,0)	4,5 (2,8, 5,9)
Taxa de resposta global (TRG), % (IC de 95%)				
	59% (47,3, 70,4)	56% (29,9, 80,2)	44% (19,8, 70,1)	65% (38,3, 85,8)
Sobrevida livre de progressão (SLP), mediana, meses (IC de 95%)				
	5,7 (5,3, 7,3)	7,2 (4,7, 14,6)	3,7 (1,7, 6,5)	5,5 (3,7, 11,6)
Sobrevida global (SG), mediana, meses (IC de 95%)				
Mediana, meses	10,8 (8,7, 17,9)	24,3 (7,9, NR)	10,1 (4,6, 17,6)	11,5 (6,8, 22,4)
<i>IC = Intervalo de Confiança</i>				
<i>NR = não reportado</i>				

Tratamento adjuvante de melanoma

Estudo BR115532 / DRB436F2301 (COMBI-AD)

A eficácia e a segurança do Mekinist® em combinação com dabrafenibe foram estudados em um estudo de fase III, multicêntrico, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo em pacientes com melanoma de estágio III com mutação BRAF V600, após ressecção completa.

Os pacientes foram randomizados 1:1 para receber a terapia combinada com dabrafenibe e dimetilsulfóxido de trametinibe (Mekinist® 2 mg uma vez ao dia e Tafinlar 150 mg duas vezes ao dia) ou dois placebos por um período de 12 meses. A inclusão exigiu ressecção completa do melanoma com linfadenectomia completa dentro de 12 semanas antes da randomização. Qualquer tratamento anticâncer sistêmico prévio, incluindo radioterapia, não foi permitido. Pacientes com história prévia de malignidade, se livre da doença por pelo menos 5 anos, foram elegíveis. Pacientes que apresentaram neoplasias malignas com mutações RAS ativadas confirmadas não foram elegíveis. Os pacientes foram estratificados pelo estado de mutação BRAF (V600E ou V600K) e estágio de doença antes da cirurgia (por sub-estágio do estágio III, indicando diferentes níveis de envolvimento dos linfonodos e tamanho do tumor primário e ulceração). O desfecho primário foi a sobrevida livre de recidiva (SLR) avaliada pelo investigador, definida como o tempo desde a randomização até a recidiva da doença ou a morte por qualquer causa. A avaliação radiológica do tumor foi realizada a cada 3 meses nos primeiros dois anos e a cada 6 meses a partir disso, até a primeira recaída ser observada. Os desfechos secundários incluem a sobrevida global (SG, desfecho secundário) e a sobrevida livre de metástase distante (SLMD).

Um total de 870 pacientes foram randomizados para os braços de terapia em combinação (n = 438) e placebo (n = 432). A maioria dos pacientes eram caucasianos (99%) e do sexo masculino (55%), com idade mediana de 51 anos (18% tinham ≥65 anos). O estudo incluiu pacientes com todos os sub-estágios do estágio III da doença antes da ressecção; 18% destes pacientes apresentavam comprometimento dos linfonodos identificáveis somente por microscópio e sem ulceração tumoral primária. A maioria dos pacientes apresentava uma mutação BRAF V600E (91%). No momento da análise primária, a duração mediana do seguimento (tempo desde a randomização até o último contato ou a morte) foi de 2,83 anos no braço da combinação de dabrafenibe e Mekinist® e 2,75 anos no braço placebo.

Os resultados para a análise primária de SLR são apresentados na Tabela 6. O estudo mostrou uma diferença estatisticamente significativa para o desfecho primário de SLR entre os braços tratados, com uma estimativa de redução de risco de 53% no braço da combinação dabrafenibe e Mekinist® em comparação com o braço placebo (HR = 0,47; IC 95%: 0,39, 0,58; p = 1,53 × 10⁻¹⁴). Os resultados foram consistentes através dos subgrupos, incluindo fatores de estratificação para o estágio da doença e o tipo de mutação BRAF V600. A SLR mediana foi de 16,6 meses para o braço placebo e não foi alcançada para o braço da combinação no momento da análise primária.

Tabela 6 - COMBI-AD Análise primária - Resultados da sobrevida livre de recidiva

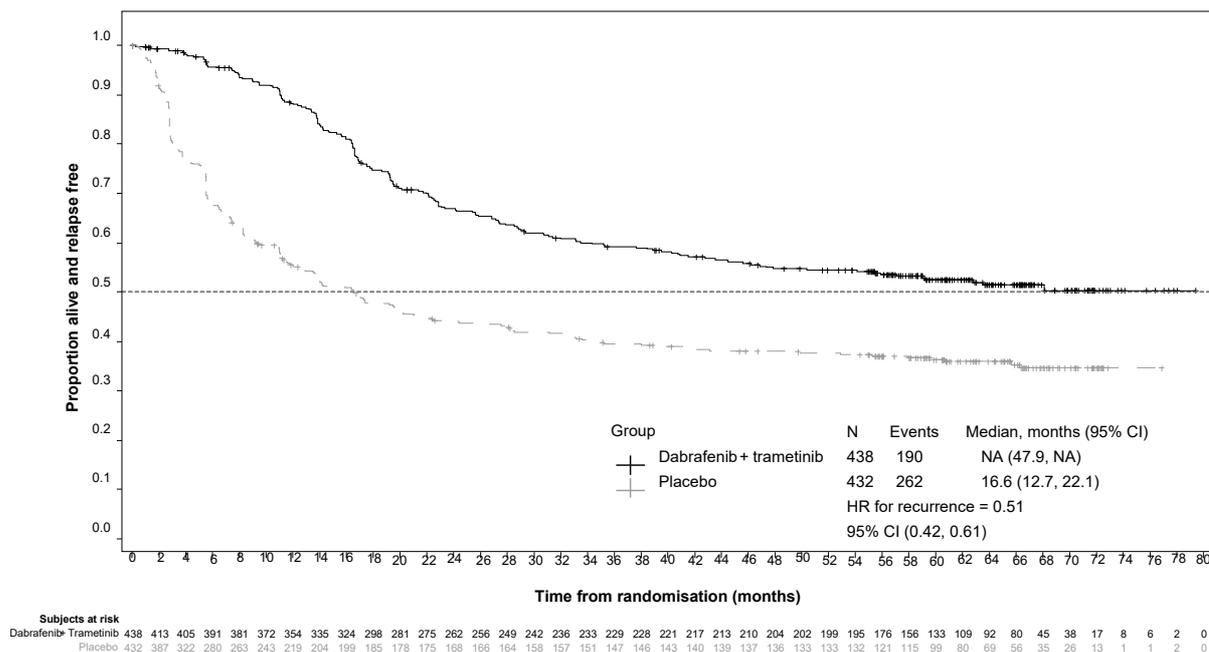
Parâmetro de SLR	Dabrafenibe + dimetilsulfóxido de trametinibe	Placebo
	N=438	N=432
Número de eventos, n (%)	166 (38%)	248 (57%)
Recorrência	163 (37%)	247 (57%)
Recidiva com metástase distante	103 (24%)	133 (31%)
Morte	3 (<1%)	1 (<1%)
Mediana (meses)	NE	16,6
(IC 95%)	(44,5; NE)	(12,7; 22,1)
Relação de Risco ^[1]		0,47
(IC de 95%)		(0,39;0,58)
Valor de p ^[2]		1,53×10 ⁻¹⁴
Taxa de 1 ano (IC de 95%)	0,88 (0,85, 0,91)	0,56 (0,51, 0,61)
Taxa de 2 anos (IC de 95%)	0,67 (0,63, 0,72)	0,44 (0,40, 0,49)
Taxa de 3 anos (IC de 95%)	0,58 (0,54, 0,64)	0,39 (0,35, 0,44)

[1] Relação de risco é obtida a partir do modelo Pike estratificado.

[2] Valor de p é obtido a partir do teste de long-rank estratificado de dois lados (fatores de estratificação foram o estágio da doença– IIIA vs. IIIB vs. IIIC – e tipo de mutação BRAF V600– V600E vs. V600K)

NE = não estimado

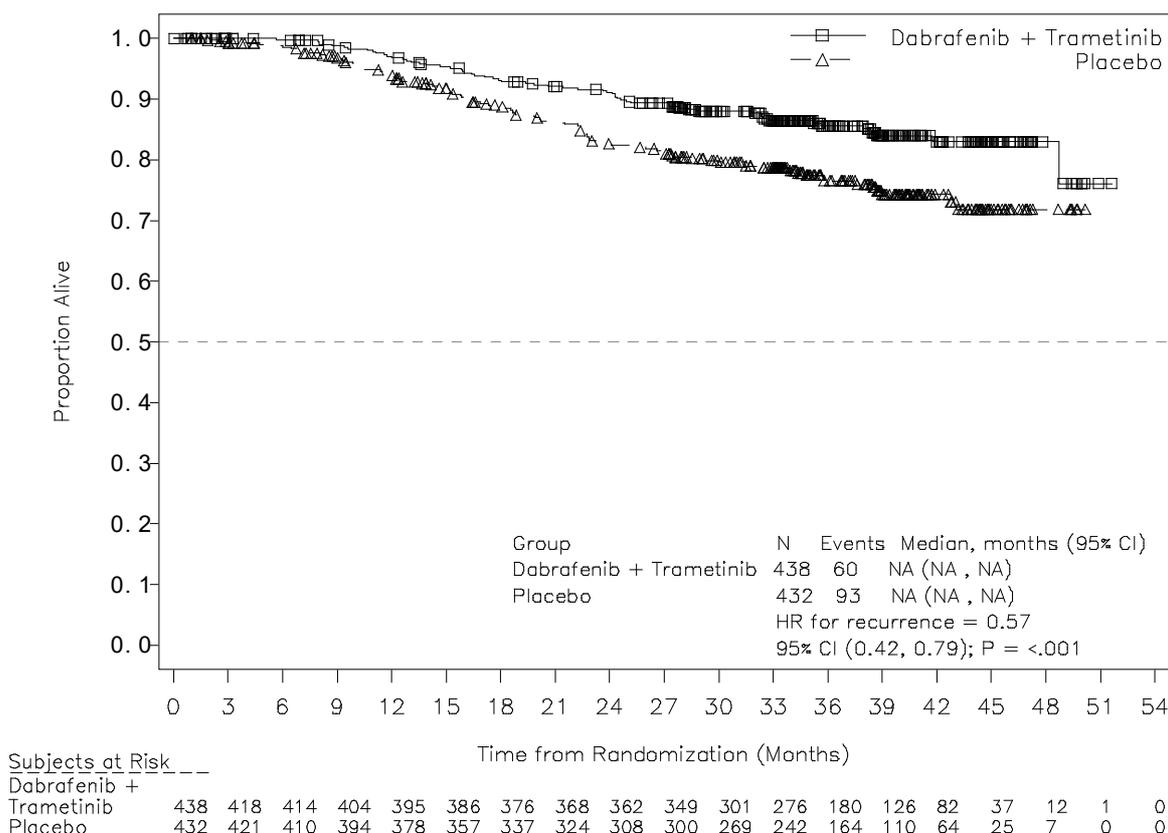
Com base em dados atualizados com um adicional de 29 meses de acompanhamento em comparação com a análise primária (acompanhamento mínimo de 59 meses), o benefício de SLR foi mantido com uma RR estimada de 0,51 ([IC de 95%: (0,42, 0,61)] (Figura 3). A taxa de SLR de 5 anos foi de 52% (IC de 95%: 48, 58) no braço da combinação em comparação com 36% (IC de 95%: 32, 41) no braço placebo.

Figura 3 - COMBI-AD - Curvas de Kaplan-Meier da sobrevida livre de recidiva (população ITT)


1. Proportion Alive and Relapse Free	Proporção de sobreviventes e livre de recidiva
2. Group	Grupo
3. Dabrafenib + Trametinib	Dabrafenibe + dimetilsulfóxido de trametinibe
4. Placebo	Placebo
5. Events	Eventos
6. Median, months (95% CI)	Mediana, meses (IC 95%)
7. HR for recurrence	HR para recorrência
8. Subjects at Risk	Indivíduos em risco
9. Time from Randomization (Months)	Tempo desde a randomização (meses)

Com base em 153 eventos (60 (14%) no braço da combinação e 93 (23%) no braço do placebo) correspondendo a uma fração de 26% da informação do objetivo total de 597 eventos de SG, a taxa de risco estimada para SG foi 0,57 (IC de 95%: 0,42, 0,79; $p=0,0006$). Estes resultados não atingiram o limite pré-especificado para reivindicar a significância estatística nesta primeira análise interina de SG (HR=0,50; $p=0,000019$). Estimativas de sobrevida de 1 e 2 anos a partir da randomização foi 97% e 91% no braço da combinação e 94% e 83% no braço do placebo, respectivamente. A curva de Kaplan-Meier para essa análise de SG interina é mostrada na Figura 4.

Figura 4 - COMBI-AD – Curva de sobrevida global Kaplan-Meier (IIT População)



1. Proportion Alive	Proporção de sobreviventes
2. Group	Grupo
3. Dabrafenib + Trametinib	Dabrafenibe + dimetilsulfóxido de trametinibe
4. Placebo	Placebo
5. Events	Eventos
6. Median, months (95% CI)	Mediana, meses (IC 95%)
7. HR for recurrence	HR para recorrência
8. Subjects at Risk	Indivíduos em risco
9. Time from Randomization (Months)	Tempo desde a randomização (meses)

Pacientes que progrediram de um inibidor BRAF

Existem dados limitados em pacientes utilizando a combinação de Mekinist® com dabrafenibe que progrediram previamente de um inibidor BRAF. Esses dados demonstram que a eficácia da combinação será menor nesses pacientes. Portanto, outras opções de tratamento devem ser consideradas antes do tratamento com a combinação Mekinist® e dabrafenibe na população tratada anteriormente com outro inibidor de BRAF.

CPCNP Avançado

Estudo E2201 (BRF113928)

A eficácia e a segurança de Mekinist® em combinação com dabrafenibe foram estudadas em um estudo de Fase II, aberto, multicêntrico, não randomizado, que incluiu 3 coortes de pacientes com CPCNP em estágio IV com mutação de BRAF V600E.

Os critérios de elegibilidade principais foram CPCNP metastático, positivo para mutação BRAF V600E, confirmado por um laboratório local certificado; pacientes sem tratamento prévio com inibidores de BRAF ou inibidor de MEK e ausência de mutação EGFR ou rearranjo ALK (a não ser que os pacientes tenham progredido na terapia prévia com inibidor de tirosina quinase). Para as coortes A e B, os critérios de inclusão também incluíram progressão tumoral documentada após o recebimento de, no mínimo, um regime quimioterápico à base de platina prévio aprovado para o CPCNP de estágio avançado/metastático, mas não

mais que três tratamentos sistêmicos prévios. Para a coorte C, os pacientes não poderiam ter recebido tratamento sistêmico prévio para o CPCNP de estágio avançado/metastático.

O desfecho primário foi a taxa de resposta global (TRG) avaliada pelo investigador usando os "Critérios de avaliação de resposta em tumores sólidos" (RECIST 1.1). Os pontos finais secundários incluíram a duração da resposta (DoR), a sobrevida livre de progressão (SLP), a sobrevida global (SG), a segurança e a farmacocinética populacional. A TRG, DoR e SLP também foram avaliados por um Comitê de Revisão Independente (CRI) como uma análise de sensibilidade.

Os Coortes foram incluídos sequencialmente:

- Coorte B (n = 57): terapia combinada (Mekinist® 2 mg uma vez ao dia e dabrafenibe 150 mg duas vezes ao dia): 59 pacientes incluídos. 57 pacientes receberam previamente de uma a três linhas de tratamento sistêmico para sua doença metastática. Dois pacientes não receberam nenhum tratamento sistêmico prévio e foram incluídos na análise para pacientes incluídos no Coorte C.

- Coorte C (n = 36): terapia combinada (Mekinist® 2 mg uma vez ao dia e dabrafenibe 150 mg duas vezes ao dia): 34 pacientes incluídos (nota: os dois pacientes do Coorte B que não receberam nenhum tratamento sistêmico prévio foram incluídos na análise para pacientes incluídos no Coorte C para um total de 36 pacientes). Todos os pacientes receberam medicação em estudo como tratamento de primeira linha para doença metastática.

Entre o total de 93 pacientes que foram incluídos na terapia combinada no Coorte B e C, a maioria dos pacientes era caucasiana (n = 79, 85%). Havia um pouco a mais de mulheres em relação aos homens (54% vs 46%). A idade média foi de 64 anos em pacientes que tiveram pelo menos uma terapia prévia e 68 anos em pacientes que não haviam recebido tratamento para a doença avançada. A maioria dos pacientes (n = 87, 94%) incluída nos Coortes de terapia combinada tinha o estado de desempenho pelo ECOG de 0 ou 1. Vinte e seis (26) pacientes (28%) nunca haviam fumado. Noventa e um (91) pacientes (97,8%) tiveram histologia não escamosa. Na população pré-tratada, 38 pacientes (67%) havia recebido uma linha de terapia sistêmica contra o câncer metastático.

No momento da análise primária, o TRG avaliada pelo investigador foi de 61,1% (IC 95%, 43,5, 76,9) na população de primeira linha e 66,7% (IC 95%, 52,9%, 78,6%) na população previamente tratada. Estes resultados atingiram a significância estatística para rejeitar a hipótese nula de que a TRG de Mekinist® em combinação com dabrafenibe para ambas as populações de CPCNP era menor ou igual a 30%.

Os resultados de TRG avaliados pelo CRI foram consistentes com a avaliação do investigador (Tabela 4). A análise final da eficácia realizada 5 anos após a primeira dose do último indivíduo é apresentada na Tabela 7.

Tabela 7 - Resultados de eficácia em pacientes com CPCNP com mutação BRAF V600E

Desfechos	Análises	Combinação em primeira linha	Combinação em $\geq 2^{\text{a}}$ linha
		N=36	N=57
Resposta global confirmada, n (%) (IC 95%)	Pelo investigador	23 (63,9%) (46,2, 79,2)	39 (68,4%) (54,8, 80,1)
	Pelo CRI	23 (63,9%)	36 (63,2%) (49,3, 75,6)

		(46,2, 79,2)	
DoR Mediana, meses (IC de 95%)	Pelo investigador	10,2 (8,3, 15,2)	9,8 (6,9, 18,3)
	Pelo CRI	15,2 (7,8, 23,5)	12,6 (5,8, 26,2)
SLP mediana, meses (IC de 95%)	Pelo investigador	10,8 (7,0, 14,5)	10,2 (6,9, 16,7)
	Pelo CRI	14,6 (7,0, 22,1)	8,6 (5,2, 16,8)
SG mediana, meses (IC de 95%)	-	17,3 (12,3, 40,2)	18,2 (14,3, 28,6)

Câncer anaplásico de tireoide localmente avançado ou metastático

Estudo BRF117019 / CDRB436X2201

A eficácia e segurança de Mekinist® em combinação com dabrafenibe foram estudadas em um estudo de Fase II, nove coortes, multicêntrico, não randomizado e aberto em pacientes com cânceres raros com a mutação BRAF V600E, incluindo câncer anaplásico de tireoide (CAT) localmente avançado ou metastático.

O estudo teve análises provisórias pré-especificadas que foram realizadas aproximadamente a cada 12 semanas. Pacientes receberam Mekinist® 2 mg uma vez ao dia e dabrafenibe 150 mg duas vezes ao dia. O desfecho primário foi a taxa de resposta global avaliada pelo investigador (ORR) usando os 'Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos' (RECIST 1.1 avaliado pelo investigador). Os desfechos secundários incluíram a duração da resposta (DoR), sobrevida livre de progressão (SLP), sobrevida global (SG) e segurança. ORR, DoR e SLP também foram avaliados por um Comitê de Revisão Independente (IRC).

Trinta e seis pacientes foram incluídos e avaliados quanto à resposta na coorte CAT. A idade mediana foi de 71 anos (variação: 47 a 85); 44% eram homens, 50% brancos, 44% asiáticos; e 94% tinham status de desempenho ECOG de 0 ou 1. Os tratamentos anticâncer anteriores incluíram cirurgia (n = 30, 83%), radioterapia de feixe externo (n = 30, 83%) e terapia sistêmica (n = 24, 67%) para CAT. Os testes de laboratório central confirmaram a mutação BRAF V600E em 33 pacientes (92%).

Para o desfecho primário, a ORR avaliada pelo investigador foi de 56% (IC 95%: 38,1, 72,1) na coorte CAT. Os resultados da ORR avaliados pelo IRC e pela avaliação do investigador foram consistentes (Tabela 8).

As respostas foram duráveis com uma DoR mediana na coorte CAT de 14,4 meses (IC 95%: 7,4, 43,6) pela avaliação do investigador e uma SLP mediana de 6,7 meses (IC 95%: 4,7, 13,8).

Para pacientes com CAT, a mediana SG foi 14,5 meses (IC 95%: 6,8, 23,2). A estimativa de Kaplan-Meier da sobrevida global em 12 meses para pacientes com CAT foi de 51,7% (IC 95%: 33,6, 67,1).

Tabela 8 - Resultados de eficácia em pacientes com CAT com mutação BRAF V600E

Desfecho	Análise pelo Investigador ¹	Análise pelo IRC
	Coorte CAT N=36	Coorte CAT N=36
Resposta global confirmada n (%) (IC 95%)	20 (56%) (38,1, 72,1)	19 (53%) (35,5, 69,6)
Mediana DoR, meses (IC 95%)	14,4 (7,4, 43,6)	13,6 (3,8, NE ²)
Mediana SLP, meses (IC 95%)	6,7 (4,7, 13,8)	5,5 (3,7, 12,9)
Mediana SG, meses (IC 95%)		14,5 (6,8, 23,2)

¹ Data do *cut-off*: 14-Set-2020

² NE: Não estimável

Tumores sólidos irressecáveis ou metastáticos

A segurança e eficácia de Mekinist® em combinação com dabrafenibe para o tratamento de tumores sólidos irressecáveis ou metastáticos positivos para mutação BRAF V600E foram avaliadas nos Ensaios BRF117019, NCI-MATCH e CTMT212X2101, e são suportadas por resultados em COMBI-d, COMBI-v, e BRF113928.

Em estudos com adultos, os pacientes receberam Mekinist® 2 mg uma vez ao dia e dabrafenibe 150 mg duas vezes ao dia. As principais medidas de resultados de eficácia foram TRG por RECIST v1.1, critérios RANO [GAG] ou RANO modificados [GBG] e duração da resposta (DoR).

Estudo BRF117019 e Estudo NCI-MATCH

O estudo BRF117019 é um estudo aberto, não randomizado, multicêntrico, multicoorte em pacientes adultos com tumores selecionados com a mutação BRAF V600E, incluindo glioma de alto grau (GAG) (n = 45), câncer do trato biliar (CTB) (n = 43), glioma de baixo grau (GBG) (n = 13), adenocarcinoma de intestino delgado (AID) (n = 3), tumor estromal gastrointestinal (TEG) (n = 1) e câncer anaplásico de tireoide. Os pacientes foram incluídos com base em avaliações locais do status da mutação BRAF V600E; um laboratório central confirmou a mutação BRAF em 93 de 105 pacientes.

O braço H (EAY131-H) do estudo NCI-MATCH é um estudo aberto de braço único que incluiu pacientes com mutação BRAF V600E. Pacientes com melanoma, câncer de tireoide ou CCR foram excluídos. O status da mutação BRAF V600E para inclusão no estudo foi determinado por teste laboratorial central ou local. O estudo incluiu pacientes adultos com tumores sólidos, incluindo tumores gastrointestinais (n = 14), tumores pulmonares (n = 7), tumores ginecológicos ou peritoneais (n = 6), tumores do SNC (n = 4) e ameloblastoma de mandíbula (n = 1).

Entre os 131 pacientes incluídos no BRF117019 e NCI-MATCH com os tipos de tumor mostrados na Tabela 9, as características basais foram: idade mediana de 51 anos com 20% com 65 anos ou mais; 56% do sexo feminino; 85% brancos, 9% asiáticos, 3% negros, 3% outros; e 37% ECOG 0, 56% ECOG 1 e 6% ECOG 2. Dos 131 pacientes, 90% receberam terapia sistêmica prévia.

Os resultados de eficácia em pacientes com tumores sólidos estão resumidos na Tabela 9.

Tabela 9 - Resultados de eficácia com base na revisão independente no estudo BRF117019 e NCI-MATCH braço H

Tipo de Tumor ^a	N	Taxa de Resposta Objetiva (TRG)		Duração da Resposta (DoR)
		%	IC 95%	Varição (meses)
Câncer do Trato Biliar ^b	48	46	(31; 61)	1,8 ^d ; 40 ^d
Glioma de Alto Grau ^c	48	33	(20; 48)	3,9; 44
Glioblastoma	32	25	(12; 43)	3,9; 27
Xantastrocitoma pleomórfico anaplásico	6	67	(22; 96)	6; 43
Astrocitoma anaplásico	5	20	(0,5; 72)	15
Astroblastoma	2	100	(16; 100)	15; 23 ^d
Indiferenciado	1	RP	(2,5; 100)	6
Ganglioglioma anaplásico	1	0	NA	NA

Oligodendroglioma anaplásico	1	0	NA	NA
Glioma de Baixo Grau	14	50	(23; 77)	6; 29 ^d
Astrocitoma	4	50	(7; 93)	7; 23
Ganglioglioma	4	50	(7; 93)	6; 13
Xantoastrocitoma pleomórfico	2	50	(1,3; 99)	6
Astrocitoma pilocítico	2	0	NA	NA
Papiloma do plexo coróide	1	RP	(2,5; 100)	29 ^d
Gangliocitoma/Ganglioglioma	1	RP	(2,5; 100)	18 ^d
Carcinoma seroso de ovário de baixo grau	5	80	(28; 100)	12; 42 ^d
Adenocarcinoma do intestino delgado	4	50	(7; 93)	7; 8
Adenocarcinoma do pâncreas	3	0	NA	NA
Carcinoma misto ductal/adenoneuroendócrino	2	0	NA	NA
Carcinoma neuroendócrino do cólon	2	0	NA	NA
Ameloblastoma de mandíbula	1	RP	(2,5; 100)	30
Carcinoma combinado de pequenas células escamosas de pulmão	1	RP	(2,5; 100)	5
Adenocarcinoma seroso mucinoso-papilar de peritônio	1	RP	(2,5; 100)	8
Adenocarcinoma do ânus	1	0	NA	NA
Tumor Estromal Gastrointestinal	1	0	NA	NA

Abreviaturas: RP, resposta parcial.

^a Exclui CPCNP (n=6) e ATC (n=36) (tipos de tumor previamente aprovados para Mekinist[®] em combinação com dabrafenibe).

^b DoR mediana 9,8 meses (IC 95%: 5,3, 20,4).

^c DoR mediana 13,6 meses (IC 95%: 5,5, 26,7).

^d Indica uma DoR censurada à direita.

Estudo CTMT212X2101 (X2101)

O estudo X2101 foi um estudo de coorte múltipla, aberto e multicêntrico em pacientes pediátricos com tumores sólidos refratários ou recorrentes. A parte C foi um escalonamento de dose de Mekinist[®] em combinação com dabrafenibe em pacientes com mutação BRAF V600E. A parte D foi uma fase de expansão de coorte de Mekinist[®] em combinação com dabrafenibe em pacientes com GBG com mutação BRAF V600E. A principal medida de resultado de eficácia foi TRG conforme avaliado pelo comitê de revisão independente de acordo com os critérios RANO.

A eficácia de Mekinist[®] em combinação com dabrafenibe foi avaliada em 48 pacientes pediátricos, incluindo 34 pacientes com GBG e 2 pacientes com GAG.

Para pacientes com GBG e GAG com mutação BRAF V600E nas Partes C e D, a idade mediana foi de 10 anos (variação: 1-17); 50% eram homens, 75% brancos, 8% asiáticos, 3% negros; e 58% tinham status de desempenho de Karnofsky/Lansky de 100. Os tratamentos anticâncer anteriores incluíram cirurgia (83%), radioterapia externa (2,8%) e terapia sistêmica (92%). A TRG foi de 25% (IC 95%: 12%, 42%). Para os 9 pacientes que responderam, a DoR foi ≥ 6 meses para 78% dos pacientes, ≥ 12 meses para 56% dos pacientes e ≥ 24 meses para 44% dos pacientes.

Referências

1. [COMBI-d]: LONG G.V., Combined BRAF and MEK inhibition versus BRAF inhibition alone in melanoma. N ENGL J MED. November 11, 2014.
2. [COMBI-d]: SCHADENDORF, D. Health-related quality of life impact in a randomised phase III study of the combination of dabrafenib and trametinib versus dabrafenib monotherapy in patients with BRAF V600 metastatic melanoma. Eur J Cancer (2015), <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2015.03.004>.
3. [COMBI-v]: ROBERT, C. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. N ENGL J MED. November 17, 2014.
4. [COMBI-v]: GROB, J.J. Comparison of dabrafenib and trametinib combination therapy with vemurafenib monotherapy on health-related quality of life in patients with unresectable or metastatic cutaneous BRAF Val600-mutation-positive melanoma (COMBI-v): results of a phase 3, open-label, randomised trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 1389–98. October, 2015.
5. Module 2.5, Clinical Overview Rationale for labelling change to Core Data Sheet (CDS) – - supporting the addition of colitis and GI perforation, deletion of Bradycardia and Rhabdomyolysis from Post Marketing Data and moving enzyme-related disorders to Investigations section. Novartis. Jun-2016.
6. Tafinlar and Mekinist. 2.5 Clinical Overview. In unresectable or metastatic melanoma with a BRAF V600 mutation: 3-year analysis. Novartis. 10-Jul-2017.
7. Tafinlar® (dabrafenib) and Mekinist® (trametinib), 2.5 Clinical Overview, Adjuvant treatment of Stage III BRAF V600 mutation-positive melanoma. Novartis. 24-Oct-2017.
8. Tafinlar™ and Mekinist®. BRF113928 2.5 Clinical Overview in BRAF V600 mutation-positive non-small cell lung cancer (NSCLC). Novartis 10-Jun-2016.
9. Davies MA, Saiag P, Robert C, et al (2017) Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAFV600-mutant melanoma brain metastases (COMBI-MB): a multicentre, multicohort, openlabel, phase 2 trial. *Lancet Oncol*; 18(7): 863-73
10. Robert C, Grob JJ, Stroyakovskiy D, et al. Five-Year Outcomes with Dabrafenib plus Trametinib in Metastatic Melanoma. *N Engl J Med* 2019; 381:626-636.
11. Subbiah V, Kreitman RJ, Wainberg ZA, et al: Dabrafenib and trametinib treatment in patients with locally advanced or metastatic BRAF V600-mutant anaplastic thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2018; 36:7-13.
12. Tafinlar and Mekinist 2.5 Clinical Overview Adjuvant treatment of Stage III BRAF V600 mutation positive melanoma: 5-year efficacy update. Novartis. 19-Feb-2021.
13. Tafinlar and Mekinist 2.5 Clinical Overview in BRAF V600E Mutation-positive Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) – long term data. Novartis. 28-Jun-2021.
14. Tafinlar and Mekinist 2.5 Clinical Overview Rationale for changes to US Product Information – additional long-term efficacy in subjects with anaplastic thyroid cancer (ATC). Novartis. 17-Mar-2021.
15. Tafinlar and Mekinist. 2.5 Clinical Overview in rare BRAF V600E mutation-positive solid tumors. Novartis. 08-Mar-2022.
16. Tafinlar and Mekinist. 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy in rare BRAF V600E mutation-positive solid tumors. Novartis. 24-Feb-2022.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Leia a bula de dabrafenibe para informações específicas sobre as Características Farmacológicas.

Grupo farmacoterapêutico

Inibidores da proteína quinase ativada por mitogênio (MEK), código ATC [*Anatomical Therapeutic Chemical* (Anatômico Terapêutico Químico)]: L01EE01

Mecanismo de ação

O Mekinist® é um inibidor reversível, altamente seletivo, alostérico da ativação da quinase regulada por sinal extracelular mitógeno-ativado 1 (MEK1) e inibidor da atividade da quinase 2 (MEK 2). Proteínas MEK são componentes críticos da via de sinalização da quinase relacionada ao sinal extracelular (ERK). No melanoma e em outros cânceres, esta via é frequentemente ativada por formas mutadas de BRAF a qual ativa MEK e estimula o crescimento de células tumorais. O Mekinist® inibe a atividade da quinase MEK, suprime o crescimento das linhagens de célula do melanoma com mutação BRAF V600 e das linhas celulares do câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP) e CAT com mutação BRAF V600E *in vivo* e demonstra efeitos antitumorais em modelos de xenoinxertos de melanoma com mutação BRAF V600.

Mekinist® em combinação com dabrafenibe

O dabrafenibe é um inibidor potente, seletivo, inibidor ATP-competitivo de BRAF (selvagem e com mutação

V600) e quinases CRAF do tipo selvagem. As mutações oncogênicas em BRAF resultam em ativação constitutiva da via RAS/RAF/MEK/ERK e na estimulação do crescimento de células tumorais. Em função do tratamento concomitante com Mekinist® e dabrafenibe resulta na inibição concomitante das duas quinases nesta via, BRAF e MEK, a combinação proporciona supressão superior da via em relação aos agentes sozinhos. A combinação de Mekinist® com dabrafenibe é sinérgica/aditiva nas linhagens de células do melanoma com mutação BRAF V600 positivo e CPCNP e CAT com mutação V600E *in vitro* e retarda o surgimento de resistência *in vivo* em xenoinxertos de melanoma com mutação BRAF V600 positivo.

Propriedades farmacodinâmicas

O Mekinist® suprimiu os níveis de ERK fosforilada em linhagens de células tumorais de melanoma com mutação em BRAF e linhas de células tumorais de CPCNP e em modelos de xenoinxerto de melanoma.

Em indivíduos com melanoma com mutação em BRAF e NRAS, a administração de Mekinist® resultou em alterações dependentes da dose nos biomarcadores tumorais, incluindo inibição de ERK fosforilada, inibição de Ki67 (um marcador de proliferação celular) e aumentos da p27 (um marcador de apoptose). As concentrações médias de Mekinist® observadas após administração de doses repetidas de 2 mg uma vez ao dia excedem a concentração alvo pré-clínica durante o intervalo de administração de 24 horas proporcionando, assim, inibição sustentada da via MEK.

Eletrofisiologia cardíaca

Baseado em resultados de um estudo QT dedicado, Mekinist® não prolonga o intervalo QT a nenhuma extensão clinicamente relevante.

Propriedades farmacocinéticas

- Absorção

O Mekinist® é absorvido por via oral com tempo mediano para atingir pico de concentrações de 1,5 horas pós-dose. A biodisponibilidade absoluta média de uma única dose de comprimido de 2 mg é de 72% em relação a uma microdose por via intravenosa (IV). O aumento na exposição ($C_{\text{máx}}$ e AUC [área sob a curva]) foi proporcional à dose após a administração repetida. Após a administração de 2 mg diários, a média geométrica $C_{\text{máx}}$, $AUC_{(0-7)}$ e a concentração pré-dose foram de 22,2 ng/ml, 370 ng*h/ml e 12,1 ng/ml, respectivamente, com razão nível máximo: mínimo baixa (1,8). A variabilidade entre participantes foi baixa (<28%). A administração de uma dose única de Mekinist® com uma refeição de alto teor lipídico e alto teor calórico resultou em diminuição de 70% e 10% na $C_{\text{máx}}$ e AUC, respectivamente, em comparação com o estado de jejum (veja posologia e administração).

- Distribuição

A ligação de Mekinist® às proteínas plasmáticas humanas é de 97,4%. O Mekinist® tem um volume de distribuição de 1060 L, determinado após a administração de uma microdose de 5 µg IV.

- Biotransformação/metabolismo

Estudos *in vitro* e *in vivo* demonstraram que o Mekinist® é metabolizado predominantemente através de desacetilação isolada ou em combinação ou com mono-oxigenação. O metabólito desacetilado foi adicionalmente metabolizado por glicuronidação. A desacetilação é mediada por esterases carboxílicas 1b, 1c e 2, e também pode ser mediada por outras enzimas hidrolíticas.

- Eliminação

O Mekinist® se acumula com administração diária repetida com razão média de acumulação de 6,0 após uma dose de 2 mg uma vez ao dia. A meia-vida terminal média é de 127 horas (5,3 dias) após a administração de uma dose única. O nível do estado estacionário foi alcançado ao dia 15. A depuração plasmática IV de Mekinist® é de 3,21 L/h.

A recuperação total da dose é baixa após um período de coleta de 10 dias (<50%) após administração de uma dose oral única de Mekinist® radiomarcado como solução, em função da meia-vida longa. O material relacionado ao medicamento foi excretado predominantemente nas fezes ($\geq 81\%$ da radioatividade recuperada) e em uma pequena parcela na urina (<19%). Menos do que 0,1% da dose excretada foi recuperada como progenitor na urina.

Farmacocinética da combinação

A coadministração de doses repetidas de 2 mg de Mekinist® uma vez ao dia e 150 mg de dabrafenibe duas vezes ao dia resultou em um aumento de 16% na $C_{\text{máx}}$ do dabrafenibe e em um aumento de 23% na área sobre

a curva do dabrafenibe. Estimou-se uma pequena diminuição na biodisponibilidade do Mekinist[®], correspondente a uma diminuição na área sobre a curva de 12%, quando o Mekinist[®] é administrado em combinação com dabrafenibe usando uma análise farmacocinética populacional. As mudanças na C_{máx} e área sob a curva de dabrafenibe ou Mekinist[®] não são consideradas clinicamente relevantes.

Populações especiais

Comprometimento hepático

As análises farmacocinéticas populacionais e os dados de um estudo de farmacologia clínica em pacientes com função hepática normal ou com bilirrubina leve, moderada ou grave e/ou elevações de AST (com base na classificação do Instituto Nacional do Câncer dos EUA) indicam que a função hepática não afeta significativamente a depuração oral do Mekinist[®].

Comprometimento renal

É improvável que o comprometimento renal exerça efeito clinicamente relevante na farmacocinética do Mekinist[®] em função da baixa excreção renal do Mekinist[®]. A farmacocinética do Mekinist[®] foi caracterizada em 223 pacientes incluídos em estudos clínicos com Mekinist[®] que apresentavam comprometimento renal leve e 35 pacientes com comprometimento renal moderado usando uma análise farmacocinética da população. O comprometimento renal leve e moderado não exerceu nenhum efeito na exposição ao Mekinist[®] (< 6% em cada grupo). Não há dados disponíveis em pacientes com comprometimento renal grave (veja posologia e administração).

Pacientes geriátricos (65 anos ou mais)

Com base na análise farmacocinética da população, a idade não exerceu efeito clínico relevante na farmacocinética do Mekinist[®].

População pediátrica (abaixo de 18 anos)

A farmacocinética do Mekinist[®] foi avaliada em 95 pacientes pediátricos após dose única ou repetida ajustada ao peso. As exposições farmacocinéticas de Mekinist[®] na dose recomendada ajustada ao peso em pacientes pediátricos estavam dentro da faixa observada em adultos.

Gênero/Peso

Baseado na análise farmacocinética da população adulta, foi demonstrado que gênero e peso influenciam na absorção oral de Mekinist[®]. Apesar de indivíduos do sexo feminino menores serem predispostos a uma maior exposição do que os indivíduos do sexo masculino mais pesados, essas diferenças são improváveis de serem clinicamente relevante e nenhum ajuste de dose é justificado.

Raça/Etnicidade

Existem dados insuficientes para avaliar o potencial efeito da raça na farmacocinética de Mekinist[®].

Dados de segurança pré-clínicos

Carcinogênese/mutagênese

Não foram realizados estudos de carcinogenicidade com o Mekinist[®]. O Mekinist[®] não foi genotóxico em estudos para avaliar mutações reversas em bactérias, aberrações cromossômicas em células de mamíferos e micronúcleos na medula óssea de ratos.

Toxicidade reprodutiva

Desenvolvimento embrionário e fertilidade

O Mekinist[®] pode comprometer a fertilidade em humanos. Em estudos de doses repetidas em ratas adultas e jovens com Mekinist[®], foram observadas alterações na maturação folicular, consistindo em aumentos nos folículos císticos e diminuições nos corpos lúteos císticos a $\geq 0,016$ mg/kg/dia (aproximadamente 0,3 vezes a exposição clínica humana com base na área sobre a curva).

Além disso, em ratas jovens que receberam Mekinist[®], foram observadas diminuições nos pesos dos ovários, discretos atrasos nos marcos de maturação sexual das fêmeas (abertura vaginal e aumento da incidência de brotos finais terminais proeminentes na glândula mamária) e discreta hipertrofia do epitélio superficial do útero. Todos esses efeitos foram reversíveis após um período sem tratamento e atribuíveis à farmacologia. No entanto, em estudos de toxicidade de ratos e cães de até 13 semanas de duração, não foram observados efeitos do tratamento nos tecidos reprodutivos de machos.

Estudos em animais jovens

Em um estudo de toxicidade em ratos jovens, as principais toxicidades foram no crescimento (peso corpóreo e comprimento de ossos longos), achados adversos microscópicos incluíram mudanças no osso, mineralização e/ou degeneração em vários órgãos, primariamente no estômago em todas as doses. Achados adversos em doses mais altas incluídas no olho, rim, artéria aorta e/ou cavidade/seio nasal, coração, fígado e na pele, e pesos cardíacos maiores e o atraso em um ponto de referência físico da maturidade sexual em fêmeas (abertura da vagina).

A maioria dos achados são reversíveis com exceção do osso, fósforo sérico e mineralização de tecido mole o qual progrediu/piorou durante o período sem medicamento. Também, basofilia tubular renal e pesos cardíacos maiores foram presentes ainda no final do período de recuperação.

Com exceção da distrofia/mineralização da córnea e aumento do peso cardíaco, efeitos similares foram observados em animais adultos que receberam Mekinist®. No menor nível de dose da combinação avaliado, a exposição sistêmica é aproximadamente 0,3 vezes a exposição humana na dose clínica de 2mg/dia baseada na área sob a curva.

Gravidez

Em estudos de toxicidade reprodutiva em ratas, foi observada toxicidade materna e no desenvolvimento (diminuição dos pesos fetais) a $\geq 0,031$ mg/kg/dia (aproximadamente 0,3 vezes a exposição clínica humana com base na área sobre a curva). Em coelhas prenhas, foram observados aumentos nos abortos e toxicidade materna e no desenvolvimento (diminuição do peso corporal fetal e aumento da incidência de defeitos de ossificação) a $\geq 0,039$ mg/kg/dia (aproximadamente 0,1 vez a exposição clínica humana com base na área sobre a curva).

Segurança farmacológica e toxicidade de doses repetidas

Em estudos de doses repetidas em ratos, foram observadas necrose hepatocelular e elevações de transaminase após 8 semanas a $\geq 0,062$ mg/kg/dia (aproximadamente 0,8 vezes a exposição clínica humana com base na área sobre a curva).

Em camundongos, foi observada diminuição da frequência cardíaca, do peso do coração e da função ventricular esquerda, sem histopatologia cardíaca, após 3 semanas a $\geq 0,25$ mg/kg/dia de Mekinist® (aproximadamente 3 vezes a exposição clínica humana com base na área sobre a curva) por até 3 semanas. Em ratos adultos, foi observada mineralização e necrose do miocárdio associadas a aumento do fósforo sérico com doses ≥ 1 mg/kg/dia (aproximadamente 12 vezes a exposição clínica humana com base na área sobre a curva). Em ratos jovens, foi observado aumento do peso cardíaco sem histopatologia a 0,35 mg/kg/dia (aproximadamente 2 vezes a exposição clínica de humanos adultos com base na área sobre a curva).

O Mekinist® foi fototóxico em um ensaio *in vitro* de captação de vermelho neutro 3T3 (*Neutral Red Uptake*, NRU) em fibroblastos de camundongos em concentrações significativamente maiores do que as exposições clínicas (CI50 [concentração inibitória de 50%] a 2,92 micrograma/ml, ≥ 130 vezes a exposição clínica com base na $C_{\text{máx}}$), indicando haver risco reduzido de fototoxicidade para pacientes que usam Mekinist®.

Terapia em combinação

Os cães que receberam Mekinist® e dabrafenibe em combinação por 4 semanas demonstraram toxicidades semelhantes às observadas em estudos de monoterapia comparáveis. Consulte a bula para informações de prescrição completas do dabrafenibe.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade ao princípio ativo ou a qualquer excipiente.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Quando trametinibe é administrado em associação com dabrafenibe, a bula de dabrafenibe deve ser consultada antes de iniciar o tratamento. Para mais informações sobre advertências e precauções associadas ao tratamento com dabrafenibe, consultar a bula do dabrafenibe.

Redução da FEVE/disfunção do ventrículo esquerdo: foi relatado que o Mekinist® reduz a FEVE [fração de ejeção do ventrículo esquerdo] (veja reações adversas). Em estudos clínicos, o tempo mediano até o início da primeira ocorrência de disfunção ventricular esquerda, insuficiência cardíaca e diminuição da FEVE em pacientes tratados com Mekinist® em combinação com dabrafenibe foi entre dois e cinco meses. O Mekinist® deve ser usado com cautela em pacientes com condições que possam prejudicar a função ventricular esquerda. A FEVE deve ser avaliada em todos os pacientes antes do início do tratamento com Mekinist® com uma recomendação de acompanhamento periódico oito semanas após o início da terapia, conforme clinicamente

adequado. A FEVE deve continuar a ser avaliada durante o tratamento com Mekinist® conforme clinicamente adequado (veja posologia e administração).

Hemorragia: eventos hemorrágicos, incluindo eventos hemorrágicos importantes, ocorreram em pacientes recebendo Mekinist® em combinação com dabrafenibe (veja reações adversas). Dos 559 pacientes com melanoma irressuscável ou metastático tratados com Mekinist® em combinação com dabrafenibe, houve seis casos fatais de hemorragia intracraniana (1%). Três casos eram do estudo MEK115306 (COMBI-d) e três casos eram do estudo MEK116513 (COMBI-v). Não ocorreram eventos hemorrágicos fatais no estudo de fase III no tratamento adjuvante do melanoma. Dois dos 93 pacientes (2%) que receberam Mekinist® em combinação com dabrafenibe em um estudo de fase II em pacientes com CPCNP tiveram eventos hemorrágicos intracranianos fatais. O risco de hemorragia pode estar aumentado com a utilização concomitante de terapia anticoagulante ou antiplaquetária. Se os pacientes desenvolverem sintomas de hemorragia, eles devem procurar ajuda médica imediatamente.

Comprometimento visual: distúrbios associados a disfunções visuais, incluindo coriorretinopatia ou descolamento do epitélio pigmentado da retina (DEPR) e oclusão da veia retiniana (OVR) foram observados com o Mekinist®. Foram relatados sintomas como visão embaçada, diminuição da acuidade e outros fenômenos visuais nos estudos clínicos com Mekinist® (veja reações adversas). O Mekinist® não é recomendado em pacientes com histórico de OVR.

Deve-se realizar uma avaliação oftalmológica minuciosa na visita inicial e durante o tratamento com Mekinist®, se clinicamente justificado. Se os pacientes relatarem distúrbios visuais a qualquer momento durante a terapia com Mekinist®, deve-se realizar uma avaliação oftalmológica adicional. Se for observada uma anormalidade retiniana, deve-se interromper o tratamento com Mekinist® imediatamente e considerar o encaminhamento a um especialista em retina. Se for diagnosticado DEPR, seguir o cronograma de modificação da dose (intolerável) descrito na tabela 13 (veja posologia e administração). Em pacientes que apresentarem OVR, o tratamento com Mekinist® devem ser descontinuado permanentemente.

Toxicidade na pele

Erupção cutânea: em estudos clínicos com Mekinist®, foi observada erupção cutânea em cerca de 20 - 30% na combinação com dabrafenibe (veja reações adversas). A maioria dos casos foi de grau 1 ou 2 e não exigiu interrupção ou redução da dose.

Reações adversas cutâneas severas

Foram relatados casos de reações adversas cutâneas severas, incluindo síndrome de Stevens-Johnson e reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos, que podem ser de ameaça à vida ou fatais, durante o tratamento com Mekinist® em combinação com dabrafenibe. Antes de iniciar o tratamento, os pacientes devem ser aconselhados sobre os sinais e sintomas e monitorados cuidadosamente para as reações cutâneas. Se sinais e sintomas sugestivos de reações adversas cutâneas severas aparecerem, Mekinist® e dabrafenibe devem ser descontinuados.

Tromboembolismo venoso (TEV)

Tromboembolismo venoso (TEV), incluindo trombose venosa profunda (TVP)/embolia pulmonar (EP) podem ocorrer quando o Mekinist® é usado em combinação com o dabrafenibe. Se os pacientes desenvolverem sintomas de TEV, eles deverão procurar atendimento médico imediatamente. (vide reações adversas)

Pirexia: a pirexia foi relatada em estudos clínicos com Mekinist®. A incidência e a gravidade da pirexia aumentam quando o Mekinist® é usado em combinação com dabrafenibe (veja reações adversas). Em pacientes com melanoma irressuscável ou metastático que receberam a dose combinada de 150 mg de dabrafenibe duas vezes ao dia e 2 mg de Mekinist® uma vez ao dia e desenvolveram pirexia, aproximadamente metade das primeiras ocorrências de pirexia ocorreu no primeiro mês de terapia. Cerca de um terço dos pacientes recebendo terapia de combinação que apresentaram pirexia teve 3 ou mais eventos. A pirexia pode vir acompanhada por calafrios, desidratação e hipotensão graves que, em alguns casos, podem resultar em insuficiência renal aguda. Monitorar a creatinina sérica e outras evidências de função renal durante e após eventos graves de pirexia.

Foram observados eventos febris sérios não infecciosos. Esses eventos responderam bem à interrupção e/ou redução da dose e cuidados de apoio em estudos clínicos.

Uma comparação de estudo cruzado em 1.810 pacientes tratados com terapia combinada demonstrou uma redução na incidência de pirexia de alto grau e outras reações adversas relacionadas à pirexia quando Mekinist® e dabrafenibe foram interrompidos, em comparação com quando apenas dabrafenibe foi interrompido.

Portanto, a interrupção de Mekinist® e dabrafenibe é recomendada se a temperatura do paciente for $\geq 38^{\circ}\text{C}$, em caso de recorrência, a terapia também pode ser interrompida ao primeiro sintoma de pirexia (vide seção 8. Posologia e Modo de usar).

Colite e perfuração gastrointestinal: colite e perfuração gastrointestinal, incluindo desfecho fatal foram reportadas em pacientes usando Mekinist® em combinação com dabrafenibe (veja reações adversas). Tratamento com Mekinist® em combinação com dabrafenibe deve ser realizado com cautela em pacientes com fatores de risco para perfuração gastrointestinal, incluindo histórico de diverticulite, metástase para o trato gastrointestinal e uso concomitante de medicamentos com um risco reconhecido de perfuração gastrointestinal. Se os pacientes desenvolverem sintomas de colite e perfuração gastrointestinal, eles devem procurar ajuda médica imediatamente.

Linfocitose hemofagocítica (LHH)

Na experiência pós-comercialização, LHH foi observado com Mekinist® em combinação com Tafinlar®. Em caso de suspeita de LHH, o tratamento deve ser interrompido. Se a LHH for confirmada, o tratamento deve ser interrompido e deve ser iniciado o manejo apropriado da LHH.

Novas neoplasias: Podem ocorrer novas neoplasias, cutâneas e não-cutâneas, quando trametinibe é utilizado em associação com dabrafenibe.

Carcinoma de células escamosas (SCC): Foram notificados casos de SCC (incluindo ceratoacantoma) em pacientes tratados com trametinibe em associação com dabrafenibe. Casos de SCC podem ser resolvidos com excisão e não requerem alteração do tratamento. Consultar a bula do dabrafenibe.

Melanoma primário novo: Foi notificado melanoma primário novo em pacientes recebendo trametinibe em associação com dabrafenibe. Casos de novo melanoma primário podem ser resolvidos através de excisão e não requerem alteração do tratamento. Consultar a bula do dabrafenibe.

Rabdomiólise: Foi notificada rabdomiólise em pacientes tomando trametinibe em monoterapia ou em associação com dabrafenibe. Em alguns casos os pacientes conseguiram continuar o trametinibe. Em casos mais graves foi necessária hospitalização, interrupção ou descontinuação permanente de trametinibe ou da associação de trametinibe e dabrafenibe. Os sinais ou sintomas de rabdomiólise devem implicar uma avaliação clínica apropriada e tratamento conforme indicado.

Neoplasias ou malignidades não cutâneas: Com base no seu mecanismo de ação, dabrafenibe pode aumentar o risco de neoplasias não cutâneas na presença de mutações RAS. Quando trametinibe é utilizado em associação com dabrafenibe consultar a bula do dabrafenibe. Não é necessária alteração da dose de trametinibe em neoplasias positivas para a mutação RAS quando tomado em associação com dabrafenibe.

Hipertensão: Foram notificados aumentos na pressão arterial em associação com trametinibe em monoterapia ou em associação com dabrafenibe em pacientes com ou sem hipertensão préexistente. A pressão arterial deve ser medida na linha de base e monitorizada durante o tratamento com trametinibe, com controle de hipertensão através de terapêutica padrão conforme apropriado.

Doença pulmonar intersticial (DPI) / Pneumonite: Em um estudo clínico de Fase III, 2,4% (5/211) dos pacientes tratados com trametinibe em monoterapia desenvolveram DPI ou pneumonite; todos os cinco pacientes necessitaram de hospitalização. O tempo mediano para a primeira manifestação da DPI ou pneumonite foi de 160 dias (intervalo: 60 a 172 dias). Nos estudos MEK115306 e MEK116513, <1% (2/209) e 1% (4/350), respectivamente, de pacientes tratados com trametinibe em combinação com dabrafenibe desenvolveram pneumonite ou DPI.

O trametinibe deve ser suspenso em pacientes com suspeita de DPI ou pneumonite, incluindo pacientes que apresentem sintomas pulmonares novos ou progressivos e sinais incluindo tosse, dispnéia, hipoxia, derrame pleural ou infiltrados, dependente de exames complementares de diagnóstico clínicos. O trametinibe deve ser permanentemente descontinuado em pacientes diagnosticados com DPI ou pneumonite relacionadas com o tratamento. Se o trametinibe estiver sendo utilizado em associação com dabrafenibe, a terapêutica com dabrafenibe pode ser continuada na mesma dose.

Hiperglicemia: No estudo COMBI-d, 27% dos pacientes com histórico de diabetes que receberam Mekinist® e dabrafenibe necessitaram de terapia hipoglicêmica mais intensa. Hiperglicemia de Grau 3 e Grau 4 com base em valores laboratoriais ocorreu em 5% e 0,5% dos pacientes que receberam Mekinist® e dabrafenibe, respectivamente.

Deve-se monitorar os níveis de glicose sérica no início do tratamento e conforme recomendado clinicamente quando o trametinibe é administrado com dabrafenibe em pacientes com diabetes pré-existente ou hiperglicemia.

Insuficiência renal: Em estudos clínicos foi identificada insuficiência renal em pacientes tratados com trametinibe em associação com dabrafenibe. Consultar a bula do dabrafenibe.

Eventos hepáticos: Foram notificados eventos adversos hepáticos em ensaios clínicos com trametinibe em monoterapia e em associação com dabrafenibe. Recomenda-se a monitorização da função hepática em pacientes que recebem tratamento com trametinibe em monoterapia ou em associação com dabrafenibe a cada quatro semanas durante 6 meses após o início do tratamento com trametinibe. A monitorização hepática pode ser continuada daí em diante conforme clinicamente indicado.

Comprometimento hepático: Uma vez que as excreções hepáticas e biliares são as principais vias de eliminação do trametinibe, a administração de trametinibe deve ser efetuada com precaução em pacientes com comprometimento hepático moderado a grave.

Pancreatite: Foi notificada pancreatite com dabrafenibe em associação com trametinibe. Consultar a bula do dabrafenibe.

Populações especiais

População pediátrica (abaixo de 18 anos)

A segurança e eficácia de Mekinist® em pacientes pediátricos <6 anos de idade não foram estabelecidas. Mekinist® não é recomendado nesta faixa etária.

População geriátrica (65 anos de idade ou mais)

Não são necessários ajustes de dose em pacientes acima de 65 anos (ver propriedades farmacocinéticas).

Comprometimento renal

Não é necessário ajustar a dose em pacientes com comprometimento renal leve ou moderado. O comprometimento renal leve ou moderado não teve efeito significativo na farmacocinética populacional do Mekinist® (veja propriedades farmacocinéticas). Não há dados clínicos com Mekinist® em pacientes com comprometimento renal grave. Portanto, não é possível determinar a necessidade potencial de ajuste da dose inicial. O Mekinist® deve ser usado com cautela em pacientes com comprometimento renal grave.

Comprometimento hepático

Não há necessidade de ajuste de dose em pacientes com comprometimento hepático leve. Em uma análise farmacocinética da população, a depuração oral do Mekinist®, e, portanto, a exposição, não foram significativamente diferentes em pacientes com comprometimento hepático leve comparadas a pacientes com função hepática normal (veja propriedades farmacocinéticas).

Não há dados clínicos de pacientes com comprometimento hepático moderado ou grave. Portanto, não é possível determinar a necessidade potencial de ajuste da dose inicial. O Mekinist® deve ser usado com cautela em pacientes com comprometimento hepático moderado ou grave.

Gravidez, lactação, homens e mulheres com potencial reprodutivo

Gravidez

Resumo do risco

O Mekinist® pode causar danos ao feto quando administrado a uma mulher grávida. Não existem estudos adequados e bem controlados de Mekinist® em mulheres grávidas. Estudos reprodutivos em animais (ratos e coelhos) demonstraram que o Mekinist® induz toxicidade materna e de desenvolvimento. Em ratos diminuição do peso fetal e incidência aumentada de perda pós-implantação foram observada após exposição materna ao Mekinist® em concentrações de 0,3 e 1,8 vezes a exposição em humanos com a dose mais alta recomendada de 2 mg uma vez ao dia. Em coelhos, diminuição do peso fetal e incidência aumentada de variações na ossificação e a perda pós-implantação foram observadas após exposição materna ao Mekinist® em

concentrações de 0,09 e 0,3 vezes a exposição em humanos com a dose mais alta recomendada de 2 mg uma vez ao dia. Mulheres grávidas devem ser aconselhadas quanto ao potencial risco ao feto.

Dados animais

Em estudos de desenvolvimento embrionário, ratos e coelhos receberam doses orais de Mekinist® até 0,125 mg / kg/dia e 0,31 mg/ kg/dia, respectivamente, durante o período de organogênese. Em ratos a $\geq 0,031$ mg/kg /dia e 0,125 mg/kg/dia, as exposições sistêmicas maternas (ASC) foram 110 ng*h/mL e 684 ng*h/mL, respectivamente, correspondendo a aproximadamente 0,3 e 1,8 vezes a exposição em humanos com a dose mais alta recomendada de 2 mg uma vez ao dia. Nas doses $\geq 0,031$ mg/kg/dia, a toxicidade no desenvolvimento consistiu na diminuição do peso fetal. Com uma dose de 0,125 mg/kg /dia, houve toxicidade materna e aumento da perda pós-implantação. Em coelhos em $\geq 0,039$ mg/kg/dia e 0,15 mg/kg/dia, as exposições sistêmicas maternas (ASC) foram 31,9 ng*h/mL e 127 ng*h/mL, respectivamente, correspondendo a aproximadamente 0,09 e 0,3 vezes as exposições em humanos com a dose mais alta recomendada de 2 mg uma vez ao dia. Nas doses $\geq 0,039$ mg/kg/dia, a toxicidade no desenvolvimento consistiu na diminuição do peso corporal fetal e no aumento da incidência de variações na ossificação. Com doses de 0,15 mg/kg/dia houve aumento na perda pós-implantação, incluindo perda total da gravidez, em comparação com animais de controle.

Lactação

Resumo do risco

Não há dados sobre o efeito do Mekinist® em crianças em amamentação, ou o efeito do Mekinist® na produção de leite. Como muitos medicamentos são transferidos para o leite materno humano e devido ao potencial de reações adversas em lactentes do Mekinist®, uma mulher que está amamentando deve ser aconselhada sobre os riscos potenciais para a criança. Os benefícios para o desenvolvimento e a saúde da amamentação devem ser considerados juntamente com a necessidade clínica da mãe para o Mekinist® e quaisquer efeitos adversos potenciais na criança amamentada do Mekinist® ou da condição materna.

Potencial reprodutivo de indivíduos do sexo feminino e masculino

Contraceção

Mulheres

Os indivíduos do sexo feminino com potencial reprodutivo devem ser aconselhados de que estudos em animais foram realizados mostrando que o Mekinist® é prejudicial ao desenvolvimento do feto. Aos indivíduos do sexo feminino com potencial reprodutivo sexualmente ativo é recomendado o uso de métodos eficazes de contraceção (métodos que resultam em taxas de gravidez inferiores a 1%) ao usar o Mekinist® durante o tratamento e por pelo menos 16 semanas após a descontinuação do tratamento com o Mekinist®.

Indivíduos do sexo feminino com potencial reprodutivo que estiverem recebendo Mekinist® em combinação com dabrafenibe devem ser avisadas de que o dabrafenibe pode diminuir a eficácia de contraceptivos hormonais orais ou qualquer outro sistêmico, e que deve ser usado um método alternativo de contraceção eficaz.

Homens

Pacientes do sexo masculino (incluindo aqueles que fizeram vasectomia) com parceiras sexuais que estão grávidas, possivelmente grávidas ou que possam engravidar devem usar preservativos durante a relação sexual enquanto estiverem recebendo Mekinist® em combinação com dabrafenibe e por pelo menos 16 semanas após a descontinuação do tratamento com Mekinist®.

Infertilidade

Não há informações sobre o efeito do Mekinist® na fertilidade humana. Em animais, não foram realizados estudos de fertilidade, mas foram observados efeitos adversos nos órgãos reprodutores femininos (veja informações pré-clínicas). O Mekinist® pode comprometer a fertilidade em humanos.

Mekinist® pertence à categoria D de risco na gestação.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e/ou operar máquinas

Não houve estudos para investigar o efeito do Mekinist[®] no desempenho ao dirigir ou na capacidade de operar máquinas. Um efeito negativo em tais atividades não seria previsto pela farmacologia do Mekinist[®]. Deve-se ter em mente o estado clínico do paciente e o perfil de eventos adversos do Mekinist[®] ao considerar a capacidade do paciente realizar tarefas que requeiram habilidades de discernimento, motoras e cognitivas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Leia a bula de dabrafenibe para informações específicas sobre as Interações Medicamentosas.

Uma vez que o Mekinist[®] é metabolizado predominantemente por desacetilação mediada por enzimas hidrolíticas (p. ex., carboxilesterases), é improvável que sua farmacocinética seja afetada por outros agentes por meio de interações metabólicas. A exposição a doses repetidas de Mekinist[®] não foi afetada pela coadministração com um indutor do citocromo CYP3A4.

Efeitos do Mekinist[®] em enzimas metabolizantes e transportadores de fármacos: dados *in vitro* e *in vivo* sugerem que é improvável que o Mekinist[®] afete a farmacocinética de outros fármacos. Com base em estudos *in vitro*, o dimetilsulfóxido de trametinibe não é um inibidor do CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2D6 e CYP3A4. Foi verificado que o Mekinist[®] é um inibidor *in vitro* do CYP2C8, CYP2C9 e CYP2C19, um indutor do CYP3A4 e um inibidor dos transportadores OAT1, OAT3, OCT2, MATE1, OATP1B1, OATP1B3, Pgp e BCRP [*Breast Cancer Resistance Protein* (proteína de resistência do câncer de mama)]. No entanto, com base na dose e exposição clínica sistêmica reduzidas em relação à potência de inibição ou indução *in vitro*, o Mekinist[®] não é considerado um inibidor ou indutor *in vivo* dessas enzimas ou transportadores. A administração da dose repetida de 2 mg de Mekinist[®] uma vez ao dia não teve efeito sobre a $C_{\text{máx}}$ e área sobre a curva de dose única de dabrafenibe, um substrato de CYP2C8/CYP3A4.

Efeitos de outros fármacos sobre o Mekinist[®]: Dados *in vivo* e *in vitro* sugerem que a farmacocinética do Mekinist[®] provavelmente não é afetada por outros fármacos. O Mekinist[®] é desacetilado por carboxilesterases e possivelmente por outras enzimas hidrolíticas. Existe uma pequena evidência de ensaios clínicos para interação medicamentosa mediada por carboxilesterases. Enzimas CYP desempenham um papel menor na eliminação do Mekinist[®] e o componente não é um substrato dos seguintes transportadores: proteína de resistência do câncer de mama (BCRP), polipeptídeo de transporte de ânion orgânico (OATP) 1B1, OATP1B3, OATP2B1, transportador de cátion orgânico (OCT) 1, proteína associada à resistência multi-medicamentosa (MRP) 2, e proteína de extrusão de toxina e multimedicação (MATE) 1. O Mekinist[®] é um substrato *in vitro* do transportador de efluxo de glicoproteína-P (Pgp), mas provavelmente não é afetado de maneira significativa pela inibição desse transportador, considerando sua alta permeabilidade passiva e alta biodisponibilidade.

A coadministração de doses repetidas de dabrafenibe 150 mg duas vezes ao dia e Mekinist[®] 2 mg uma vez ao dia não resultou em alterações clinicamente significativas na $C_{\text{máx}}$ e área sobre a curva do dabrafenibe ou Mekinist[®] (veja características farmacológicas). Veja as informações de prescrição do dabrafenibe para diretrizes sobre interações medicamentosas na monoterapia com dabrafenibe.

Interação com alimentos

O Mekinist[®] deve ser administrado sem alimentos pelo menos 1 hora antes ou 2 horas após uma refeição.

Veja as informações de prescrição do dabrafenibe para diretrizes sobre interações com alimentos na monoterapia com dabrafenibe.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar sob refrigeração de 2 °C a 8 °C. Não congelar. Proteger contra umidade e luz. Conservar o produto em seu frasco original. Manter o frasco hermeticamente fechado. Não remover o dessecante.

Prazo de validade: 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características do medicamento

Mekinist[®] 0,5 mg - comprimidos revestidos amarelos, ovais modificados, biconvexos, com “GS” gravado em uma face e “TFC” na face oposta.

Mekinist[®] 2 mg - comprimidos revestidos rosas, redondos, biconvexos, com “GS” gravado em uma face e “HMJ” na face oposta.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TUDO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

O tratamento com Mekinist® deve ser iniciado por um médico com experiência no uso de terapias oncológicas.

Mekinist® em combinação com dabrafenibe não deve ser usado em pacientes com câncer colorretal (veja características farmacológicas).

É necessária a confirmação do status da mutação BRAF V600 (por exemplo, V600E e V600K) usando um teste molecular aprovado/validado para a seleção de pacientes adequados para o tratamento com Mekinist® em combinação com dabrafenibe (veja resultados de eficácia).

Considerando que o Mekinist® é usado em combinação com dabrafenibe, consulte a bula para informações de prescrição completas do dabrafenibe, posologia e modo de usar, para instruções de dosagem.

Posologia

População-alvo geral

Pacientes adultos

A dose recomendada de Mekinist® em pacientes adultos (monoterapia ou em combinação com dabrafenibe) é de 2 mg administrados por via oral uma vez ao dia, independente do peso corporal.

As reduções recomendadas do nível da dose de Mekinist® em pacientes adultos são fornecidas na Tabela 10.

Tabela 10 - Reduções recomendadas do nível da dose para Mekinist® em pacientes adultos

Reduções do nível da dose	Dose inicial recomendada
Dose inicial	2 mg por via oral uma vez ao dia
Primeira redução da dose	1,5 mg por via oral uma vez ao dia
Segunda redução da dose	1 mg por via oral uma vez ao dia
Descontinuar permanentemente se não conseguir tolerar Mekinist® 1 mg por via oral uma vez ao dia.	

A dose recomendada de dabrafenibe, quando utilizado em associação com trametinibe, é 150 mg duas vezes por dia.

Pacientes pediátricos

A dose recomendada de Mekinist® em pacientes pediátricos, que pesam pelo menos 26 kg, é baseada no peso corporal (Tabela 11). A dose recomendada para pacientes com peso inferior à 26 kg não foi estabelecida.

Tabela 11 - Dose recomendada baseada no peso para Mekinist® em pacientes pediátricos

Peso corporal	Dose inicial recomendada
26 a 37 kg	1 mg por via oral uma vez ao dia
38 a 50 kg	1,5 mg por via oral uma vez ao dia
51 kg ou mais	2 mg por via oral uma vez ao dia

As reduções recomendadas do nível da dose de Mekinist® em pacientes pediátricos são fornecidas na Tabela 12.

Tabela 12 - Reduções recomendadas do nível da dose para Mekinist® em pacientes pediátricos

Reduções do nível da dose	Dose inicial recomendada		
	1 mg por via oral	1,5 mg por via oral	2 mg por via oral uma vez

	uma vez ao dia	uma vez ao dia	ao dia
Primeira redução da dose	0,5 mg por via oral uma vez ao dia	1 mg por via oral uma vez ao dia	1,5 mg por via oral uma vez ao dia
Segunda redução da dose	-	0,5 mg por via oral uma vez ao dia	1 mg por via oral uma vez ao dia
Descontinuar permanentemente se não conseguir tolerar um máximo de duas reduções de dose.			

Duração do tratamento

A duração recomendada do tratamento para pacientes com melanoma ou tumores sólidos irressecáveis ou metastáticos, CPCNP metastático ou câncer de tireoide anaplásico localmente avançado ou metastático é até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

No cenário de melanoma adjuvante, a duração do tratamento é limitada a um máximo de 1 ano.

Dose perdida

Se uma dose de Mekinist® for perdida, tome a dose somente se estiverem faltando mais de 12 horas até a próxima dose agendada. Se uma dose de dabrafenibe for omitida, quando trametinibe é dado em associação com dabrafenibe, a dose de dabrafenibe só deve ser tomada se faltarem mais de 6 horas até a próxima dose prevista.

Ajustes da dose

O controle de eventos adversos/reações adversas pode exigir interrupção do tratamento, redução da dose ou descontinuação do tratamento.

O esquema de modificação da dose recomendada é fornecido na Tabela 10. Quando um evento adverso individual está sob controle efetivo, re-escalonamento de dose após as mesmas etapas de doseamento como de-escalonamento, pode ser considerado. A dose de Mekinist® não deve exceder 2 mg uma vez ao dia.

Tabela 13 - Cronograma de modificação da dose de Mekinist® (excluindo pirexia)

Grau (CTC-AE)*	Modificações da dose
Grau 1 ou grau 2 (tolerável)	Continuar o tratamento e monitorar conforme clinicamente indicado.
Grau 2 (intolerável) ou grau 3	Interromper a terapia até que a toxicidade seja de grau 0 a 1 e reduzir um nível da dose ao retomar a terapia.
Grau 4	Descontinuar permanentemente ou interromper a terapia até retorno a grau 0 a 1 e reduzir um nível da dose ao retomar a terapia.

* Intensidade dos eventos adversos clínicos classificada pelos Critérios de terminologia comum de eventos adversos (*Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTC-AE*), v4.0

Controle da pirexia: A terapia deve ser interrompida (Mekinist® quando usado como monoterapia, e Mekinist® e dabrafenibe quando usados em combinação) se a temperatura do paciente for $\geq 38^{\circ}\text{C}$. Em caso de recorrência, a terapia também pode ser interrompida ao primeiro sintoma de pirexia. O tratamento com antipiréticos como ibuprofeno ou acetaminofeno / paracetamol deve ser iniciado. Os pacientes devem ser avaliados quanto a sinais e sintomas de infecção (vide seção 5. Advertências e Precauções).

Mekinist®, ou ambos (Mekinist® e dabrafenibe) quando usados em combinação, devem ser reiniciados se o paciente estiver:

- sem sintomas por pelo menos 24 horas no mesmo nível de dose;
- ou, reduzido em um nível de dose, se a pirexia for recorrente e/ou foi acompanhado por outros sintomas graves, incluindo desidratação, hipotensão ou insuficiência renal.

O uso de corticosteroides orais deve ser considerado nos casos em que os antipiréticos são insuficientes.

Se ocorrerem toxicidades relacionadas ao tratamento quando o Mekinist[®] for usado em combinação com dabrafenibe, então ambos os tratamentos devem ter sua dose simultaneamente reduzida, interrompida ou descontinuada, com as exceções abaixo.

Exceções em que as modificações da dose são necessárias somente para Mekinist[®]:

- redução da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE);
- oclusão da veia retiniana (OVR) e descolamento do epitélio pigmentado da retina (DEPR); e
- pneumonite e doença pulmonar intersticial (DPI).

Controle da redução da FEVE/disfunção do ventrículo esquerdo: O Mekinist[®] deve ser interrompido em pacientes que apresentarem diminuição assintomática e absoluta de >10% na FEVE comparada ao valor basal e fração de ejeção abaixo do limite inferior da normalidade (LLN) da instituição (veja advertências e precauções). Se o Mekinist[®] estiver sendo usado em combinação com dabrafenibe, a terapia com dabrafenibe poderá ser mantida na mesma dose. Se houver recuperação da FEVE, o tratamento com Mekinist[®] poderá ser reiniciado, mas reduzir a dose em um nível com monitoramento rigoroso. Descontinuar permanentemente o Mekinist[®] mediante disfunção cardíaca do ventrículo esquerdo de grau 3 ou 4 ou se não houver recuperação da redução da FEVE repetida.

Controle da oclusão da veia retiniana (OVR) e descolamento do epitélio pigmentado da retina (DEPR): se for diagnosticado DEPR, seguir o cronograma de modificação da dose (intolerável) descrito na tabela 10 acima para o Mekinist[®] e, continuar o dabrafenibe na mesma dose. Em pacientes que tiveram OVR, o tratamento com Mekinist[®] deve ser descontinuado permanentemente (veja advertências e precauções).

Controle da pneumonite e doença pulmonar intersticial (DPI): para eventos de pneumonite, seguir as diretrizes de modificação da dose na tabela 13 somente para o Mekinist[®]; não é necessário modificar o dabrafenibe.

Leia a bula de dabrafenibe para orientações sobre modificações de dose.

Controle da pirexia: quando o Mekinist[®] for usado em combinação com dabrafenibe, e a temperatura do paciente for $\geq 38,5$ °C, favor consultar a bula de dabrafenibe para orientações sobre modificações da dose de dabrafenibe (veja advertências e precauções).

Populações especiais

Pacientes pediátricos (abaixo de 18 anos)

Não foi estabelecida a segurança e a eficácia do Mekinist[®] em pacientes pediátricos menores de 6 anos de idade. Mekinist[®] não é recomendado neste grupo etário.

Pacientes geriátricos (65 anos de idade ou mais)

Não são necessários ajustes de dose em pacientes acima de 65 anos (veja propriedades farmacocinéticas).

Comprometimento renal

Não é necessário ajustar a dose em pacientes com comprometimento renal leve ou moderado. O comprometimento renal leve ou moderado não teve efeito significativo na farmacocinética populacional do Mekinist[®] (veja propriedades farmacocinéticas). Não há dados clínicos com Mekinist[®] em pacientes com comprometimento renal grave. Portanto, não é possível determinar a necessidade potencial de ajuste da dose inicial. O Mekinist[®] deve ser usado com cautela em pacientes com comprometimento renal grave.

Comprometimento hepático

Não há necessidade de ajuste de dose em pacientes com comprometimento hepático leve. Em uma análise farmacocinética da população, a depuração oral do Mekinist[®] e, portanto, a exposição, não foram significativamente diferentes em pacientes com comprometimento hepático leve, comparadas a pacientes com função hepática normal. Dados disponíveis em pacientes com comprometimento hepático moderado ou grave de um estudo de farmacologia clínica indica um impacto limitado na exposição ao Mekinist[®] (veja propriedades farmacocinéticas). O Mekinist[®] deve ser usado com cautela em pacientes com comprometimento hepático moderado ou grave.

Modo de uso

O Mekinist® deve ser administrado sem alimentos, pelo menos 1 hora antes ou 2 horas após uma refeição, com um copo cheio de água (veja características farmacológicas).

Quando o Mekinist® e dabrafenibe forem tomados em combinação, tome a dose diária única de Mekinist no mesmo horário todos os dias junto da dose matinal ou da dose noturna de dabrafenibe.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

A segurança da terapia de combinação de Mekinist® e dabrafenibe foi avaliada em 2 estudos randomizados de fase III em pacientes com melanoma metastático ou não ressecável com mutação do BRAF tratados com 2 mg de Mekinist® por via oral uma vez ao dia e 150 mg de dabrafenibe por via oral duas vezes ao dia (veja resultados de eficácia). As reações adversas mais comuns ($\geq 20\%$) para a terapia de combinação de Mekinist® e dabrafenibe incluem pirexia, fadiga, náusea, cefaleia, calafrios, diarreia, erupção cutânea, artralgia, hipertensão, vômitos, edema periférico e tosse.

A tabela 11 lista as reações adversas quando o Mekinist® foi usado em combinação com dabrafenibe no estudo de fase III randomizado duplo-cego MEK115306 (N = 209), e dados de segurança integrados do MEK115306 (N = 209) e do estudo de fase III randomizado em caráter aberto MEK 116513 (N = 350).

Foi utilizada a convenção a seguir para a classificação de frequência:

Muito comum: ≥ 1 em 10

Comum: ≥ 1 em 100 e < 1 em 10

Incomum ≥ 1 em 1.000 e < 1 em 100

Tabela 14 - Reações adversas do Mekinist® em combinação com o dabrafenibe do estudo de combinação de fase III randomizado duplo-cego MEK115306, e dados de segurança integrados de dois estudos de combinação de fase III randomizados, MEK115306 e MEK116513

Reações adversas	Categoria de frequência	
	MEK115306 (COMBI-d) N = 209	MEK115306 + MEK116513 Dados integrados -N = 559
Infecções e infestações		
Infecção do trato urinário	Muito comum	Comum
Nasofaringite	Muito comum	Muito comum
Celulite	Comum	Comum
Foliculite	Comum	Comum
Paroníquia	Comum	Comum
Erupção cutânea pustular	Comum	Comum
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo cistos e pólipos)		
Carcinoma escamocelular cutâneo (<i>Squamous cell carcinoma</i> , SCC), incluindo SCC da pele, SCC in situ (doença de Bowen) e ceratoacantoma	Comum	Comum
Papiloma, incluindo papiloma de pele	Comum	Comum
Ceratose seborreica	Comum	Comum
Acrocórdon (pólipos fibroepiteliais)	Comum	Incomum
Novo melanoma primário	Incomum	Incomum
Doenças sanguíneas e do sistema linfático		
Neutropenia	Muito comum	Comum
Anemia	Comum	Comum
Trombocitopenia	Comum	Comum
Leucopenia	Comum	Comum
Distúrbios do sistema imunológico		
Hipersensibilidade	Incomum	Incomum
Distúrbios metabólicos e nutricionais		
Diminuição do apetite	Muito comum	Muito comum
Desidratação	Comum	Comum
Hiperglicemia	Comum	Comum

Hiponatremia	Comum	Comum
Hipofosfatemia	Comum	Comum
Distúrbios do sistema nervoso		
Cefaleia	Muito comum	Muito comum
Tontura	Muito comum	Muito comum
Distúrbios oftalmológicos		
Visão turva	Comum	Comum
Comprometimento da visão	Comum	Comum
Coriorretinopatia	Incomum	Incomum
Uveíte	Incomum	Incomum
Deslocamento de retina	Incomum	Incomum
Edema periorbital	Incomum	Incomum
Distúrbios cardíacos		
Fração de ejeção reduzida	Comum	Comum
Bradicardia	Comum	Comum
Disfunção do ventrículo esquerdo	NR	Incomum
Insuficiência cardíaca	NR	Incomum
Distúrbios vasculares		
Hipertensão	Muito comum	Muito comum
Hemorragia ¹⁾	Muito comum	Muito comum
Hipotensão	Comum	Comum
Linfedema	Incomum	Comum
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino		
Tosse	Muito comum	Muito comum
Dispneia	Comum	Comum
Pneumonite	Incomum	Incomum
Doença pulmonar intersticial	NR	Incomum
Distúrbios gastrintestinais		
Dor abdominal	Muito comum	Muito comum
Constipação	Muito comum	Muito comum
Diarreia	Muito comum	Muito comum
Náusea	Muito comum	Muito comum
Vômitos	Muito comum	Muito comum
Boca seca	Comum	Comum
Estomatite	Comum	Comum
Pancreatite	Incomum	Incomum
Perfuração gastrointestinal	Não reportado	Incomum
Colite	Incomum	Incomum
Investigações		
Aumento da alanina aminotransferase	Muito comum	Muito comum
Aumento da aspartato aminotransferase	Muito comum	Muito comum
Aumento da fosfatase alcalina sérica	Comum	Comum
Aumento da gama-glutamilttransferase	Comum	Comum
Distúrbios dos tecidos cutâneo e subcutâneo		
Pele seca	Muito comum	Muito comum
Prurido	Muito comum	Muito comum
Erupção cutânea	Muito comum	Muito comum
Dermatite acneiforme	Muito comum	Comum
Eritema	Comum	Comum
Ceratose actínica	Comum	Comum
Sudorese noturna	Comum	Comum
Hiperqueratose	Comum	Comum

Alopecia	Comum	Comum
Síndrome da eritrodisestesia palmo-plantar	Comum	Comum
Lesão cutânea	Comum	Comum
Hiperidrose	Comum	Comum
Fissuras da pele	Comum	Comum
Paniculite	Comum	Comum
Fotossensibilidade ²⁾	Comum	Comum
Distúrbios músculo-esqueléticos e dos tecidos conjuntivos		
Artralgia	Muito comum	Muito comum
Mialgia	Muito comum	Muito comum
Dor nas extremidades	Muito comum	Muito comum
Espasmos musculares	Comum	Comum
Aumento de creatinofosfoquinase sérica	Comum	Comum
Rabdomiólise	NR	Incomum
Disfunções renais		
Insuficiência renal	Incomum	Comum
Nefrite	Incomum	Incomum
Insuficiência renal aguda	NR	Incomum
Distúrbios gerais e problemas no local de administração		
Fadiga	Muito comum	Muito comum
Edema periférico	Muito comum	Muito comum
Pirexia	Muito comum	Muito comum
Calafrios	Muito comum	Muito comum
Astenia	Muito comum	Muito comum
Inflamação da mucosa	Comum	Comum
Doença semelhante à influenza	Comum	Comum
Edema facial	Comum	Comum
¹⁾ A maioria dos eventos hemorrágicos foram leves. Eventos graves, definidos como sangramento sintomático em uma área ou órgão crítico, e hemorragias intracranianas fatais foram relatados. ²⁾ Casos de fotossensibilidade também foram observados na experiência pós-comercialização. Todos os casos relatados nos estudos clínicos COMBI-d e COMBI-v foram de Grau 1 e nenhuma modificação da dose foi necessária. NR: Não relatado		

Pacientes com melanoma metastático com metástases cerebrais

O perfil de segurança observado no estudo BRF117277/DRB436B2204 (COMBI-MB) em pacientes com melanoma metastático com metástases cerebrais é consistente com o perfil de segurança de Mekinist® em combinação com dabrafenibe em melanoma metastático ou irresssecável (veja resultados de eficácia).

Tratamento adjuvante de melanoma

Mekinist® em combinação com dabrafenibe

A segurança do Mekinist® em combinação com o dabrafenibe foi avaliada em um estudo de fase II, randomizado e duplo cego de Mekinist® em combinação com dabrafenibe versus dois placebos no tratamento adjuvante de melanoma positivo para mutação BRAF V600 de estágio III após ressecção cirúrgica (veja resultados de eficácia).

No braço de Mekinist® 2 mg uma vez ao dia e dabrafenibe 150 mg duas vezes ao dia, as reações adversas mais comuns (≥20%) foram pirexia, fadiga, náusea, cefaleia, erupção cutânea, calafrios, diarreia, vômito, artralgia e mialgia.

A Tabela 12 lista as reações adversas ao medicamento no estudo BRF115532 (COMBI-AD) ocorrendo a uma incidência ≥ 10% para todos os graus de reações adversas ou a uma incidência ≥2% para reações adversas de Grau 3 e 4 ou eventos adversos que são clinicamente significativos no braço de Mekinist® em combinação com dabrafenibe.

As reações adversas a medicamentos são listadas pela classe de órgãos do sistema MedDRA. Dentro de cada classe de órgãos do sistema, as reações adversas são classificadas por frequência, com as reações adversas mais frequentes em primeiro lugar. Além disso, a categoria de frequência correspondente para cada reação adversa é baseada na seguinte convenção (CIOMS III): muito comum ($\geq 1 / 10$); comum ($\geq 1 / 100$ a $< 1 / 10$); incomum ($\geq 1 / 1.000$ a $< 1 / 100$); raro ($\geq 1 / 10.000$ a $< 1 / 100$); muito raro ($< 1 / 10.000$).

Tabela 15 - Tratamento adjuvante de melanoma – Reações adversas para Mekinist® em combinação com dabrafenibe vs. placebo

Reação Adversa	Dimetilsulfóxido de trametinibe combinado com dabrafenibe N=435 %		Placebo N=432 %		Categoria de frequência (braço combinação, todos os graus)
	Todos os Graus %	Grau 3/4 %	Todos os Graus %	Grau 3/4 %	
Infecções e infestações					
Nasofaringite ¹⁾	12	<1	12	NR	Muito comum
Distúrbios do sistema sanguíneo linfático					
Neutropenia ²⁾	10	5	<1	NR	Muito comum
Doenças do metabolismo e nutricionais					
Diminuição do apetite	11	<1	6	NR	Muito comum
Doenças do sistema nervoso					
Dor de cabeça ³⁾	39	1	24	NR	Muito comum
Tontura ⁴⁾	11	<1	10	NR	Muito comum
Distúrbios oculares					
Uveíte	1	<1	<1	NR	Comum
Coriorretinopatia ⁵⁾	1	<1	<1	NR	Comum
Descolamento de retina ⁶⁾	1	<1	<1	NR	Comum
Distúrbios vasculares					
Hemorragia ⁷⁾	15	<1	4	<1	Muito comum
Hipertensão ⁸⁾	11	6	8	2	Muito comum
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais					
Tosse ⁹⁾	17	NR	8	NR	Muito comum
Distúrbios gastrointestinais					
Náusea	40	<1	20	NR	Muito comum
Diarréia	33	<1	15	<1	Muito comum
Vômito	28	<1	10	NR	Muito comum
Dor abdominal ¹⁰⁾	16	<1	11	<1	Muito comum

Reação Adversa	Dimetilsulfóxido de trametinibe combinado com dabrafenibe N=435 %		Placebo N=432 %		Categoria de frequência (braço combinação, todos os graus)
	Todos os Graus %	Grau 3/4 %	Todos os Graus %	Grau 3/4 %	
Prisão de ventre	12	NR	6	NR	Muito comum
Distúrbios do tecido cutâneo e subcutâneo					
Erupção cutânea ¹¹⁾	37	<1	16	<1	Muito comum
Pele seca ¹²⁾	14	NR	9	NR	Muito comum
Dermatite acneiforme	12	<1	2	NR	Muito comum
Eritemai ¹³⁾	12	NR	3	NR	Muito comum
Prurido ¹⁴⁾	11	<1	10	NR	Muito comum
Síndrome da eritrodiesestesia palmo-plantar	6	<1	1	<1	Comum
Distúrbios do tecido musculoesquelético e conjuntivo					
Artralgia	28	<1	14	NR	Muito comum
Mialgia ¹⁵⁾	20	<1	14	NR	Muito comum
Dor na extremidade	14	<1	9	NR	Muito comum
Espasmos musculares ¹⁶⁾	11	NR	4	NR	Muito comum
Rabdomiólise	<1	<1	NR	NR	Incomum
Distúrbios renais e urinários					
Insuficiência renal	<1	NR	NR	NR	Incomum
Distúrbios gerais e problemas no local de administração					
Febre ¹⁷⁾	63	5	11	<1	Muito comum
Fadiga ¹⁸⁾	59	5	37	<1	Muito comum
Calafrios	37	1	4	NR	Muito comum
Edema periférico ¹⁹⁾	16	<1	6	NR	Muito comum
Doença semelhante a uma gripe	15	<1	7	NR	Muito comum
Investigações					
Aumento da alanina aminotransferase ²⁰⁾	17	4	2	<1	Muito comum
Aumento da aspartato aminotransferase ²¹⁾	16	4	2	<1	Muito comum

Reação Adversa	Dimetilsulfóxido de trametinibe combinado com dabrafenibe N=435 %		Placebo N=432 %		Categoria de frequência (braço combinação, todos os graus)
	Todos os Graus %	Grau 3/4 %	Todos os Graus %	Grau 3/4 %	
Aumento da fosfatase alcalina sérica	7	<1	<1	<1	Comum
Diminuição da fração de ejeção	5	NR	2	<1	Comum

¹⁾ Nasofaringite também inclui faringite.
²⁾ Neutropenia também inclui neutropenia febril e casos de diminuição da contagem neutrofílica que atinge o critério de neutropenia..
³⁾ Dor de cabeça também inclui dor de cabeça tensional.
⁴⁾ Tontura também inclui vertigem.
⁵⁾ Corioretinopatia também inclui distúrbio corioretiniano.
⁶⁾ Descolamento de retina também inclui descolamento do epitélio do pigmentar da retina macular e descolamento do epitélio do pigmentar da retina.
⁷⁾ Hemorragia inclui extensa lista de centenas de termos de eventos que capturam eventos sanguíneos.
⁸⁾ Hipertensão inclui crise hipertensiva.
⁹⁾ Tosse também inclui tosse produtiva.
¹⁰⁾ Dor abdominal também inclui dor abdominal superior e dor abdominal inferior.
¹¹⁾ Erupção cutânea inclui também erupção cutânea maculo-papular, erupção cutânea macular, erupção cutânea generalizada, erupção cutânea eritematosa, erupção cutânea papular, erupção cutânea prurítica, erupção cutânea nodular, erupção cutânea vesicular e erupção cutânea postular.
¹²⁾ Pele seca inclui também xerose e xeroderma.
¹³⁾ Eritema inclui eritema generalizado.
¹⁴⁾ Prurido também inclui prurido generalizado e prurido genital.
¹⁵⁾ Mialgia também inclui dor musculoesquelética e dor no peito musculoesquelética.
¹⁶⁾ Espasmos musculares também inclui rigidez musculoesquelética.
¹⁷⁾ Pirexia também inclui hiperpirexia.
¹⁸⁾ Fadiga também inclui astenia e mal-estar.
¹⁹⁾ Edema periférico também inclui inchaço periférico.
²⁰⁾ Aumento de alanina aminotransferase inclui aumento de enzima hepática, aumento do teste de função do fígado, teste anormal da função do fígado e hipertransaminasemia.
²¹⁾ Aumento da aspartatoaminotransferase inclui também aumento da enzima hepática, aumento do teste de função do fígado, teste da função do fígado anormal e hipertransaminasemia.
 NR: não relatado

Câncer de pulmão avançado de células não pequenas

Mekinist[®] em combinação com Tafinlar:

A segurança de Mekinist[®] em combinação com dabrafenibe foi avaliada em um estudo de fase II, multicêntrico, multi-coorte, não randomizado e aberto de pacientes com CPCNP metastático com mutação positiva para BRAF V600E (ver item 2. Resultados de eficácia).

Nos braços de Mekinist[®] 2 mg por via oral uma vez por dia e dabrafenibe 150 mg por via oral, duas vezes ao dia (Coortes B e C), os eventos adversos mais comuns ($\geq 20\%$) relatados para a terapia combinada com Mekinist[®] e dabrafenibe foram pirexia, náuseas, vômitos, edema periférico, diarreia, diminuição do apetite, astenia, pele seca, calafrios, tosse, fadiga, erupção cutânea e dispneia.

A Tabela 13 enumera as reações adversas do medicamento para Mekinist[®] em combinação com dabrafenibe ocorrendo em uma incidência de 10% para reações adversas a todos os níveis ou em uma incidência $\geq 2\%$ para

reações ou eventos adversos de grau 3 e grau 4 que são clinicamente significativos em coorte B e C do estudo BR113928.

As reações adversas são listadas pelo MedDRA sistema órgão classe. Dentro de cada sistema órgão classe, as reações adversas são classificadas pela frequência, com a primeira reação adversa mais frequente. Além disso, a categoria da frequência correspondente para cada reação adversa ao fármaco é baseada na seguinte convenção (CIOMS III): muito comum ($\geq 1/10$), comum ($\geq 1/100$ a $\leq 1/10$); incomum ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$); muito comum ($< 1/10.000$).

Tabela 16 - Reações adversas de Mekinist® em combinação com o dabrafenibe – CPCNP avançado

Reações adversas	Mekinist em combinação com dabrafenibe N=93		
	Todos os graus %	Graus 3/4 %	Categoria Frequência
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo cistos e pólipos)			
Carcinoma cutâneo de células escamosas	3	2	Comum
Doenças sanguíneas e do sistema linfático			
Neutropenia ¹⁾	15	8	Muito Comum
Leucopenia	6	2	Comum
Distúrbios metabólicos e nutricionais			
Hiponatremia	14	9	Muito comum
Desidratação	8	3	Comum
Distúrbios oftalmológicos			
Deslocamento de retina/epitélio de pigmento da retina	2	NR	Comum
Distúrbios do sistema nervoso			
Dor de cabeça	16	NR	Muito Comum
Tontura	14	NR	Muito Comum
Distúrbios Cardíacos			
Fração de ejeção reduzida	9	4	Comum
Distúrbios Vasculares			
Hemorragia ²⁾	26	3	Muito Comum
Hipotensão	15	2	Muito Comum
Hipertensão	8	6	Comum
Embolismo pulmonar	4	2	Comum
Distúrbios Gastrointestinais			
Náusea	46	NR	Muito Comum
Vômitos	37	3	Muito Comum
Diarreia	33	2	Muito Comum
Diminuição do apetite	28	NR	Muito Comum
Constipação	16	NR	Muito Comum
Pancreatite aguda	1	NR	Comum
Distúrbios dos tecidos cutâneo e subcutâneo			
Eritema	10	NR	Muito Comum
Pele seca	32	1	Muito Comum
Erupção cutânea ³⁾	31	3	Muito Comum
Prurido ⁴⁾	15	2	Muito Comum
Hiperqueratose ⁵⁾	13	1	Muito Comum
Distúrbios músculo-esqueléticos e dos tecidos conjuntivos			

Espasmos musculares	10	NR	Muito Comum
Artralgia	16	NR	Muito Comum
Mialgia	13	NR	Muito Comum
Disfunções renais e urinárias			
Insuficiência renal	3	1	Comum
Nefrite Túbulo-Intersticial	2	2	Comum
Distúrbios gerais e problemas no local de administração			
Pirexia	55	5	Muito Comum
Astenia ⁶⁾	47	6	Muito Comum
Edema ⁷⁾	35	NR	Muito Comum
Calafrios	24	1	Muito Comum
Investigações			
Aumento da fosfatase alcalina no sangue	12	NR	Muito Comum
Aumento da aspartato aminotransferase	11	2	Muito Comum
Aumento da alanina aminotransferase	10	4	Muito Comum
<p>¹⁾ Neutropenia inclui neutropenia e diminuição da contagem de neutrófilos. A contagem de neutrófilos diminuiu em decorrência da neutropenia.</p> <p>²⁾ A hemorragia inclui casos de hemoptise, hematoma, epistaxe, púrpura, hematúria, hemorragia subaracnoide, hemorragia gástrica, hemorragia da bexiga urinária, contusão, hematoquezia, hemorragia no local da injeção, melena, hemorragia pulmonar e retroperitoneal.</p> <p>³⁾ A erupção cutânea inclui erupções cutâneas, erupções cutâneas generalizadas, erupções cutâneas, erupções cutâneas maculares, erupções maculopapulares e erupções cutâneas pustulares.</p> <p>⁴⁾ O prurido inclui prurido, prurido generalizado e prurido ocular.</p> <p>⁵⁾ A hiperqueratose inclui hiperqueratose, queratose actínica, queratose seborreica e queratose pilar.</p> <p>⁶⁾ Astenia também inclui fadiga e mal-estar.</p> <p>⁷⁾ O edema inclui edema generalizado e edema periférico.</p> <p>NR: Não relatado</p>			

Câncer anaplásico de tireoide localmente avançado ou metastático

Mekinist[®] em combinação com dabrafenibe:

A eficácia e segurança de Mekinist[®] em combinação com dabrafenibe foram estudadas em um estudo de Fase II, nove coortes, multicêntrico, não randomizado e aberto em pacientes com cânceres raros com a mutação BRAF V600E, incluindo CAT localmente avançado ou metastático (ver item 2. Resultados de eficácia).

A população "Todos os pacientes tratados (ATS)" foi a população de segurança primária para o estudo e inclui todos os pacientes que receberam pelo menos uma dose de Mekinist[®] ou dabrafenibe de todas as coortes histológicas. Os perfis de segurança na população ATS e na coorte CAT são consistentes.

No momento da análise de segurança, os eventos adversos mais comuns ($\geq 20\%$) relatados para Mekinist[®] em combinação com dabrafenibe na população ATS foram fadiga, pirexia, erupção cutânea, náusea, calafrios, vômitos, tosse e dor de cabeça.

A Tabela 14 lista as reações adversas ao medicamento para Mekinist[®] em combinação com dabrafenibe ocorrendo com uma incidência de $\geq 10\%$ para as reações adversas de todos os graus ou com uma incidência de $\geq 2\%$ para reações adversas de grau 3 e 4 ou eventos que são clinicamente significativos no Estudo BR117019.

As reações adversas são listadas por classes de sistemas de órgãos MedDRA. Dentro de cada classe de sistema de órgãos, as reações adversas são classificadas por frequência, com as reações adversas mais frequentes primeiro. Além disso, a categoria de frequência correspondente para cada reação adversa é baseada na seguinte

convenção (CIOMS III): muito comum ($\geq 1/10$); comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muito raro ($< 1/10.000$).

Tabela 17 - Câncer anaplásico da tireoide - Reações adversas de Mekinist® em combinação com dabrafenibe na população ATS

Reações adversas	Mekinist® em combinação dabrafenibe		
	Todos os graus n = 100 %	Grau3/4 n = 100 %	Categoria de frequência
Distúrbios do sangue e do sistema linfático			
Neutropenia ¹⁾	15	6	Muito comum
Anemia	14	2	Muito comum
Leucopenia ²⁾	13	NR	Muito comum
Distúrbios do metabolismo e nutrição			
Hiperglicemia	12	3	Muito comum
Diminuição de apetite	11	NR	Muito comum
Hipofosfatemia	6	3	Comum
Hiponatremia	3	3	Comum
Distúrbios do sistema nervoso			
Dor de cabeça	20	2	Muito comum
Tontura ³⁾	13	NR	Muito comum
Distúrbios oculares			
Descolamento do epitélio pigmentar da retina	1	NR	Comum
Distúrbios vasculares			
Hemorragia ⁴⁾	16	NR	Muito comum
Hipertensão	4	2	Comum
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino			
Tosse ⁵⁾	21	NR	Muito comum
Distúrbios gastrointestinais			
Náusea	31	1	Muito comum
Vômitos	22	1	Muito comum
Diarréia	17	1	Muito comum
Constipação	15	NR	Muito comum
Boca seca	11	NR	Muito comum
Distúrbios do tecido cutâneo e subcutâneo			
Rash ⁶⁾	31	4	Muito comum
Distúrbios musculoesqueléticos e dos tecidos conjuntivos			
Mialgia ⁷⁾	11	1	Muito comum
Artralgia	11	NR	Muito comum
Rabdomiólise	1	1	Comum
Distúrbios gerais e condições no local de administração			
Fadiga ⁸⁾	45	5	Muito comum
Pirexia	35	4	Muito comum
Arrepios	25	1	Muito comum
Oedema ⁹⁾	17	NR	Muito comum

Reações adversas	Mekinist® em combinação dabrafenibe		
	Todos os graus n = 100 %	Grau3/4 n = 100 %	Categoria de frequência
Investigações			
Alanina aminotransferase aumentada	13	3	Muito comum
Aspartato aminotransferase aumentada	12	2	Muito comum
Fosfatase alcalina no sangue aumentada	11	3	Muito comum
Fração de ejeção diminuída	3	1	Comum
¹⁾ A neutropenia inclui neutropenia, diminuição da contagem de neutrófilos e neutropenia febril. A diminuição da contagem de neutrófilos é qualificada como um evento de neutropenia ²⁾ Leucopenia inclui leucopenia, diminuição da contagem de leucócitos e linfopenia. ³⁾ A tontura inclui tontura, vertigem e vertigem posicional. ⁴⁾ A hemorragia inclui hematúria, púrpura, epistaxe, contusão ocular, sangramento gengival, hemoptise, melena, petéquias, tempo de protrombina prolongado, hemorragia retal, hemorragia retinal e hemorragia vaginal. ⁵⁾ Tosse inclui tosse e tosse produtiva. ⁶⁾ A erupção cutânea inclui erupção cutânea, erupção cutânea maculo-papular, erupção cutânea generalizada e erupção cutânea papular. ⁷⁾ Mialgia inclui mialgia e dor musculoesquelética. ⁸⁾ A fadiga inclui fadiga, astenia e mal-estar. ⁹⁾ Edema inclui edema e edema periférico. NR: não relatado			

Tumores irressecáveis ou metastáticos

Mekinist® em combinação com dabrafenibe:

A segurança adicional de Mekinist® em combinação com dabrafenibe foi avaliada, como parte do Estudo BR117019, um estudo aberto, não randomizado, multicêntrico, multi-coorte, em pacientes adultos com câncer com a mutação BRAF V600E. Um total de 206 pacientes foram inscritos no estudo, 36 dos quais foram inscritos na coorte CAT, 105 em coortes de tumores sólidos e 65 em coortes de malignidade hematológica (veja resultados de eficácia). Os pacientes receberam Mekinist® 2 mg por via oral uma vez ao dia e dabrafenibe 150 mg por via oral duas vezes ao dia até progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

Entre esses 206 pacientes, 101 (49%) foram expostos ao Mekinist® por ≥ 1 ano e 103 (50%) foram expostos ao dabrafenibe por ≥ 1 ano. A idade mediana foi de 60 anos (variação: 18 a 89); 56% eram do sexo masculino; 79% eram brancos; e 34% tinham status de desempenho ECOG inicial 0 e 60% tinham status de desempenho ECOG 1. O perfil de reações adversas entre todos os pacientes foi semelhante ao observado em outras indicações aprovadas.

Outros estudos

Análise de gerenciamento de pirexia

Pirexia é observada em pacientes tratados com a terapia combinada de Mekinist® e dabrafenibe. Os estudos de registro iniciais para a terapia de combinação no cenário de melanoma irressecável ou metastático (COMBI-d e COMBI-v; total N = 559) e no cenário de melanoma adjuvante (COMBI-AD, N = 435) recomendaram interromper apenas dabrafenibe em caso de pirexia. Em dois estudos subsequentes em melanoma irressecável ou metastático (braço de controle COMBI-i, N = 264) e na configuração de melanoma adjuvante (COMBI-Aplus, N = 552), interrupção de Mekinist® e dabrafenibe quando a temperatura do paciente era $\geq 38^\circ\text{C}$ (COMBI-Aplus) ou ao primeiro sintoma de pirexia (COMBI-i; COMBI-Aplus para pirexia recorrente), resultou em melhores resultados relacionados à pirexia sem afetar a eficácia:

- Configuração de melanoma irressecável ou metastático (COMBI-d / v vs COMBI-i):
 - grau 3/4 de pirexia reduzida de 6,6% para 3,4%
 - hospitalização devido a pirexia reduzida de 12,3% para 6,1%

- pirexia com complicações (desidratação, hipotensão, disfunção renal, síncope, calafrios graves) reduzida de 6,4% para 1,9%
- as taxas de descontinuação do tratamento devido à pirexia foram comparáveis, 1,1% versus 1,9%
- Configuração de melanoma adjuvante (COMBI-AD vs COMBI-Aplus):
 - grau 3/4 de pirexia reduzida de 5,7% para 4,3%
 - hospitalização devido a pirexia reduzida de 11,0% para 5,1%
 - pirexia com complicações (desidratação, hipotensão, disfunção renal, síncope, calafrios graves) reduzida de 6,0% para 2,2%
 - descontinuação do tratamento devido à pirexia reduzida de 6,2% para 2,5%

Reações adversas ao medicamento (RAMs) a partir da experiência pós-comercialização e estudos clínicos agrupados

As seguintes RAMs foram derivados da experiência pós-comercialização, incluindo relatos de casos espontâneos com Mekinist® em monoterapia ou em combinação com dabrafenibe. Como as RAMs pós-comercialização são relatadas a partir de uma população de tamanho incerto, nem sempre é possível estimar com segurança sua frequência. Onde aplicável, as frequências das RAMs foram calculadas a partir dos estudos clínicos agrupados entre as indicações. As RAMs estão listadas de acordo com as classes de sistema de órgãos no MedDRA. Dentro de cada classe de sistema de órgãos, as RAMs são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Tabela 18 – RAMs a partir da experiência pós-comercialização e estudos clínicos agrupados entre as indicações

Reações adversas ao medicamento	Categoria de frequência da combinação	Categoria de frequência da monoterapia
Disfunções cardíacas		
Bloqueio atrioventricular ¹	Incomum	Desconhecido
Bloqueio de ramo ²	Raro	Desconhecido
Desordens do sistema imunológico		
Sarcoidose	Incomum	
Linfocitose hemofagocítica	Desconhecido	
Desordens vasculares		
Tromboembolismo venoso (TEV) ³	Comum	
¹⁾ Bloqueio atrioventricular inclui bloqueio atrioventricular, bloqueio atrioventricular de primeiro grau, bloqueio atrioventricular de segundo grau e bloqueio atrioventricular total. ²⁾ Bloqueio de ramo inclui bloqueio de ramo, bloqueio de ramo direito e bloqueio de ramo esquerdo. ³⁾ TEV inclui embolia pulmonar, trombose venosa profunda, embolia e trombose venosa.		

Populações especiais

Pacientes pediátricos

Mekinist® em combinação com dabrafenibe:

A segurança de Mekinist® em combinação com dabrafenibe foi estudada em 171 pacientes pediátricos em dois estudos (G2201 e X2101) com tumores sólidos avançados positivos com mutação BRAF V600E, dos quais 4 (2,3%) pacientes tinham 1 a <2 anos de idade, 39 (22,8%) pacientes tinham 2 a <6 anos de idade, 54 (31,6%) pacientes tinham 6 a <12 anos de idade e 74 (43,3%) pacientes tinham 12 a <18 anos de idade.

O perfil de segurança geral na população pediátrica foi semelhante ao perfil de segurança observado em adultos. As RAMs mais frequentemente relatadas (≥20%) foram pirexia, erupção cutânea, dor de cabeça, vômito, pele seca, fadiga, diarreia, hemorragia, neutropenia, náusea, dermatite acneiforme, dor abdominal e tosse.

Uma RAM de aumento de peso foi identificada no agrupamento de segurança pediátrica com uma frequência de 15,2% (muito comum). Cinquenta e um dos 171 pacientes (29,8%) tiveram um aumento da linha de base de ≥ 2 categorias de percentil de IMC para idade.

As RAMs que ocorreram em uma categoria de frequência mais alta em pacientes pediátricos em comparação com pacientes adultos foram neutropenia, dermatite acneiforme, paroníquia, anemia, leucopenia (muito comum); bradicardia, dermatite esfoliativa generalizada, hipersensibilidade e pancreatite (comum).

Tabela 19 - RAMs de Grau 3/4 mais frequentes ($\geq 2\%$) para Mekinist® em combinação com dabrafenibe em pacientes pediátricos

Reações adversas ao medicamento	Mekinist® em combinação com dabrafenibe
	N=171 Grau 3/4 n (%)
Neutropenia ¹	25 (15)
Pirexia	15 (9)
Alanina aminotransferase aumentada ²	10 (6)
Aspartato aminotransferase aumentada ³	6 (4)
Aumento de peso	7 (4)
Dor de cabeça	5 (3)
Vômito	5 (3)
Hipotensão	4 (2)
Erupção cutânea ⁴	4 (2)
Fosfatase alcalina sanguínea aumentada	4 (2)

1. Neutropenia inclui neutropenia, contagem de neutrófilos diminuída e neutropenia febril.
 2. ALT inclui alanina aminotransferase aumentada e transaminases aumentadas.
 3. AST inclui aspartato aminotransferase aumentada e transaminases aumentadas.
 4. Erupção cutânea inclui erupção cutânea, erupção cutânea maculopapular, erupção cutânea pustulosa, erupção cutânea eritematosa, erupção cutânea papular e erupção cutânea macular.

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova indicação terapêutica no país, e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Existem poucos casos de superdose de Mekinist® (dimetilsulfóxido de trametinibe) relatados. Foram avaliadas doses de até 4 mg via oral uma vez ao dia e doses de ataque de 10 mg via oral uma vez ao dia, administradas em dois dias consecutivos em estudos clínicos. Os resultados esperados de uma superdosagem aguda com Mekinist® incluiriam o aumento da probabilidade e gravidade dos eventos adversos mais comuns.

O tratamento adicional deve ser realizado conforme clinicamente indicado ou conforme recomendado pelo centro nacional de intoxicações, quando disponível. Não há tratamento específico para superdosagem de Mekinist®. Se ocorrer superdosagem, o paciente deve ser receber tratamento de apoio com monitoramento adequado conforme necessário. Não é esperado que a hemodiálise intensifique a eliminação, uma vez que Mekinist® é altamente ligado a proteínas plasmáticas.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

MS – 1.0068. 1127

Farm. Resp.: Flávia Regina Pegorer - CRF-SP 18.150

Importado por:

Novartis Biociências S.A.
Av. Prof. Vicente Rao, 90 - São Paulo - SP
CNPJ: 56.994.502/0001-30
Indústria Brasileira

Fabricado por: GlaxoSmithKline Manufacturing SpA, Parma, Itália.

Embalado por: Glaxo Wellcome, S.A., Aranda de Duero (Burgos), Espanha.

® = Marca registrada em nome da Novartis AG, Basileia, Suíça.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 04/10/2023.



CDS 06.09.23
2023-PSB/GLC-1364-s
VPS16

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
14/06/2017	1183900/17-7	MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	29/03/2016	1421403/16-8	MEDICAMENTO NOVO – Registro Eletrônico de Medicamento Novo	12/12/2016	- NA	VP3	0,5 MG/DOSE COM REV CT FR PLAS OPC X 30
							- NA	VPS3	2 MG/DOSE COM REV CT FR PLAS OPC X 30
28/08/2017	1822381/17-8	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/08/2017	1822381/17-8	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/08/2017	- O que devo saber antes de usar este medicamento?	VP4	0,5 MG/DOSE COM REV CT FR PLAS OPC X 30
							- Resultados de eficácia	VPS4	2 MG/DOSE COM REV CT FR PLAS OPC X 30
18/06/2018	0485932/18-4	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	31/01/2018	0080153/18-4	NOVO – Inclusão de Nova Indicação Terapêutica	28/05/2018	- Para que este medicamento é indicado?	VP5	0,5 MG/DOSE COM REV CT FR PLAS OPC X 30
							- O que devo saber antes de usar este medicamento?		
							- Quais os males que este medicamento pode me causar?		2 MG/DOSE COM REV CT FR PLAS OPC X 30
							- Indicações	VPS5	
							- Resultados de Eficácia		
							- Advertências e Precauções		
							- Reações Adversas		
22/11/2018	1108148/18-1	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/11/2017	2251552/17-6	NOVO – Inclusão de Nova Indicação Terapêutica	05/11/2018	- Para que este medicamento é indicado?	VP6	0,5 MG/DOSE COM REV CT FR PLAS OPC X 30
							- Como este medicamento funciona?		
							- O que devo saber antes de usar este medicamento?		2 MG/DOSE COM REV CT FR PLAS OPC X 30
							- Quais os males que este medicamento pode me causar?		
							- Indicações	VPS6	

							- Resultados de Eficácia - Características Farmacológicas - Advertências e Precauções - Posologia e modo de usar - Reações Adversas		
11/12/2018	1167574/18-8	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	11/12/2018	1167574/18-8	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	11/12/2018	- O que devo saber antes de usar este medicamento? - Como devo usar este medicamento? - Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP7	0,5 MG/DOSE COM REV CT FR PLAS OPC X 30 2 MG/DOSE COM REV CT FR PLAS OPC X 30
							- Advertências e Precauções - Posologia e modo de usar - Reações Adversas	VPS7	
17/01/2019	0049129/19-2	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/01/2019	0049129/19-2	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/01/2019	- Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP8	0,5 MG/DOSE COM REV CT FR PLAS OPC X 30 2 MG/DOSE COM REV CT FR PLAS OPC X 30
05/09/2019	2115673/19-5	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/09/2019	2115673/19-5	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/09/2019	- O que devo saber antes de usar este medicamento? - Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP9	0,5 MG/DOSE COM REV CT FR PLAS OPC X 30 2 MG/DOSE COM REV CT FR PLAS OPC X 30
							- Advertências e Precauções - Reações Adversas	VPS8	
30/06/2020	2098299202	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/06/2020	2098299202	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/06/2020	- NA - Resultados de Eficácia - Reações Adversas	VP9 VPS9	0,5 MG/DOSE COM REV CT FR PLAS OPC X 30 2 MG/DOSE COM REV CT FR PLAS OPC X 30
09/10/2020	3493625204	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/10/2020	3493625204	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/10/2020	- Quais males que este medicamento pode me causar? - Reações Adversas	VP10 VPS10	0,5 MG/DOSE COM REV CT FR PLAS OPC X 30 2 MG/DOSE COM REV CT FR PLAS OPC X 30

20/04/2021	1510226212	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	20/04/2021	1510226212	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	20/04/2021	- NA	VP10	0,5 MG/DOSE COM REV CT FR PLAS OPC X 30
							- Características Farmacológicas - Reações Adversas	VPS11	2 MG/DOSE COM REV CT FR PLAS OPC X 30
02/07/2021	2570456217	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	04/12/2021	4321673/20-1	11121 - RDC 73/2016 – NOVO – Inclusão de nova indicação terapêutica	10/06/2021	- Para que este medicamento é indicado? - Como este medicamento funciona? - O que devo saber antes de usar este medicamento?	VP11	0,5 MG/DOSE COM REV CT FR PLAS OPC X 30
							- Indicações - Resultados de Eficácia - Características Farmacológicas - Advertências e Precauções - Posologia e Modo de Usar - Reações Adversas	VPS12	2 MG/DOSE COM REV CT FR PLAS OPC X 30
20/01/2022	0261023225	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	20/01/2022	0261023225	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	20/01/2022	- NA	VP11	0,5 MG/DOSE COM REV CT FR PLAS OPC X 30
							- Resultados de Eficácia - Características Farmacológicas - Posologia e Modo de Usar	VPS13	2 MG/DOSE COM REV CT FR PLAS OPC X 30
30/11/2022	4995441221	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	30/11/2022	4995441221	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	30/11/2022	- O que devo saber antes de usar este medicamento? - Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP12	0,5 MG/DOSE COM REV CT FR PLAS OPC X 30
							- Advertências e precauções - Reações adversas	VPS14	2 MG/DOSE COM REV CT FR PLAS OPC X 30
09/08/2023	0834407230	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	09/08/2023	NA	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	09/08/2023	- Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP13	0,5 MG/DOSE COM REV CT FR PLAS OPC X 30
							- Reações adversas	VPS15	2 MG/DOSE COM REV CT FR PLAS OPC X 30

04/10/2023	NA	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	07/11/2022	4908104/22-7	RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão de nova indicação terapêutica	04/09/2023	- O que devo saber antes de usar este medicamento?	VP14	0,5 MG/DOSE COM REV CT FR PLAS OPC X 30
							- Como devo usar este medicamento?		
							- Indicações	VPS16	2 MG/DOSE COM REV CT FR PLAS OPC X 30
							- Resultados de eficácia		
							- Características farmacológicas		
							- Advertências e precauções		
							- Posologia e modo de usar		
							- Reações adversas		