

**MEKINIST®**

dimetilsulfóxido de trametinibe

**APRESENTAÇÕES**

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

**VIA ORAL****USO ADULTO****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, polissorbato 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 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 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 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 com câncer anaplásico de tireoide (CAT) localmente avançado ou metastático com mutação BRAF V600E.

**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 (PFS) 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.

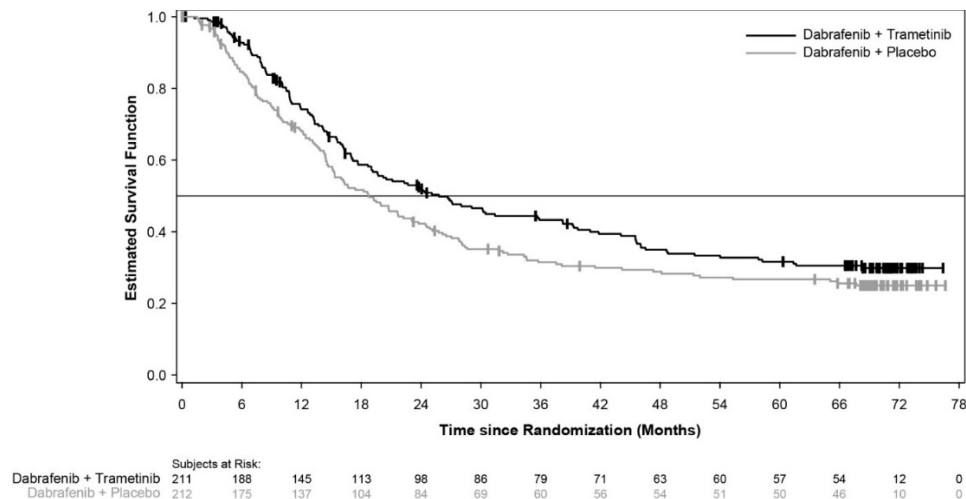
**Tabela 1 – Resultados de Sobrevida Global para o estudo MEK115306 (COMBI-d)**

	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)
<b>Número de pacientes</b>						
Morte (evento), n (%)	99 (47)	123 (58)	114 (54)	139 (66)	135 (64)	151 (71)
<b>Estimativa de SG (meses)</b>						
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	
<b>Estimativa de Sobrevida Global, % (IC de 95%)</b>	<b>Dabrafenibe + dimetilsulfóxido de trametinibe (n=211)</b>			<b>Dabrafenibe + placebo (n=212)</b>		
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)		

\*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*	
	Dabrafe nibe + dimetils ulfóxido de trameti nibe (n = 211)	Dabrafen ibe + placebo (n = 212)	Dabrafen ibe + dimetilsul fóxido de trametini be (n = 211)	Dabrafen ibe + placebo (n = 212)	Dabrafen ibe + dimetilsul fóxido de trametini be (n=211)	Dabrafenibe + placebo (n=212)	Dabrafen ibe + dimetilsul fóxido de trametini be (n=211)	Dabrafeni be + placebo (n=212)
<b>SLP avaliada pelo investigador</b>								
Doença progressiva ou óbito, n (%)	102 (48)	109 (51)	139 (66)	162 (76)	153 (73)	168 <sup>f</sup> (79)	160 (76)	166 <sup>f</sup> (78)
Mediana, meses (IC de 95% <sup>a</sup> )	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)

Desfechos	Análise primária*		Análise atualizada*		Análise de 3 anos*		Análise de 5 anos*	
	Dabrafe nibe + 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)
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 <sup>b</sup> (%) 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 <sup>c</sup> +PR <sup>c</sup> ), % IC de 95% para a diferença Valor p	15 <sup>d</sup> 5,9, 24,5 0,0015		15 <sup>d</sup> 6,0, 24,5 0,0014 <sup>g</sup>		NA		NA	
<b>Duração da resposta (meses)</b>								
Mediana (IC de 95%)	9,2 <sup>e</sup> (7,4, NR)	10,2 <sup>e</sup> (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

<sup>a</sup> - Intervalo de confiança

<sup>b</sup> - Taxa de resposta global = resposta completa + resposta parcial

<sup>c</sup> - CR: Resposta completa, PR: Resposta parcial

<sup>d</sup> - Diferença na ORR calculada com base no resultado de ORR não arredondado

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

<sup>f</sup> - 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.

<sup>g</sup> - 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 irresssecável 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 ≤ 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 ≥ 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.

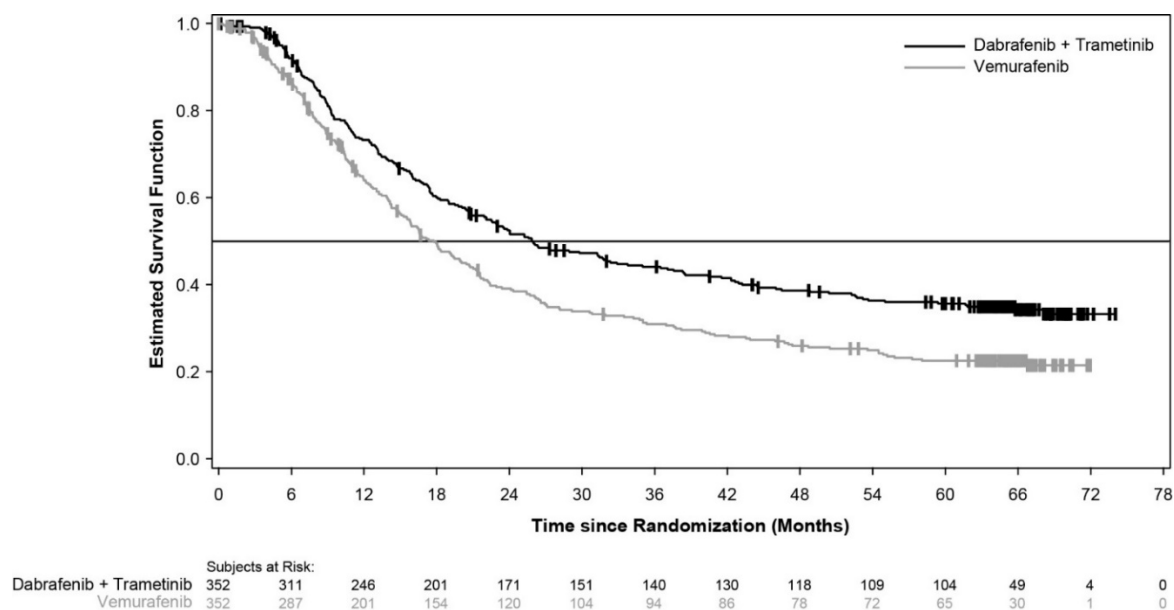
**Tabela 3 - Resultados de Sobrevida Global para o estudo MEK116513 (COMBI-v)**

	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)
<b>Número de pacientes</b>						
Morte (evento), n (%)	100 (28)	122 (35)	190 (54)	224 (64)	216 (61)	246 (70)
<b>Estimativa de SG (meses)</b>						
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
<b>Estimativa de Sobrevida Global, % (IC de 95%)</b>	<b>Dabrafenibe + dimetilsulfóxido de trametinibe (n=352)</b>			<b>Vemurafenibe (n=352)</b>		
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)
<b>SLP avaliada pelo investigador</b>						
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)

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)
Proporção de risco (IC de 95%)	0,56 (0,46, 0,69)		0.61 (0.51, 0.73)		0.62 (0.52, 0.74)	
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	
<b>Duração da resposta (meses)</b>						
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 BR117277 / 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**

Desfechos/ avaliação	Toda a população de pacientes tratados			
	Coorte A N=76	Coorte B N=16	Coorte C N=16	Coorte D N=17
<b>Taxa de resposta intracraniana, % (IC de 95%)</b>				
	59% (47,3, 70,4)	56% (29,9, 80,2)	44% (19,8, 70,1)	59% (32,9, 81,6)
<b>Duração da resposta intracraniana, mediana, meses (IC de 95%)</b>				
	6,5 (4,9, 8,6)	7,3 (3,6, 12,6)	8,3 (1,3, 15,0)	4,5 (2,8, 5,9)
<b>Taxa de resposta global (TRG), % (IC de 95%)</b>				
	59% (47,3, 70,4)	56% (29,9, 80,2)	44% (19,8, 70,1)	65% (38,3, 85,8)
<b>Sobrevida livre de progressão (SLP), mediana, meses (IC de 95%)</b>				
	5,7 (5,3, 7,3)	7,2 (4,7, 14,6)	3,7 (1,7, 6,5)	5,5 (3,7, 11,6)
<b>Sobrevida global (SG), mediana, meses (IC de 95%)</b>				
<b>Mediana, meses</b>	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 BRF115532 / CDRB436F2301 (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.

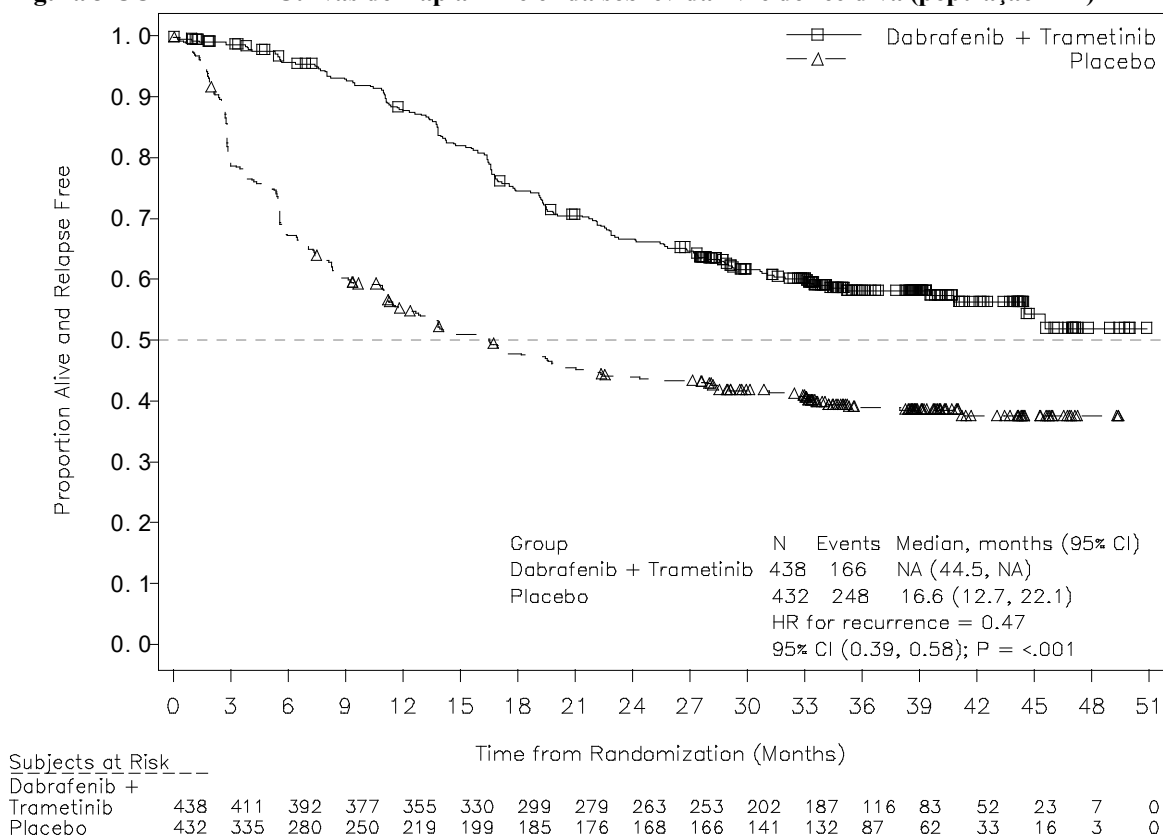
Os pacientes foram randomizados 1:1 para receber a terapia combinada com dabrafenibe e dimetilsulfóxido de trametinibe (Mekinist 2 mg uma vez ao dia e Tafinlar 150 mg duas vezes ao dia) ou dois placebos por um período de 12 meses. A inclusão exigiu ressecção completa do melanoma com linfadenectomia completa 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%). 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 Figura 3 e 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;  $p = 1,53 \times 10^{-14}$ ). 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 ainda não foi alcançado para o braço da combinação.

**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)

**Tabela 6 COMBI-AD - 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%)

Parâmetro de SLR	Dabrafenibe + dimetilsulfóxido de trametinibe	Placebo
	N=438	N=432
Morte	3 (<1%)	1 (<1%)
Mediana (meses)	NE	16,6
(IC 95%)	(44,5; NE)	(12,7; 22,1)
Relação de Risco <sup>[1]</sup>		0,47
(IC de 95%)		(0,39;0,58)
Valor de p <sup>[2]</sup>		1,53×10 <sup>-14</sup>
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)

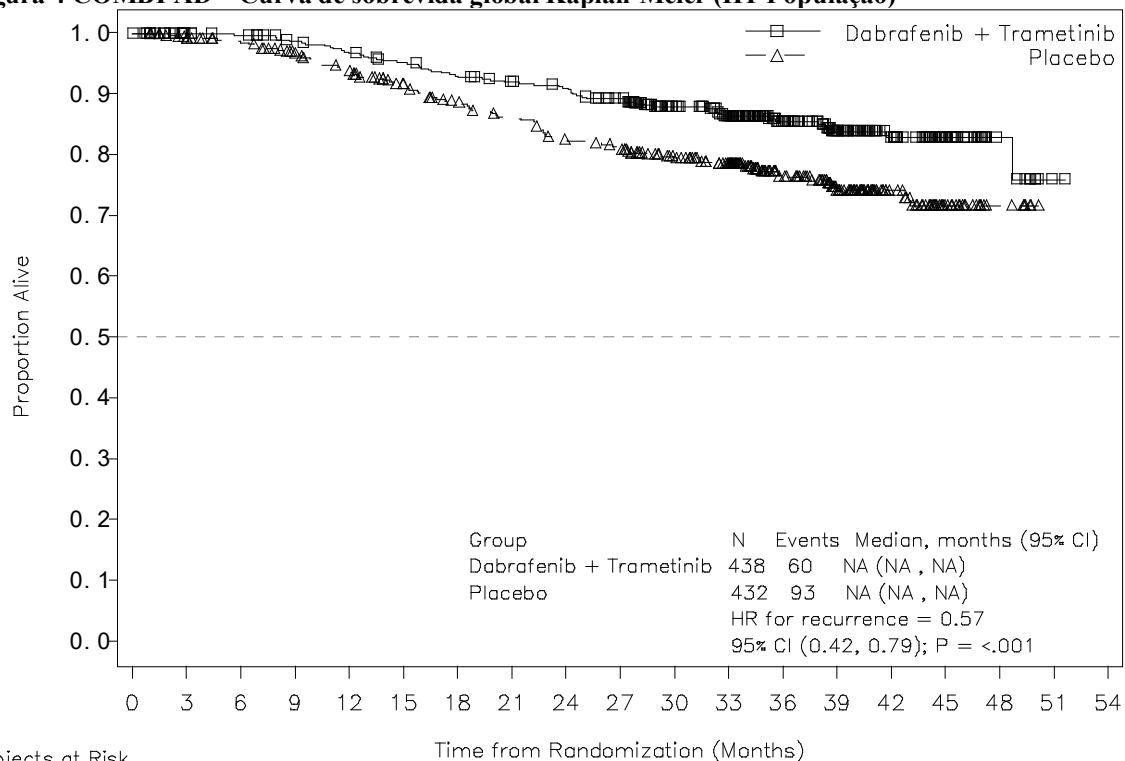
[1] Relação de risco é obtida a partir do modelo Pike estratificado.

[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 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)**



Subjects at Risk																			
Dabrafenib + Trametinib	438	418	414	404	395	386	376	368	362	349	301	276	180	126	82	37	12	1	0
Placebo	432	421	410	394	378	357	337	324	308	300	269	242	164	110	64	25	7	0	0

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.

Para o desfecho primário, 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 7). A resposta foi durável com DoR mediano na população previamente tratada atingindo 9,8 meses (IC 95%, 6,9 e 16,0) pela avaliação do investigador. Para a população de primeira linha, as medianas da DoR e SLP ainda não foram estimadas (Tabela 7) e 68% dos pacientes com resposta confirmada ainda estavam em curso no seguimento da duração da resposta.

**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 <sup>1</sup>	N=57 <sup>1</sup>
Resposta global confirmada, n (%) (IC 95%)	Pelo investigador	22 (61,1%) (43,5, 76,9)	38 (66,7%) (52,9, 78,6)
	Pelo CRI	22 (61,1%) (43,5, 76,9)	36 (63,2%) (49,3, 75,6)
DoR Mediana, meses (IC de 95%)	Pelo investigador	NA <sup>2</sup> (8,3, NA)	9.8 (6,9, 16,0)
	Pelo CRI	NA (6,9, NA)	12.6 (5,8, NA)
SLP mediana, meses (IC de 95%)	Pelo investigador	NA (7,0, NA)	10,2 (6,9, 16,7)
	Pelo CRI	NA (7,0, NA)	8,6 (5,2, 16,8)
SG mediana, meses (IC de 95%)	-	24,6 (11,7, NA) <sup>3</sup>	18,2 (14,3, NA)
<sup>1</sup> Data de corte: 08-Ago-2016 <sup>2</sup> NA: Não avaliado <sup>3</sup> A taxa de eventos para o cálculo de SG foi de 28% e, portanto, o valor médio definido ainda precisa amadurecer.			

### **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. 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 (PFS), sobrevida global (OS) e segurança. ORR, DoR e PFS também foram avaliados por um Comitê de Revisão Independente (IRC).

Na coorte CAT, os pacientes receberam Mekinist 2 mg uma vez ao dia e dabrafenibe 150 mg duas vezes ao dia. No momento da análise de eficácia, a coorte CAT tinha 26 pacientes inscritos, dos quais 23 pacientes foram avaliados quanto à resposta. Havia 20 pacientes com CAT que tiveram um mínimo de 6 meses de acompanhamento após a primeira avaliação pós-inicial programada ou tratamento do estudo descontinuado antes disso.

Entre os 26 pacientes inscritos, 13 (50%) eram caucasianos e 12 (46%) asiáticos. A proporção de mulheres para homens era de 1:1. A idade mediana era de 70 anos. Todos os pacientes (n = 26, 100%) tinham um status de desempenho ECOG de 0 ou 1. Quatorze pacientes (54%) tinham um histórico prévio de câncer diferenciado de tireoide. Os tratamentos anticâncer anteriores incluíram cirurgia (n = 24, 92%), radioterapia de feixe externo (n = 21, 81%) e terapia sistêmica (n = 14, 54%) para CAT. Os testes de laboratório central confirmaram a mutação BRAF V600E em 23 pacientes (88%).

Para o desfecho primário, a ORR avaliada pelo investigador foi de 70% (IC 95%: 47,1, 86,8) 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 12,1 meses (IC 95%: 3,3, NE) pela avaliação do investigador e uma PFS mediana de 13,8 meses (IC 95%: 4,7, NE).

Para pacientes com CAT, a mediana OS ainda não foi alcançada no momento do corte de dados. A estimativa de Kaplan-Meier da sobrevida global em 12 meses para pacientes com CAT foi de 63,8% (IC 95%: 36,3, 82,0).

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

<b>Desfecho</b>	<b>Análises<sup>1</sup></b>	<b>N=23<sup>2</sup></b>
Resposta global confirmada n (%) (IC 95%)	Pelo investigador	16 (70%) (47,1, 86,8)
	Pelo IRC	14 (61%) (38,5, 80,3)
Mediana DoR, meses (IC 95%)	Pelo investigador	12,1 (3,3, NE <sup>3</sup> )
	Pelo IRC	12,0 (3,7, NE)
Mediana PFS, meses (IC 95%)	Pelo investigador	13,8 (4,7, NE)
	Pelo IRC	10,8 (4,7, 20,1)
Mediana OS, meses (IC 95%)	-	NE (8,0, NE)

<sup>1</sup> Data do *cut-off*: 24-Maio-2017

<sup>2</sup> 23 de 26 pacientes na coorte CAT foram avaliados quanto à resposta

<sup>3</sup>NE: Não estimável

## Referências

- [COMBI-d]: LONG G.V., Combined BRAF and MEK inhibition versus BRAF inhibition alone in melanoma. N ENGL J MED. November 11, 2014.
- [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>.

- [COMBI-v]: ROBERT, C. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *N ENGL J MED*. November 17, 2014.
- [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.
- 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.
- Tafinlar and Mekinist. 2.5 Clinical Overview. In unresectable or metastatic melanoma with a *BRAF* V600 mutation: 3-year analysis. Novartis. 10-Jul-2017.
- Tafinlar® (dabrafenib) and Mekinist® (trametinib), 2.5 Clinical Overview, Adjuvant treatment of Stage III *BRAF* V600 mutation-positive melanoma. Novartis. 24-Oct-2017.
- Tafinlar™ and Mekinist®. BRF113928 2.5 Clinical Overview in *BRAF* V600 mutation-positive non-small cell lung cancer (NSCLC). Novartis 10-Jun-2016.
- Davies MA, Saiag P, Robert C, et al (2017) Dabrafenib plus trametinib in patients with *BRAF*V600-mutant melanoma brain metastases (COMBI-MB): a multicentre, multicohort, openlabel, phase 2 trial. *Lancet Oncol*; 18(7): 863-73
- 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.
- 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.

### 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

#### 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

Estudo MEK111054

Inicialmente, o potencial de prolongamento QT pelo Mekinist foi avaliado como parte do primeiro estudo em humanos para determinar a relação entre o intervalo QTc lido manualmente de forma independente e as concentrações plasmáticas de Mekinist usando um modelo não linear de efeitos mistos. Os dados estavam disponíveis em 50 indivíduos, com um total de 498 valores de QTc equiparados. Com base na análise de concentração-QTc, o Mekinist não demonstrou potencial aparente para alterar o intervalo QTc. No valor médio de  $C_{máx}$  observado na dose recomendada de 2 mg uma vez ao dia, o aumento mediano no QTc é de 2,2 msec (IC de 90%: 0,2, 4,0).

Para confirmar a ausência de efeito na QTc, o potencial de prolongamento QT do Mekinist foi avaliado adicionalmente em um estudo de fase I independente, dedicado em 35 indivíduos (30 indivíduos concluíram o estudo) com tumores sólidos. Os indivíduos receberam 3 mg de placebo correspondente no dia 1 do estudo seguidos de uma dose de 2 mg uma vez ao dia de Mekinist e 2 comprimidos de 0,5 placebo correspondente nos dias 2 a 14 do estudo. No dia 15 do estudo, todos os participantes receberam uma dose única de 3 mg de Mekinist (dose supraterapêutica). O estudo não demonstrou nenhum potencial do Mekinist para alterar o intervalo QTcF após administração de doses repetidas de 2 mg de Mekinist, incluindo a dose supraterapêutica de 3 mg no dia 15. Em uma dose 1,5 vezes da dose máxima recomendada, Mekinist® não prolonga o intervalo



QT a nenhuma extensão clinicamente relevante.

Em estudos clínicos em pacientes que receberam Mekinist em combinação com dabrafenibe, o prolongamento do QTc para  $\geq 500$  ms ocorreu em 0.8% (2/264) dos pacientes, e QTc aumentou em  $> 60$  ms em relação à avaliação inicial em 3.8% (10/264) dos pacientes.

### **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 – Melanoma metastático e CPCNP avançado e Câncer anaplásico de tireoide (CAT)**

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 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<sub>(0-12)</sub> 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  $\mu\text{g}$  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  $C_{máx}$  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**

A farmacocinética do Mekinist foi caracterizada em 64 pacientes incluídos em estudos clínicos com Mekinist que apresentavam comprometimento hepático leve (definido pela classificação do Instituto Nacional do Câncer dos EUA) usando uma análise farmacocinética da população. A depuração oral do Mekinist e, portanto, a exposição ao Mekinist não foram significativamente diferentes nesses pacientes em relação a pacientes com função hepática normal. Não há dados disponíveis em pacientes com comprometimento hepático moderado ou grave (veja posologia e administração).

#### **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).

#### **População geriátrica (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)**

Não foram conduzidos estudos para investigar a farmacocinética do Mekinist em pacientes pediátricos.

#### **Gênero/Peso**

Baseado na análise farmacocinética da população, 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 relevantes 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 ratos 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 ratos, 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  $\geq 1$  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,  $\geq 130$  vezes a exposição clínica com base na  $C_{m\acute{a}x}$ ), 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 irresssecável 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 10 (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 irresssecável 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  $\geq 38^{\circ}\text{C}$ e, 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.

**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)**

Não foi estabelecida a segurança e a eficácia do Mekinist em crianças e adolescentes (< 18 anos).

##### **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 Mekiniste, 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<sup>®</sup> 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 multimedicamento (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.**

**TODO 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.

É necessária a confirmação da mutação BRAF V600 ou V600E usando um teste 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.

### Adultos

A dose recomendada de Mekinist em combinação com dabrafenibe é de 2 mg administrados por via oral uma vez ao dia com um copo cheio de água. A dose recomendada de dabrafenibe, quando utilizado em associação com trametinibe, é 150 mg duas vezes por dia.

O Mekinist deve ser administrado sem alimentos, pelo menos 1 hora antes ou 2 horas após uma refeição (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.

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.

As reduções de nível da dose recomendadas são fornecidas na Tabela 9. Doses abaixo de 1 mg uma vez ao dia não são recomendadas.

**Tabela 9. Reduções do nível da dose recomendada para o Mekinist**

Nível da dose	Dose de dimetilsulfóxido de trametinibe
Dose inicial	2 mg 1x/dia
Primeira redução da dose	1,5 mg 1x/dia
Segunda redução da dose	1 mg 1x/dia

1x/dia = uma vez ao dia

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

**Tabela 10. 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<sup>®</sup> quando usado como monoterapia, e Mekinist<sup>®</sup> 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<sup>®</sup>, ou ambos (Mekinist<sup>®</sup> 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 10 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  $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ , 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 crianças e adolescentes ( $< 18$  anos). Mekinist<sup>®</sup> não é recomendado neste grupo etário.

**Pacientes geriátricos (acima de 65 anos)**

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 (veja propriedades farmacocinéticas). Não há dados clínicos em 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.

**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:  $\geq 1$  em 10

Comum:  $\geq 1$  em 100 e  $< 1$  em 10

Incomum  $\geq 1$  em 1.000 e  $< 1$  em 100

**Tabela 11. 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
<b>Infecções e infestações</b>		
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
<b>Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo cistos e pólipos)</b>		
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

<b>Doenças sanguíneas e do sistema linfático</b>		
Neutropenia	Muito comum	Comum
Anemia	Comum	Comum
Trombocitopenia	Comum	Comum
Leucopenia	Comum	Comum
<b>Distúrbios do sistema imunológico</b>		
Hipersensibilidade	Incomum	Incomum
<b>Distúrbios metabólicos e nutricionais</b>		
Diminuição do apetite	Muito comum	Muito comum
Desidratação	Comum	Comum
Hiperglicemia	Comum	Comum
Hiponatremia	Comum	Comum
Hipofosfatemia	Comum	Comum
<b>Distúrbios do sistema nervoso</b>		
Cefaleia	Muito comum	Muito comum
Tontura	Muito comum	Muito comum
<b>Distúrbios oftalmológicos</b>		
Visão turva	Comum	Comum
Comprometimento da visão	Comum	Comum
Coriorretinopatia	Incomum	Incomum
Uveíte	Incomum	Incomum
Deslocamento de retina	Incomum	Incomum
Edema periorbital	Incomum	Incomum
<b>Distúrbios cardíacos</b>		
Fração de ejeção reduzida	Comum	Comum
Bradycardia	Comum	Comum
Disfunção do ventrículo esquerdo	NR	Incomum
Insuficiência cardíaca	NR	Incomum
<b>Distúrbios vasculares</b>		
Hipertensão	Muito comum	Muito comum
Hemorragia <sup>1)</sup>	Muito comum	Muito comum
Hipotensão	Comum	Comum
Linfedema	Incomum	Comum
<b>Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino</b>		
Tosse	Muito comum	Muito comum
Dispneia	Comum	Comum
Pneumonite	Incomum	Incomum
Doença pulmonar intersticial	NR	Incomum
<b>Distúrbios gastrintestinais</b>		
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
<b>Investigações</b>		
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
<b>Distúrbios dos tecidos cutâneo e subcutâneo</b>		
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 <sup>2</sup>	Comum	Comum
<b>Distúrbios músculo-esqueléticos e dos tecidos conjuntivos</b>		
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
<b>Disfunções renais</b>		
Insuficiência renal	Incomum	Comum
Nefrite	Incomum	Incomum
Insuficiência renal aguda	NR	Incomum
<b>Distúrbios gerais e problemas no local de administração</b>		
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
<p><sup>1)</sup> 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.</p> <p><sup>2)</sup> 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.</p>		

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 ( $\geq 20\%$ ) foram pirexia, fadiga, náusea, cefaleia, erupção cutânea, calafrios, diarreia, vômito, artralgia e mialgia.

A Tabela 12 lista as reações adversas ao medicamento no estudo BR115532 (COMBI-AD) ocorrendo a uma incidência  $\geq 10\%$  para todos os graus de reações adversas ou a uma incidência  $\geq 2\%$  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 12. 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 %	
<b>Infecções e infestações</b>					
Nasofaringite <sup>1)</sup>	12	<1	12	NR	Muito comum
<b>Distúrbios do sistema sanguíneo linfático</b>					
Neutropenia <sup>2)</sup>	10	5	<1	NR	Muito comum
<b>Doenças do metabolismo e nutricionais</b>					
Diminuição do apetite	11	<1	6	NR	Muito comum
<b>Doenças do sistema nervoso</b>					
Dor de cabeça <sup>3)</sup>	39	1	24	NR	Muito comum
Tontura <sup>4)</sup>	11	<1	10	NR	Muito comum
<b>Distúrbios oculares</b>					
Uveíte	1	<1	<1	NR	Comum
Corioretinopatia <sup>5)</sup>	1	<1	<1	NR	Comum
Descolamento de retina <sup>6)</sup>	1	<1	<1	NR	Comum
<b>Distúrbios vasculares</b>					
Hemorragia <sup>7)</sup>	15	<1	4	<1	Muito comum
Hipertensão <sup>8)</sup>	11	6	8	2	Muito comum
<b>Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais</b>					
Tosse <sup>9)</sup>	17	NR	8	NR	Muito comum
<b>Distúrbios gastrointestinais</b>					
Náusea	40	<1	20	NR	Muito comum
Diarréia	33	<1	15	<1	Muito comum
Vômito	28	<1	10	NR	Muito comum
Dor abdominal <sup>10)</sup>	16	<1	11	<1	Muito comum
Prisão de ventre	12	NR	6	NR	Muito comum
<b>Distúrbios do tecido cutâneo e subcutâneo</b>					

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 %	
Erupção cutânea <sup>11)</sup>	37	<1	16	<1	Muito comum
Pele seca <sup>12)</sup>	14	NR	9	NR	Muito comum
Dermatite acneiforme	12	<1	2	NR	Muito comum
Eritemai <sup>13)</sup>	12	NR	3	NR	Muito comum
Prurido <sup>14)</sup>	11	<1	10	NR	Muito comum
Síndrome da eritrodiesestesia palmo-plantar	6	<1	1	<1	Comum
<b>Distúrbios do tecido musculoesquelético e conjuntivo</b>					
Artralgia	28	<1	14	NR	Muito comum
Mialgia <sup>15)</sup>	20	<1	14	NR	Muito comum
Dor na extremidade	14	<1	9	NR	Muito comum
Espasmos musculares <sup>16)</sup>	11	NR	4	NR	Muito comum
Rabdomiólise	<1	<1	NR	NR	Incomum
<b>Distúrbios renais e urinários</b>					
Insuficiência renal	<1	NR	NR	NR	Incomum
<b>Distúrbios gerais e problemas no local de administração</b>					
Febre <sup>17)</sup>	63	5	11	<1	Muito comum
Fadiga <sup>18)</sup>	59	5	37	<1	Muito comum
Calafrios	37	1	4	NR	Muito comum
Edema periférico <sup>19)</sup>	16	<1	6	NR	Muito comum
Doença semelhante a uma gripe	15	<1	7	NR	Muito comum
<b>Investigações</b>					
Aumento da alanina aminotransferase <sup>20)</sup>	17	4	2	<1	Muito comum
Aumento da aspartato aminotransferase <sup>21)</sup>	16	4	2	<1	Muito comum
Aumento da fosfatase alcalina sérica	7	<1	<1	<1	Comum
Diminuição da fração de ejeção	5	NR	2	<1	Comum
<sup>1)</sup> Nasofaringite também inclui faringite. <sup>2)</sup> Neutropenia também inclui neutropenia febril e casos de diminuição da contagem neutrofílica que atinge o critério de neutropenia.. <sup>3)</sup> Dor de cabeça também inclui dor de cabeça tensional. <sup>4)</sup> Tontura também inclui vertigem. <sup>5)</sup> Coriorretinopatia também inclui distúrbio coriorretiniano. <sup>6)</sup> Descolamento de retina também inclui descolamento do epitélio do pigmentar da retina macular e descolamento do epitélio do pigmentar da retina. <sup>7)</sup> Hemorragia inclui extensa lista de centenas de termos de eventos que capturam eventos sanguíneos. <sup>8)</sup> Hipertensão inclui crise hipertensiva. <sup>9)</sup> Tosse também inclui tosse produtiva. <sup>10)</sup> Dor abdominal também inclui dor abdominal superior e dor abdominal inferior.					



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 %	
<sup>11)</sup> 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. <sup>12)</sup> Pele seca inclui também xerose e xeroderma. <sup>13)</sup> Eritema inclui eritema generalizado. <sup>14)</sup> Prurido também inclui prurido generalizado e prurido genital. <sup>15)</sup> Mialgia também inclui dor musculoesquelética e dor no peito musculoesquelética. <sup>16)</sup> Espasmos musculares também inclui rigidez musculoesquelética. <sup>17)</sup> Pirexia também inclui hiperpirexia. <sup>18)</sup> Fadiga também inclui astenia e mal-estar. <sup>19)</sup> Edema periférico também inclui inchaço periférico. <sup>20)</sup> Aumento de alanina aminotransferase inclui aumento de enzima hepática, aumento do teste de função do fígado, teste anormal da função do fígado e hipertransaminasemia. <sup>21)</sup> 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 Tafenlar:

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 BRF113928.

As reações adversas são listadas pelo MedDRA sistema órgão classe. Dentro de casa sistema órgão classe, as reações adversas são classificadas pela frequência, com a primeira reação adversas 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 13. Reações adversas de Mekinist em combinação com o dabrafenibe – CPCNP avançado**

Reações adversas	Mekinist em combinação com dabrafenibe N=93		
	Todos os graus %	Grau 3/4 %	Categoria Frequência
<b>Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo cistos e pólipos)</b>			
Carcinoma cutâneo de células escamosas	3	2	Comum
<b>Doenças sanguíneas e do sistema linfático</b>			
Neutropenia <sup>1</sup>	15	8	Muito Comum
Leucopenia	6	2	Comum

<b>Distúrbios metabólicos e nutricionais</b>			
Hiponatremia	14	9	Muito comum
Desidratação	8	3	Comum
<b>Distúrbios oftalmológicos</b>			
Deslocamento de retina/epitélio de pigmento da retina	2	NR	Comum
<b>Distúrbios do sistema nervoso</b>			
Dor de cabeça	16	NR	Muito Comum
Tontura	14	NR	Muito Comum
<b>Distúrbios Cardíacos</b>			
Fração de ejeção reduzida	9	4	Comum
<b>Distúrbios Vasculares</b>			
Hemorragia <sup>2</sup>	26	3	Muito Comum
Hipotensão	15	2	Muito Comum
Hipertensão	8	6	Comum
Embolismo pulmonar	4	2	Comum
<b>Distúrbios Gastrointestinais</b>			
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
<b>Distúrbios dos tecidos cutâneo e subcutâneo</b>			
Eritema	10	NR	Muito Comum
Pele seca	32	1	Muito Comum
Erupção cutânea <sup>3</sup>	31	3	Muito Comum
Prurido <sup>4</sup>	15	2	Muito Comum
Hiperqueratose <sup>5</sup>	13	1	Muito Comum
<b>Distúrbios músculo-esqueléticos e dos tecidos conjuntivos</b>			
Espasmos musculares	10	NR	Muito Comum
Artralgia	16	NR	Muito Comum
Mialgia	13	NR	Muito Comum
<b>Disfunções renais e urinárias</b>			
Insuficiência renal	3	1	Comum
Nefrite Túbulo-Intersticial	2	2	Comum
<b>Distúrbios gerais e problemas no local de administração</b>			
Pirexia	55	5	Muito Comum
Astenia <sup>6</sup>	47	6	Muito Comum
Edema <sup>7</sup>	35	NR	Muito Comum
Calafrios	24	1	Muito Comum
<b>Investigações</b>			
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

<sup>1</sup> Neutropenia inclui neutropenia e diminuição da contagem de neutrófilos. A contagem de neutrófilos diminui em decorrência da neutropenia.

<sup>2</sup> 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.

<sup>3</sup> A erupção cutânea inclui erupções cutâneas, erupções cutâneas generalizadas, erupções cutâneas, erupções cutâneas maculares, erupções maculopapulares e erupções cutâneas pustulares.

<sup>4</sup> O prurido inclui prurido, prurido generalizado e prurido ocular.

<sup>5</sup> A hiperqueratose inclui hiperqueratose, queratose actínica, queratose seborreica e queratose pilar.

<sup>6</sup> Astenia também inclui fadiga e mal-estar.

<sup>7</sup> O edema inclui edema generalizado e edema periférico.

NR: Não relatado

### 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 BRF117019.

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 ( $< 1/10.000$ ).

**Table 14 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
<b>Distúrbios do sangue e do sistema linfático</b>			
Neutropenia <sup>1)</sup>	15	6	Muito comum
Anemia	14	2	Muito comum
Leucopenia <sup>2)</sup>	13	NR	Muito comum
<b>Distúrbios do metabolismo e nutrição</b>			
Hiperglicemia	12	3	Muito comum
Diminuição de apetite	11	NR	Muito comum
Hipofosfatemia	6	3	Comum
Hiponatremia	3	3	Comum
<b>Distúrbios do sistema nervoso</b>			

Reações adversas	Mekinist em combinação dabrafenibe		
	Todos os graus n = 100 %	Grau3/4 n = 100 %	Categoria de frequência
Dor de cabeça	20	2	Muito comum
Tontura <sup>3)</sup>	13	NR	Muito comum
<b>Distúrbios oculares</b>			
Descolamento do epitélio pigmentar da retina	1	NR	Comum
<b>Distúrbios vasculares</b>			
Hemorragia <sup>4)</sup>	16	NR	Muito comum
Hipertensão	4	2	Comum
<b>Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino</b>			
Tosse <sup>5)</sup>	21	NR	Muito comum
<b>Distúrbios gastrointestinais</b>			
Nausea	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
<b>Distúrbios do tecido cutâneo e subcutâneo</b>			
Rash <sup>6)</sup>	31	4	Muito comum
<b>Distúrbios musculoesqueléticos e dos tecidos conjuntivos</b>			
Mialgia <sup>7)</sup>	11	1	Muito comum
Artralgia	11	NR	Muito comum
Rabdomiólise	1	1	Comum
<b>Distúrbios gerais e condições no local de administração</b>			
Fadiga <sup>8)</sup>	45	5	Muito comum
Pirexia	35	4	Muito comum
Arrepios	25	1	Muito comum
Oedema <sup>9)</sup>	17	NR	Muito comum
<b>Investigações</b>			
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
<sup>1)</sup> 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 <sup>2)</sup> Leucopenia inclui leucopenia, diminuição da contagem de leucócitos e linfopenia. <sup>3)</sup> A tontura inclui tontura, vertigem e vertigem posicional. <sup>4)</sup> A hemorragia inclui hematúria, púrpura, epistaxe, contusão ocular, sangramento gengival, hemoptise, melena, petéquias, tempo de protrombina prolongado, hemorragia retal, hemorragia retinal e hemorragia vaginal. <sup>5)</sup> Tosse inclui tosse e tosse produtiva. <sup>6)</sup> A erupção cutânea inclui erupção cutânea, erupção cutânea maculo-papular, erupção cutânea generalizada e erupção cutânea papular. <sup>7)</sup> Mialgia inclui mialgia e dor musculoesquelética. <sup>8)</sup> A fadiga inclui fadiga, astenia e mal-estar. <sup>9)</sup> Edema inclui edema e edema periférico. NR: não relatado			

## 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 irresssecável 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 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 15 – RAMs a partir da experiência pós-comercialização e estudos clínicos agrupados entre as indicações**

<b>Reações adversas ao medicamento</b>	<b>Categoria de frequência</b>
<b>Desordens do sistema imunológico</b>	
Sarcoidose	Incomum
<b>Desordens vasculares</b>	
Tromboembolismo venoso (TEV) <sup>1</sup>	Comum
<sup>1</sup> TEV inclui embolia pulmonar, trombose venosa profunda, embolia e trombose venosa.	

**Atenção: este produto é um medicamento novo, 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 Anvisa.**

#### **10. SUPERDOSE**

Existem poucos casos de superdose de Mekinist® (Mekinist) 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 02/07/2021.**



CDS 03.06.21

2021-PSB/GLC-1210-s

VPS12