

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Mekinist 0,5 mg comprimidos revestidos por película
Mekinist 2 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Mekinist 0,5 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém dimetilsulfóxido de trametinib equivalente a 0,5 mg de trametinib

Mekinist 2 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém dimetilsulfóxido de trametinib equivalente a 2 mg de trametinib

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido).

Mekinist 0,5 mg comprimidos revestidos por película

Comprimidos revestidos por película, amarelos, ovais modificados, biconvexos, com aproximadamente 5,0 x 9,0 mm, com o logo da companhia gravado numa das faces e “TT” na face oposta.

Mekinist 2 mg comprimidos revestidos por película

Comprimidos revestidos por película, cor-de-rosa, redondos, biconvexos, com aproximadamente 7,6 mm, com o logo da companhia gravado numa das faces e “LL” na face oposta.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Melanoma

Trametinib em monoterapia ou em associação com dabrafenib é indicado para o tratamento de doentes adultos com melanoma metastático ou irressecável com uma mutação BRAF V600 (ver secções 4.4 e 5.1).

Trametinib em monoterapia não demonstrou atividade clínica em doentes que tenham progredido sob terapêutica prévia com um inibidor BRAF (ver secção 5.1).

Tratamento adjuvante do melanoma

Trametinib em associação com dabrafenib é indicado para o tratamento adjuvante de doentes adultos com melanoma em estágio III com uma mutação BRAF V600, após ressecção completa.

Cancro do pulmão não pequenas células (CPNPC)

Trametinib em associação com dabrafenib é indicado para o tratamento de doentes adultos com cancro do pulmão não pequenas células avançado com uma mutação BRAF V600.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com trametinib só deve ser iniciado e supervisionado por um médico com experiência na administração de medicamentos anticancerígenos.

Antes de tomar trametinib, os doentes têm de ter confirmação da mutação BRAF V600 utilizando um teste validado.

Posologia

A dose recomendada de trametinib, utilizado em monoterapia ou em associação com dabrafenib, é 2 mg uma vez por dia. A dose recomendada de dabrafenib, quando utilizado em associação com trametinib, é 150 mg duas vezes por dia.

Duração do tratamento

Recomenda-se que os doentes continuem o tratamento com trametinib até que os doentes já não retirem benefício ou até ao desenvolvimento de toxicidade inaceitável (ver Tabela 2). No contexto adjuvante do melanoma, os doentes devem ser tratados por um período de 12 meses, exceto em caso de recorrência da doença ou toxicidade inaceitável.

Omissão de doses

Se uma dose de trametinib for omitida, só deve ser tomada se faltarem mais de 12 horas até à próxima dose prevista.

Se uma dose de dabrafenib for omitida, quando trametinib é dado em associação com dabrafenib, a dose de dabrafenib só deve ser tomada se faltarem mais de 6 horas até à próxima dose prevista.

Modificação da dose

A gestão de reações adversas pode requerer a redução da dose, a interrupção do tratamento ou descontinuação do tratamento (ver Tabelas 1 e 2).

Não estão recomendadas alterações de dose para reações adversas de carcinoma espinocelular cutâneo (CEC) ou novo melanoma primário (ver RCM de dabrafenib para mais detalhes).

Tabela 1 Reduções do nível de dose recomendadas

Nível de dose	Dose de trametinib Utilizado como monoterapia ou em associação com dabrafenib	Dose de dabrafenib* Apenas quando utilizado em associação com trametinib
Dose inicial	2 mg uma vez por dia	150 mg duas vezes por dia
1ª redução da dose	1,5 mg uma vez por dia	100 mg duas vezes por dia
2ª redução da dose	1 mg uma vez por dia	75 mg duas vezes por dia
3ª redução da dose (apenas associação)	1 mg uma vez por dia	50 mg duas vezes por dia
Não é recomendado ajuste da dose de trametinib abaixo de 1 mg uma vez por dia, quando utilizado em monoterapia ou em associação com dabrafenib. Não é recomendado ajuste da dose de dabrafenib, abaixo de 50 mg duas vezes por dia, quando utilizado em associação com trametinib.		
*Consultar a secção Posologia e modo de administração do RCM de dabrafenib, para instruções da dose de tratamento com dabrafenib em monoterapia		

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

Grau (CTCAE)*	Modificações de dose de trametinib recomendadas Utilizado em monoterapia ou em associação com dabrafenib
Grau 1 ou Grau 2 (Tolerável)	Continuar o tratamento e monitorizar como clinicamente indicado.
Grau 2 (Intolerável) ou Grau 3	Interromper o tratamento até toxicidade de Grau 0 a 1 e reduzir um nível de dose quando retomar a terapêutica.
Grau 4	Descontinuar permanentemente, ou interromper o tratamento até Grau 0-1 e reduzir um nível de dose quando retomar a terapêutica.
* A intensidade das reações adversas clínicas é classificada pelos Critérios de Terminologia Comum para Acontecimentos Adversos (CTCAE)	

Quando as reações adversas de um indivíduo estão sob controlo efetivo, pode considerar-se o re-escalamento da dose seguindo os mesmos passos posológicos da redução do nível de dose. A dose de trametinib não deve exceder 2 mg uma vez por dia.

Pirexia

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

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

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

Uveíte

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

Neoplasias não cutâneas com mutação RAS

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

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

O trametinib deve ser interrompido em doentes que têm uma diminuição absoluta, assintomática de > 10 % na LVEF comparativamente com o valor basal e a fração de ejeção é inferior ao limite normal (LLN) (ver secção 4.4). Não é necessária alteração da dose de dabrafenib quando trametinib é tomado em associação com dabrafenib. Se a LVEF recuperar, o tratamento com trametinib pode ser reiniciado, mas a dose deve ser alterada para um nível de dose inferior com monitorização cuidadosa (ver secção 4.4).

O trametinib deve ser permanentemente descontinuado em doentes com disfunção cardíaca ventricular esquerda de Grau 3 ou 4 ou se uma redução LVEF clinicamente significativa não recuperar dentro de 4 semanas (ver secção 4.4).

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

Se os doentes notificarem novas perturbações visuais como visão central diminuída, visão turva ou perda de visão em qualquer momento durante a terapêutica com trametinib, recomenda-se uma avaliação oftalmológica imediata. Em doentes que são diagnosticados com OVR, o tratamento com trametinib, quer em monoterapia quer em associação com dabrafenib, deve ser descontinuado permanentemente. Não é necessária alteração da dose de dabrafenib quando trametinib é tomado em associação com dabrafenib. Se for diagnosticado DEPR, seguir o esquema de modificação de dose na Tabela 3 abaixo para trametinib (ver secção 4.4)

Tabela 3 Modificações da dose recomendadas para trametinib para DEPR

DEPR de Grau 1	Continuar o tratamento com avaliação da retina mensal até resolução. Se o DEPR piorar seguir as instruções abaixo e suspender trametinib durante até 3 semanas
DEPR de Grau 2-3	Suspender trametinib durante até 3 semanas
DEPR de Grau 2-3 que melhora para Grau 0-1 no espaço de 3 semanas	Retomar trametinib numa dose mais baixa (reduzida em 0,5 mg) ou descontinuar trametinib em doentes a tomar 1 mg de trametinib por dia
DEPR de Grau 2-3 que não melhora para pelo menos Grau 1 no espaço de 3 semanas	Descontinuar trametinib permanentemente

Doença pulmonar intersticial (DPI)/Pneumonite

Trametinib tem que ser suspenso em doentes com suspeita de DPI ou pneumonite, incluindo doentes que apresentem sintomas e sinais pulmonares novos ou progressivos incluindo tosse, dispneia, hipoxia, derrame pleural, ou infiltrações, dependentes de exames complementares de diagnóstico clínicos. Trametinib tem que ser descontinuado permanentemente em doentes diagnosticados com DPI ou pneumonite relacionadas com o tratamento. Não é necessária alteração da dose de dabrafenib quando trametinib é tomado em associação com dabrafenib nos casos de DPI ou pneumonite.

Populações especiais

Compromisso renal

Não é necessário ajustar a dose em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado (ver secção 5.2). Não existem dados com trametinib em doentes com compromisso renal grave; como tal, a potencial necessidade para iniciar o ajuste de dose não pode ser determinada. O trametinib deve ser administrado com precaução a doentes com compromisso renal grave quando administrado em monoterapia ou em associação com dabrafenib.

Compromisso hepático

Não é necessário ajuste de dose em doentes com compromisso hepático ligeiro. Dados disponíveis de um estudo de farmacologia clínica, indicam um impacto limitado do compromisso hepático moderado a grave na exposição a trametinib (ver secção 5.2). O trametinib deve ser administrado com precaução a doentes com compromisso hepático moderado ou grave quando administrado em monoterapia ou em associação com dabrafenib.

Doentes de raça não-caucasiana

A segurança e a eficácia de trametinib não foram estabelecidas em doentes de raça não caucasiana. Não existem dados disponíveis.

Idosos

Não é necessário um ajuste da dose inicial em doentes com > 65 anos de idade. Podem ser necessários ajustes de dose mais frequentes (ver Tabelas 1 e 2 acima) em doentes com > 65 anos de idade (ver secção 4.8).

População pediátrica

A segurança e eficácia de trametinib comprimidos em crianças e adolescentes (< 18 anos) não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis. Estudos em animais jovens revelaram efeitos adversos de trametinib que não foram observados em animais adultos (ver secção 5.3).

Modo de administração

Trametinib deve ser tomado por via oral com um copo cheio de água. Os comprimidos não devem ser mastigados nem esmagados e devem ser tomados sem alimentos, pelo menos 1 hora antes ou 2 horas depois de uma refeição.

Recomenda-se que a dose de trametinib seja tomada a uma hora semelhante todos os dias. Quando trametinib e dabrafenib são tomados em associação, a dose diária de trametinib deve ser tomada à mesma hora do dia com a dose da manhã ou com a dose da noite de dabrafenib.

Se o doente vomitar depois de tomar trametinib, o doente não deve voltar a tomar a dose e deve tomar a próxima dose prevista.

Consultar o RCM de dabrafenib sobre informação sobre o modo de administração quando dado em associação com trametinib.

4.3 Contraindicações

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

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Quando trametinib é dado em associação com dabrafenib, o RCM de dabrafenib deve ser consultado antes de iniciar o tratamento. Para mais informações sobre advertências e precauções associadas ao tratamento com dabrafenib, consultar o RCM de dabrafenib.

Testes de BRAF V600

A eficácia e a segurança de trametinib não foram avaliadas em doentes cujo melanoma testou negativo para a mutação BRAF V600.

Trametinib em monoterapia comparada com inibidores do BRAF

A monoterapia com trametinib não foi comparada com o inibidor BRAF num estudo clínico em doentes com melanoma metastático ou irrecorrível positivo para uma mutação BRAF V600. Com base em comparações num estudo cruzado, os dados de sobrevivência global e sobrevivência livre de progressão parecem mostrar uma eficácia semelhante entre trametinib e os inibidores BRAF; contudo, as taxas globais de resposta foram mais baixas em doentes tratados com trametinib do que aquelas notificadas em doentes tratados com inibidores do BRAF.

Trametinib em associação com dabrafenib em doentes com melanoma que progrediram sob um inibidor BRAF

Os dados em doentes a tomar a associação de trametinib com dabrafenib que progrediram sob um inibidor BRAF prévio são limitados. Estes dados mostram que a eficácia da associação será inferior nestes doentes (ver secção 5.1). Portanto devem ser consideradas outras opções de tratamento antes do tratamento com a associação nesta população tratada previamente com inibidor BRAF. A sequenciação dos tratamentos após progressão sob terapêutica com um inibidor BRAF não foi estabelecida.

Novas neoplasias

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

Neoplasias cutâneas

Carcinoma espinocelular cutâneo (CEC)

Foram notificados casos de CEC (incluindo queratoacantoma) em doentes tratados com trametinib em associação com dabrafenib. Casos de CEC podem ser geridos com excisão e não requerem alteração do tratamento. Consultar o RCM de dabrafenib (secção 4.4).

Novo melanoma primário

Foi notificado novo melanoma primário em doentes a receber trametinib em associação com dabrafenib. Casos de novo melanoma primário podem ser geridos através de excisão e não requerem alteração do tratamento. Consultar o RCM de dabrafenib (secção 4.4).

Neoplasias não cutâneas

Com base no seu mecanismo de ação, dabrafenib pode aumentar o risco de neoplasias não cutâneas na presença de mutações RAS. Quando trametinib é utilizado em associação com dabrafenib consultar o RCM de dabrafenib (secção 4.4). Não é necessária alteração da dose de trametinib em neoplasias positivas para a mutação RAS quando tomado em associação com dabrafenib.

Hemorragias

Observaram-se casos de hemorragia, incluindo casos de hemorragia graves e hemorragias fatais, em doentes a tomar trametinib em monoterapia e em associação com dabrafenib (ver secção 4.8). O potencial destes acontecimentos em doentes com contagens de plaquetas baixas (< 75 000) não foi estabelecido dado que estes doentes foram excluídos dos ensaios clínicos. O risco de hemorragia pode estar aumentado com a utilização concomitante de terapêutica anticoagulante ou antiplaquetária. Se ocorrer hemorragia, os doentes devem ser tratados conforme clinicamente indicado.

Redução da LVEF/Disfunção ventricular esquerda

Tem sido notificado que o trametinib diminui a LVEF, quando utilizado em monoterapia ou em associação com dabrafenib (ver secção 4.8). Em ensaios clínicos, a mediana de tempo até ao início da primeira ocorrência de disfunção ventricular esquerda, insuficiência cardíaca e diminuição da LVEF foi entre 2 a 5 meses.

O trametinib deve ser administrado com precaução em doentes com função ventricular esquerda comprometida. Os doentes com disfunção ventricular esquerda, insuficiência cardíaca de Classe II, III ou IV da *New York Heart Association*, síndrome coronária aguda nos últimos 6 meses, arritmias não controladas clinicamente significativas, e hipertensão não controlada foram excluídos dos ensaios clínicos; como tal, a segurança da utilização nesta população é desconhecida. A LVEF deve ser avaliada em todos os doentes antes do início do tratamento com trametinib, um mês após o início da terapêutica, e depois aproximadamente com intervalos de 3 meses durante o tratamento (ver secção 4.2 relativamente a modificação da dose).

Em doentes a receber trametinib em associação com dabrafenib, houve notificações ocasionais de disfunção ventricular esquerda aguda grave devida a miocardite. Observou-se recuperação total após interrupção do tratamento. Os médicos devem estar atentos à possibilidade de miocardite em doentes que desenvolvam agravamento ou novos sinais ou sintomas cardíacos.

Pirexia

Foi notificada febre em ensaios clínicos com trametinib em monoterapia e em associação com dabrafenib (ver secção 4.8). A incidência e a gravidade da pirexia estão aumentadas com a terapêutica em associação (ver secção 4.4 do RCM de dabrafenib). Em doentes a receber trametinib em associação com dabrafenib, a pirexia pode ser acompanhada por calafrios graves, desidratação e hipotensão que em alguns casos podem levar a insuficiência renal aguda.

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

deve ser reiniciada com uma dose reduzida logo que a febre normalize e conforme clinicamente apropriado (ver secção 4.2).

Hipertensão

Foram notificados aumentos na pressão arterial em associação com trametinib em monoterapia ou em associação com dabrafenib em doentes com ou sem hipertensão pré-existente (ver secção 4.8). A pressão arterial deve ser medida na linha de base e monitorizada durante o tratamento com trametinib, com controlo de hipertensão através de terapêutica padrão conforme o apropriado.

Doença pulmonar intersticial (DPI)/Pneumonite

Num ensaio de Fase III, 2,4 % (5/211) dos doentes tratados com trametinib em monoterapia desenvolveram DPI ou pneumonite; todos os cinco doentes necessitaram de hospitalização. O tempo mediano até à primeira apresentação de DPI ou pneumonite foi de 160 dias (intervalo: 60 a 172 dias). Nos estudos MEK115306 e MEK116513 < 1 % (2/209) e 1 % (4/350) dos doentes tratados com trametinib em associação com dabrafenib desenvolveram pneumonite ou DPI respetivamente (ver secção 4.8).

O trametinib deve ser suspenso em doentes com suspeita de DPI ou pneumonite, incluindo doentes que apresentem sintomas pulmonares novos ou progressivos e sinais incluindo tosse, dispneia, hipoxia, derrame pleural, ou infiltrados, dependente de exames complementares de diagnóstico clínicos. O trametinib deve ser permanentemente descontinuado em doentes diagnosticados com DPI ou pneumonite relacionadas com o tratamento (ver secções 4.2). Se o trametinib estiver a ser utilizado em associação com dabrafenib a terapêutica com dabrafenib pode ser continuado na mesma dose.

Insuficiência visual

Podem ocorrer distúrbios associados com perturbações visuais, incluindo DEPR e OVR com trametinib em monoterapia ou em associação com dabrafenib. Sintomas como visão turva, diminuição da acuidade, e outros fenómenos visuais foram notificados em ensaios clínicos com trametinib (ver secção 4.8). Em ensaios clínicos foi notificada uveíte e iridociclite em doentes tratados com trametinib em associação com dabrafenib.

Trametinib não é recomendado em doentes com antecedentes de OVR. A segurança de trametinib em indivíduos com fatores de predisposição para OVR, incluindo glaucoma não controlado ou hipertensão ocular, hipertensão não controlada, diabetes mellitus não controlada, ou antecedentes de síndromes de hiperviscosidade ou hipercoagulabilidade, não foi estabelecida.

Se os doentes notificarem novas perturbações visuais, como visão central diminuída, visão turva ou perda de visão em qualquer momento durante a terapêutica com trametinib, recomenda-se uma avaliação oftalmológica imediata. Se for diagnosticado DEPR, deve ser seguido o esquema de modificação de dose na Tabela 3 (ver secção 4.2), se for diagnosticada uveíte consultar a secção 4.4 do RCM de dabrafenib. Em doentes que são diagnosticados com OVR, o tratamento com trametinib deve ser descontinuado permanentemente. Não é necessária alteração da dose de dabrafenib quando tomado em associação com trametinib após diagnóstico de OVR ou DEPR. Não é necessária alteração da dose de trametinib quando tomado em associação com dabrafenib após diagnóstico de uveíte.

Erupção cutânea

Foi observada erupção cutânea em cerca de 60 % dos doentes nos estudos de trametinib em monoterapia e em cerca de 24 % de doentes quando trametinib é usado em combinação com dabrafenib (ver secção 4.8). A maioria destes casos foram de Grau 1 ou 2 e não necessitaram de quaisquer interrupções da dose ou reduções da dose.

Rabdomiólise

Foi notificada rabdomiólise em doentes a tomar trametinib em monoterapia ou em associação com dabrafenib (ver secção 4.8). Nalguns casos os doentes conseguiram continuar trametinib. Em casos mais graves foi necessária hospitalização, interrupção ou descontinuação permanente de trametinib ou da associação de trametinib e dabrafenib. Os sinais ou sintomas de rabdomiólise devem implicar uma avaliação clínica apropriada e tratamento conforme indicado.

Insuficiência renal

Em ensaios clínicos foi identificada insuficiência renal em doentes tratados com trametinib em associação com dabrafenib. Consultar o RCM de dabrafenib (secção 4.4).

Pancreatite

Em ensaios clínicos foi notificada pancreatite em doentes tratados com trametinib em associação com dabrafenib. Consultar RCM de dabrafenib (secção 4.4).

Acontecimentos hepáticos

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

Compromisso hepático

Uma vez que as excreções hepática e biliar são as principais vias de eliminação de trametinib, a administração de trametinib deve ser efetuada com precaução em doentes com compromisso hepático moderado a grave (ver secções 4.2 e 5.2).

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

Pode ocorrer embolia pulmonar ou trombose venosa profunda quando trametinib é utilizado em monoterapia ou em associação com dabrafenib. Se os doentes desenvolverem sintomas de embolia pulmonar ou trombose venosa profunda tais como falta de ar, dor no peito ou edema do braço ou da perna, devem procurar assistência médica imediatamente. Em caso de embolia pulmonar com risco de vida descontinuar permanentemente trametinib e dabrafenib.

Reações adversas cutâneas graves

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

Doenças gastrointestinais

Foi notificada colite e perfuração gastrointestinal, incluindo com desfecho fatal, em doentes a tomar trametinib em monoterapia e em associação com dabrafenib (ver secção 4.8). O tratamento com trametinib em monoterapia ou em associação com dabrafenib deve ser utilizado com precaução em doentes com fatores de risco de perfuração gastrointestinal, incluindo antecedentes de diverticulite, metástases do trato gastrointestinal e uso concomitante de medicamentos com risco reconhecido de perfuração gastrointestinal.

Sarcoidose

Foram notificados casos de sarcoidose em doentes tratados com trametinib em associação com dabrafenib, envolvendo maioritariamente a pele, pulmões, olhos e gânglios linfáticos. Na maioria dos casos, o tratamento com trametinib e dabrafenib foi mantido. Em caso de diagnóstico de sarcoidose, deve considerar-se um tratamento adequado. É importante não interpretar erradamente a sarcoidose como progressão da doença.

Linfocitose hemofagocítica

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

Síndrome de lise tumoral (SLT)

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

Sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Efeitos de outros medicamentos no trametinib

Uma vez que o trametinib é metabolizado predominantemente através de deacetilação mediada pelas enzimas hidrolíticas (p. ex. carboxil-esterases), é pouco provável que a sua farmacocinética seja afetada por outros agentes através de interações metabólicas (ver secção 5.2). As interações fármaco-fármaco através destas enzimas hidrolíticas não podem ser excluídas e podem influenciar a exposição ao trametinib.

Trametinib é um substrato do transportador de efluxo gp-P *in vitro*. Dado que não se pode excluir que a inibição potente da gp-P hepática pode resultar no aumento dos níveis de trametinib, deve ter-se precaução quando trametinib é coadministrado com medicamentos que são inibidores potentes da gp-P (e.g. verapamilo, ciclosporina, ritonavir, quinidina, itraconazole).

Efeitos de trametinib noutros medicamentos

Com base em dados *in vitro* e *in vivo*, é pouco provável que o trametinib afete de forma significativa a farmacocinética de outros medicamentos através da interação com as enzimas CYP ou transportadores (ver secção 5.2). O trametinib pode resultar numa inibição transitória dos substratos BCRP (por ex. pitavastatina) no intestino, que pode ser minimizado com doses escalonadas (com intervalos de 2 horas) destes agentes e trametinib.

Com base em dados clínicos, não se espera perda de eficácia dos contraceptivos hormonais quando coadministrados com trametinib em monoterapia (ver secção 5.2).

Associação com dabrafenib

Quando trametinib é utilizado em associação com dabrafenib ver secções 4.4 e 4.5 do RCM de dabrafenib para interações.

Efeito dos alimentos no trametinib

Os doentes devem tomar trametinib em monoterapia ou em associação com dabrafenib pelo menos uma hora antes ou duas horas após uma refeição devido ao efeito dos alimentos na absorção de trametinib (ver secção 4.2 e 5.2).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar / Contraceção em mulheres

As doentes do sexo feminino com potencial para engravidar têm que ser aconselhadas a utilizar métodos de contraceção eficazes durante o tratamento com trametinib e até 16 semanas após parar o tratamento.

A utilização de dabrafenib pode tornar os contraceptivos orais menos eficazes e consequentemente deve ser utilizado um método de contraceção alternativo, tal como um método de barreira, quando trametinib é utilizado em associação com dabrafenib. Consultar o RCM de dabrafenib para mais informações.

Gravidez

Não existem estudos adequados e bem controlados de trametinib em mulheres grávidas. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). O trametinib não deve ser administrado a mulheres grávidas. Caso trametinib seja utilizado durante a gravidez, ou caso a doente engravide enquanto está a tomar trametinib, a doente deve ser informada do potencial risco para o feto.

Amamentação

Não se sabe se o trametinib é excretado no leite humano. Uma vez que muitos medicamentos são excretados no leite humano, não se pode excluir o risco para o lactente. O trametinib não deve ser administrado a mães a amamentar. Deve ser tomada uma decisão sobre a suspensão da amamentação ou a suspensão de trametinib, tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

Fertilidade

Não existem dados em humanos para trametinib em monoterapia ou em associação com dabrafenib. Em animais, não foram realizados estudos de fertilidade, mas foram vistos efeitos adversos nos órgãos reprodutores femininos (ver secção 5.3). O trametinib pode comprometer a fertilidade em humanos.

Homens a tomar trametinib em associação com dabrafenib

Foram observados efeitos na espermatogénese em animais aos quais foi dado dabrafenib. Os doentes do sexo masculino a tomar trametinib em associação com dabrafenib devem ser informados do potencial risco de afeção da espermatogénese, que pode ser irreversível. Consultar o RCM de dabrafenib para mais informação.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

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

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A segurança de trametinib em monoterapia foi avaliada na população de segurança integrada de 329 doentes com melanoma metastático ou irressecável com uma mutação BRAF V600 tratados com 2 mg de trametinib uma vez por dia nos estudos MEK114267, MEK113583 e MEK111054. Destes doentes, 211 doentes foram tratados com trametinib para o melanoma mutante BRAF V600 mutado no estudo de Fase III, aberto, aleatorizado MEK114267 (METRIC) (ver secção 5.1). As reações adversas mais frequentes (incidência $\geq 20\%$) para trametinib foram erupção cutânea, diarreia, fadiga, edema periférico, náuseas e dermatite acneiforme.

A segurança de trametinib em associação com dabrafenib foi avaliada na população de segurança integrada de 1076 doentes positivos para a mutação BRAF V600 com melanoma irressecável ou metastático, melanoma em estágio III com mutação BRAF V600 após ressecção completa (tratamento adjuvante) e CPNPC avançado tratados com trametinib 2 mg uma vez por dia e dabrafenib 150 mg duas vezes por dia. Desses doentes, 559 foram tratados com a associação para o melanoma positivo para a mutação BRAF V600 em 2 estudos de Fase III, aleatorizados, MEK115306 (COMBI-d), e MEK116513 (COMBI-v), 435 foram tratados com a associação no tratamento adjuvante do melanoma em estágio III com mutação BRAF V600 após ressecção completa num estudo aleatorizado de Fase III BRF115532 (COMBI-AD) e 82 foram tratados com a associação para o CPNPC positivo para a mutação BRAF V600 num estudo de Fase II, não aleatorizado, com múltiplos coortes BRF113928 (ver secção 5.1).

As reações adversas mais frequentes (incidência $\geq 20\%$) de trametinib em associação com dabrafenib foram: pirexia, fadiga, náuseas, calafrios, cefaleias, diarreia, vômitos, artralgia e erupção cutânea.

Lista tabulada das reações adversas

As reações adversas associadas a trametinib obtidas a partir de estudos clínicos e da vigilância pós-comercialização encontram-se na lista abaixo para trametinib em monoterapia (Tabela 4) e tramenitib em associação com dabrafenib (Tabela 5).

As reações adversas estão listadas abaixo por classe de sistema de órgãos MedDRA.

A seguinte convenção tem sido utilizada na classificação da frequência:

Muito frequentes $\geq 1/10$

Frequentes $\geq 1/100$ a $< 1/10$

Pouco frequentes $\geq 1/1000$ a $< 1/100$

Raros $\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$

Muito raros $< 1/10\ 000$

Desconhecido (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

As categorias foram atribuídas com base nas frequências absolutas nos dados dos ensaios clínicos.

Dentro de cada classe de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Tabela 4 Reações adversas com trametinib em monoterapia

Classe de Sistemas de Órgãos	Frequência (todos os Graus)	Reações adversas
Infeções e infestações	Frequentes	Foliculite
		Paroníquia
		Celulite
		Erupção pustulosa
Doenças do sangue e do sistema linfático	Frequentes	Anemia
Doenças do sistema imunitário	Frequentes	Hipersensibilidade ^a
Doenças do metabolismo e da nutrição	Frequentes	Desidratação
Doenças do sistema nervoso	Frequentes	Neuropatia periférica (incluindo sensorial e motora)
Afeções oculares	Frequentes	Visão turva
		Edema periorbitário
		Insuficiência visual
	Pouco frequentes	Coriorretinopatia
		Edema papilar
		Descolamento da retina
		Oclusão de veia da retina
Cardiopatias	Frequentes	Disfunção ventricular esquerda
		Fração de ejeção diminuída
		Bradicardia
	Desconhecido	Bloqueio atrioventricular ^b
Vasculopatias	Muito frequentes	Hipertensão
	Frequentes	Hemorragia ^c
		Linfedema
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Muito frequentes	Tosse
		Dispneia
	Frequentes	Pneumonite
	Pouco frequentes	Doença pulmonar intersticial

Doenças gastrointestinais	Muito frequentes	Diarreia
		Náuseas
		Vômitos
		Obstipação
		Dor abdominal
		Boca seca
	Frequentes	Estomatite
	Pouco frequentes	Perfuração gastrointestinal
Colite		
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Muito frequentes	Erupção cutânea
		Dermatite acneiforme
		Pele seca
		Prurido
		Alopécia
	Frequentes	Eritema
		Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar
		Fissuras cutâneas
Pele fissurada		
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Pouco frequentes	Rabdomiólise
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequentes	Fadiga
		Edema periférico
		Pirexia
	Frequentes	Edema facial
		Inflamação da mucosa
		Astenia
Exames complementares de diagnóstico	Muito frequentes	Aumento da aspartato aminotransferase
	Frequentes	Alanina aminotransferase aumentada
		Aumento da fosfatase alcalina sanguínea
		Creatinina fosfoquinase sérica aumentada
^a Pode apresentar-se com sintomas como febre, erupção cutânea, aumento das transaminases hepáticas e perturbações visuais		
^b Incluindo bloqueio atrioventricular completo.		
^c Os acontecimentos incluem mas não se limitam a: epistaxe, hematoquezia, hemorragia gengival, hematúria, hemorragia rectal, hemorroidal, gástrica, vaginal, conjuntival, intracraniana e pós-procedimento.		

Tabela 5 Reações adversas com trametinib em associação com dabrafenib

Classe de Sistemas de Órgãos	Frequência (todos os Graus)	Reações adversas
Infeções e infestações	Muito frequentes	Nasofaringite
	Frequentes	Infeção do trato urinário
		Celulite
		Foliculite
		Paroníquia
		Erupção pustulosa
Neoplasias benignas malignas e não especificadas (incl.quistos e polipos)	Frequentes	Carcinoma espinocelular cutâneo ^a
		Papiloma ^b
		Queratose seborreica
	Pouco frequentes	Novo melanoma primário ^c Acrocordão (pólipo fibroepitelial)
Doenças do sangue e do sistema linfático	Frequentes	Neutropenia
		Anemia
		Trombocitopenia
		Leucopenia
Doenças do sistema imunitário	Pouco frequentes	Hipersensibilidade ^d
	Raros	Sarcoidose
		Linfocitose hemofagocítica
Doenças do metabolismo e da nutrição	Muito frequentes	Diminuição do apetite
	Frequentes	Desidratação
		Hiponatremia
		Hipofosfatemia
		Hiperglicemia
	Desconhecido	Síndrome de lise tumoral
Doenças do sistema nervoso	Muito frequentes	Cefaleia
	Frequentes	Tonturas
		Neuropatia periférica (incluindo neuropatia sensorial e motora)
Afeções oculares	Frequentes	Visão turva
		Insuficiência visual
		Uveíte
	Pouco frequentes	Coriorretinopatia
		Descolamento da retina
		Edema periorbitário
Cardiopatias	Frequentes	Fração de ejeção diminuída
	Pouco frequentes	Bloqueio atrioventricular ^e
		Bradicardia
	Desconhecido	Miocardite
Vasculopatias	Muito frequentes	Hipertensão
		Hemorragia ^f
	Frequentes	Hipotensão
		Linfedema
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Muito frequentes	Tosse
	Frequentes	Dispneia
	Pouco frequentes	Pneumonite

Doenças gastrointestinais	Muito frequentes	Dor abdominal ^g
		Obstipação
		Diarreia
		Náuseas
		Vômitos
	Frequentes	Boca seca
		Estomatite
	Pouco frequentes	Pancreatite
		Colite
	Raros	Perfuração gastrointestinal
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Muito frequentes	Pele seca
		Prurido
		Erupção cutânea
		Eritema ^h
	Frequentes	Dermatite acneiforme
		Queratose actínica
		Suores noturnos
		Hiperqueratose
		Alopecia
		Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar
		Lesão da pele
		Hiperhidrose
		Paniculite
		Pele fissurada
		Fotossensibilidade
	Pouco frequentes	Dermatose neutrofílica febril aguda
	Desconhecido	Síndrome Stevens-Johnson
		Reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos
		Dermatite exfoliativa generalizada
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Muito frequentes	Artralgia
		Mialgia
		Dor na extremidade
		Espasmos musculares ⁱ
	Frequentes	Creatina fosfoquinase sérica aumentada
Doenças renais e urinárias	Pouco frequentes	Insuficiência renal
		Nefrite
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequentes	Fadiga
		Arrepios
		Astenia
		Edema periférico
		Pirexia
		Estado gripal
	Frequentes	Inflamação da mucosa
		Edema facial

Exames complementares de diagnóstico	Muito frequentes	Aumento da alanina aminotransferase
		Aumento da aspartato aminotransferase
	Frequentes	Aumento da fosfatase alcalina no sangue
		Aumento da gama-glutamyltransferase
		Aumento da creatina fosfoquinase sérica
O perfil de segurança de MEK116513 é geralmente semelhante ao de MEK115306 com as seguintes exceções: 1) As reações adversas seguintes têm uma categoria de frequência maior comparativamente com MEK115306: espasmos musculares (muito frequentes); insuficiência renal e linfoedema (frequentes); insuficiência renal aguda (pouco frequentes) 2) As seguintes reações adversas ocorreram em MEK116513 mas não ocorreram em MEK115306: insuficiência cardíaca, disfunção ventricular esquerda, doença pulmonar intersticial (pouco frequentes); 3) A reação adversa seguinte ocorreu em MEK116513 e BRF115532 mas não ocorreu em MEK115306 e BRF113928: rabdomiólise (pouco frequentes). ^a Carcinoma espinocelular cutâneo (CEC): CEC, CEC da pele, CEC <i>in situ</i> (Doença de Bowen) e queratoacantoma ^b Papiloma, papiloma da pele ^c Melanoma maligno, melanoma maligno metastático e alastramento superficial do melanoma de Estádio III ^dInclui hipersensibilidade aos medicamentos ^e Incluindo bloqueio atrioventricular completo ^f Hemorragias de várias origens, incluindo hemorragia intracraniana e hemorragia fatal ^g Dor abdominal superior e inferior ^h Eritema, eritema generalizado ⁱ Espasmos musculares, rigidez musculoesquelética		

Descrição de reações adversas selecionadas

Novas neoplasias

Podem ocorrer novas neoplasias, cutâneas e não cutâneas, quando trametinib é utilizado em associação com dabrafenib. Consultar o RCM de dabrafenib.

Hemorragia

Ocorreram acontecimentos hemorrágicos, incluindo casos hemorrágicos graves e hemorragias fatais, em doentes a tomar trametinib em monoterapia e em associação com dabrafenib. A maioria dos casos de hemorragia foi ligeira. Ocorreram hemorragias intracranianas fatais na população de segurança integrada de trametinib em associação com dabrafenib em < 1 % (8/1076) dos doentes. A mediana de tempo até ao início da primeira ocorrência de acontecimentos hemorrágicos para a associação de trametinib e dabrafenib foi 94 dias nos estudos de melanoma de Fase III e 75 dias no estudo de CPNPC para os doentes que tinham recebido anteriormente terapêutica antineoplásica.

O risco de hemorragia pode estar aumentado com a utilização concomitante de terapêutica antiplaquetária e anticoagulante. Se ocorrer hemorragia, tratar conforme clinicamente indicado (ver secção 4.4).

Diminuição da LVEF/Disfunção ventricular esquerda

Tem sido notificado que o trametinib diminui a LVEF quando utilizado em monoterapia ou em associação com dabrafenib. Em ensaios clínicos, a mediana de tempo até à primeira ocorrência de disfunção ventricular esquerda, insuficiência cardíaca e diminuição da LVEF foi entre 2 a 5 meses. Na população de segurança integrada de trametinib em associação com dabrafenib foi notificada diminuição da LVEF em 6% (65/1076) de doentes, sendo a maioria dos casos assintomáticos e reversíveis. Doentes com LVEF mais baixa do que o limite inferior do normal institucional não foram incluídos nos ensaios clínicos com trametinib. O trametinib deve ser utilizado com precaução em doentes com condições que podem comprometer a função ventricular esquerda (ver secções 4.2 e 4.4).

Pirexia

Foi notificada pirexia em ensaios clínicos com trametinib em monoterapia e em associação com dabrafenib; contudo, a incidência e a gravidade da pirexia são maiores com a terapêutica em associação. Consultar as secções 4.4 e 4.8 do RCM de dabrafenib.

Acontecimentos hepáticos

Foram notificadas reações adversas hepáticas em ensaios clínicos com trametinib em monoterapia e em associação com dabrafenib. Das reações adversas hepáticas, aumento da ALT e AST foram os acontecimentos mais frequentes e a maioria foi de Grau 1 ou 2. Com trametinib em monoterapia, mais de 90 % destes acontecimentos hepáticos ocorreram nos primeiros 6 meses do tratamento. Os acontecimentos hepáticos foram detetados nos ensaios clínicos com a monitorização de quatro em quatro semanas. É recomendado que os doentes a receber tratamento com trametinib em monoterapia ou em associação com dabrafenib realizem monitorização da função hepática de quatro em quatro semanas durante 6 meses. A monitorização hepática pode ser continuada a partir daí conforme clinicamente indicado (ver secção 4.4).

Hipertensão

Foram notificados aumentos na pressão arterial em associação com trametinib em monoterapia e em associação com dabrafenib em doentes com ou sem hipertensão pré-existente. A pressão arterial deve ser medida na linha de base e monitorizada durante o tratamento, com controlo de hipertensão através de terapêutica padrão conforme o apropriado (ver secção 4.4).

Doença pulmonar intersticial (DPI)/Pneumonite

Os doentes tratados com trametinib ou associação com dabrafenib podem desenvolver DPI ou pneumonite. O trametinib deve ser suspenso em doentes com suspeita de DPI ou pneumonite, incluindo doentes que apresentem sintomas e sinais pulmonares novos ou progressivos incluindo tosse, dispneia, hipoxia, derrame pleural, ou infiltrações, dependente de exames complementares de diagnóstico clínicos. Nos doentes diagnosticados com DPI ou pneumonite relacionada com o tratamento, o trametinib deve ser permanentemente descontinuado (ver secções 4.2 e 4.4).

Insuficiência visual

Foram observados com trametinib, distúrbios associados com perturbações visuais, incluindo DEPR e OVR. Sintomas como visão turva, diminuição da acuidade, e outros distúrbios visuais foram notificados em ensaios clínicos com trametinib (ver secções 4.2 e 4.4).

Erupção cutânea

Foi observada erupção cutânea em cerca de 60 % dos doentes quando receberam a monoterapia e em cerca de 24 % dos doentes com associação trametinib e dabrafenib nos estudos da população de segurança integrada. A maioria destes casos foram de Grau 1 ou 2 e não requereram quaisquer interrupções da dose ou reduções da dose (ver secções 4.2 e 4.4).

Rabdomiólise

Foi notificada rabdomiólise em doentes a tomar trametinib em monoterapia ou em associação com dabrafenib. Sinais ou sintomas de rabdomiólise devem garantir uma avaliação clínica apropriada e tratamento conforme o indicado (ver secção 4.4).

Pancreatite

Foi notificada pancreatite com dabrafenib em associação com trametinib. Consultar o RCM de dabrafenib.

Insuficiência renal

Foi notificada insuficiência renal com dabrafenib em associação com trametinib. Consultar o RCM de dabrafenib.

Populações especiais

Idosos

No estudo de Fase III com trametinib em doentes com melanoma metastático ou irressecável (n = 211), 49 doentes (23 %) tinham ≥ 65 anos de idade, e 9 doentes (4 %) tinham ≥ 75 anos de idade. A proporção de indivíduos que experienciou reações adversas (RA) e reações adversas graves (RAG) foi semelhante em indivíduos com < 65 anos e naqueles com ≥ 65 anos. É mais provável que os doentes com ≥ 65 anos tenham RA que levem à descontinuação permanente do medicamento, redução da dose e interrupção da dose do que aqueles com < 65 anos.

Nos estudos na população de segurança integrada de trametinib em associação com dabrafenib (n = 1076) 265 doentes, (25 %) tinham ≥ 65 anos de idade; 62 doentes (6 %) tinham ≥ 75 anos de idade. A proporção de doentes que tiveram RA foi semelhante aos com idade < 65 anos e nos com idade ≥ 65 anos em todos os estudos. Os doentes com ≥ 65 anos tiveram com mais probabilidade RAG e RA que levassem à descontinuação permanente do medicamento, redução da dose e interrupção da dose do que os doentes com < 65 anos.

Compromisso renal

Não é necessário ajustar a posologia em doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado (ver secção 5.2). O trametinib deve ser utilizado com precaução em doentes com compromisso renal grave (ver secções 4.2 e 4.4).

Compromisso hepático

Não é necessário ajuste posológico em doentes com compromisso hepático ligeiro (ver secção 5.2). O trametinib deve ser utilizado com precaução em doentes com compromisso hepático moderado ou grave (ver secções 4.2 e 4.4).

Trametinib em associação com dabrafenib em doentes com metástases cerebrais

A segurança e a eficácia da associação de trametinib e dabrafenib foram avaliadas num estudo de Fase II aberto, com múltiplos coortes, em doentes com melanoma com mutação BRAF V600 com metástases cerebrais. O perfil de segurança observado nestes doentes parece ser consistente com o perfil de segurança integrado da associação.

Notificação de suspeitas de reações adversas

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

4.9 Sobredosagem

Nos ensaios clínicos com trametinib em monoterapia foi notificado um caso de sobredosagem accidental; uma dose única de 4 mg. Não foram notificados AEs após este acontecimento de sobredosagem com trametinib. Em ensaios clínicos com a associação de trametinib e dabrafenib 11 doentes notificaram sobredosagem de trametinib (4 mg); não foram notificados AEG. Não existe tratamento específico para a sobredosagem. Se ocorrer sobredosagem, o doente deve ser tratado com monitorização de suporte apropriada conforme o necessário.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Agentes antineoplásicos, inibidores da proteína quinase; inibidores da proteína quinase ativada pelo mitogénio (MEK), Código ATC: L01EE01

Mecanismo de ação

O trametinib é um inibidor alostérico, altamente seletivo e reversível da atividade da quinase e da ativação da quinase 1 (MEK1) e MEK2 reguladas pelo sinal extracelular ativado pelo mitogénio. As proteínas MEK são componentes da via quinase relacionada com o sinal extracelular (ERK). No melanoma e noutros cancros, esta via é frequentemente ativada por formas mutadas do BRAF que ativam a MEK. Trametinib inibe a ativação da MEK pelo BRAF e inibe a atividade da quinase MEK. Trametinib inibe o crescimento de linhas celulares de melanoma mutante BRAF V600 e demonstra efeitos anti-tumorais do melanoma mutante BRAF V600 em modelos animais.

Associação com dabrafenib

Dabrafenib é um inibidor das quinases RAF. As mutações oncogénicas no BRAF levam à ativação constitutiva da via RAS/RAF/MEK/ERK. Assim, trametinib e dabrafenib inibem duas quinases nesta via, MEK e RAF e consequentemente a associação produz inibição concomitante da via. A associação de trametinib com dabrafenib revelou atividade anti tumoral *in vitro* em linhas celulares de melanoma positivo para a mutação BRAF V600 e atrasa o aparecimento de resistência *in vivo* nos xenoinxertos de melanoma positivo para a mutação BRAF V600.

Determinação do estado da mutação BRAF

Antes de tomar trametinib ou a associação com dabrafenib, os doentes devem ter confirmação de estado positivo para a mutação BRAF V600 do tumor através de um teste validado.

Nos ensaios clínicos, foram realizados testes centrais da mutação BRAF V600 utilizando um ensaio da mutação BRAF conduzidos na amostra de tumor mais recente disponível. Foram testados o tumor primário ou o tumor de um local metastático com um ensaio de reação de polimerase em cadeia específica para um alelo (PCR) desenvolvido pela Response Genetics Inc. O ensaio foi especificamente desenhado para diferenciar entre as mutações V600E e V600K. Apenas foram elegíveis para participar no estudo doentes com tumores com mutação BRAF V600E ou V600K positiva.

Subsequentemente, as amostras de todos os doentes foram reanalisadas utilizando o ensaio validado bioMerieux (bMx) THxID BRAF com marcação CE. O ensaio bMx THxID BRAF é um PCR específico para um alelo realizado no extrato de ADN do tecido tumoral FFPE. O ensaio foi desenhado para detetar as mutações BRAF V600E e V600K com elevada sensibilidade (até 5 % da sequência V600E e V600K no contexto da sequência *wild type* utilizando ADN derivado de tecido FFPE). Os ensaios não clínicos e clínicos com análises de sequenciação Sanger retrospectivas bidirecionais demonstraram que o teste também deteta com menor sensibilidade as mutações menos frequentes BRAF V600D e V600E/K601E. Dos espécimes disponíveis de ensaios não clínicos e clínicos (n=876) que eram positivos para a mutação pelo ensaio THxID BRAF e que foram adicionalmente analisados por sequenciação utilizando o método de referência, a especificidade do ensaio foi de 94 %.

Efeitos farmacodinâmicos

Trametinib suprime os níveis de ERK fosforilado nas linhas celulares tumorais de melanoma mutante BRAF V600 e nos modelos xenotransplantáveis de melanoma.

Em doentes com melanoma positivo para a mutação BRAF e NRAS, a administração de trametinib resultou em alterações dependentes da dose em biomarcadores tumorais incluindo inibição da ERK fosforilada, inibição de Ki67 (um marcador da proliferação celular), e aumentos em p27 (um marcador de apoptose). As concentrações médias de trametinib observadas após a administração de doses repetidas de 2 mg uma vez por dia excederam a concentração pré-clínica alvo ao longo do intervalo posológico de 24 h, fornecendo assim inibição sustentada da via MEK.

Eficácia e segurança clínicas

Melanoma irressecável ou metastático

Nos ensaios clínicos apenas foram estudados doentes com melanoma cutâneo. A eficácia em doentes com melanoma ocular ou da mucosa não foi avaliada.

- Trametinib em associação com dabrafenib

Treatmento de doentes naïve

A eficácia e segurança da dose recomendada de trametinib (2 mg uma vez por dia) em associação com dabrafenib (150 mg duas vezes por dia) no tratamento de doentes adultos com melanoma metastático ou irressecável com uma mutação BRAF V600 foi estudada em dois estudos de Fase III e um estudo de suporte de Fase I/II.

MEK115306 (COMBI-d):

MEK115306 foi um estudo de Fase III, aleatorizado, em dupla ocultação comparando a associação de dabrafenib e trametinib com dabrafenib e placebo em tratamento de primeira linha em indivíduos com melanoma cutâneo positivo para a mutação BRAF V600E/K irressecável (Estádio IIIC) ou metastático (Estádio IV). O objetivo primário do estudo foi sobrevivência livre de progressão (SLP), com um objetivo secundário principal de sobrevivência global (SG). Os indivíduos foram agrupados por nível de lactato desidrogenase (LDH) ($>$ limite superior do normal (ULN) *versus* $\leq$ ULN) e mutação BRAF (V600E *versus* V600K).

Um total de 423 indivíduos foram aleatorizados 1:1 para a associação (N=211) ou dabrafenib (N=212). A maioria dos indivíduos eram de raça Caucasiana ($> 99\%$) e do sexo masculino (53 %), com uma mediana de idade de 56 anos (28 % tinham ≥ 65 anos). A maioria dos indivíduos apresentava doença em Estádio IVM1c (67 %). A maioria dos indivíduos tinha LDH $\leq$ ULN (65 %), índice de desempenho *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) de 0 (72 %), e doença visceral (73 %) no início do estudo. A maioria dos indivíduos tinha uma mutação BRAF V600E (85 %). Os indivíduos com metástases cerebrais não foram incluídos no estudo.

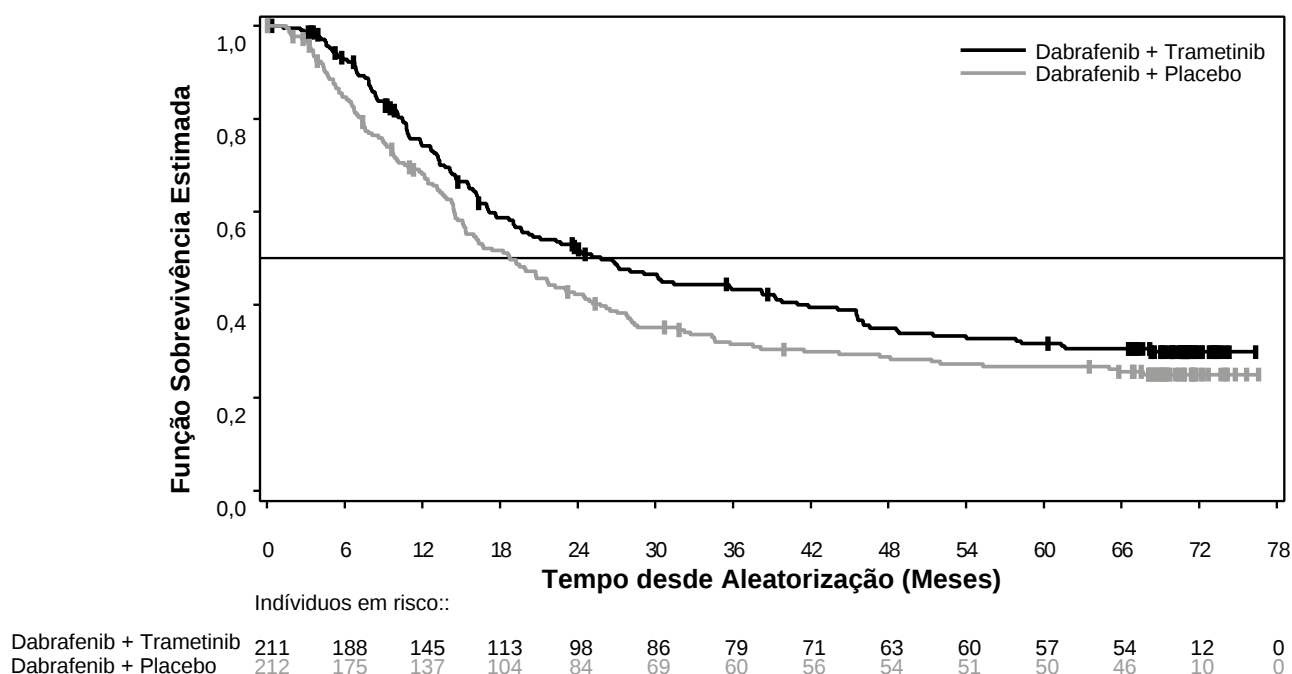
A SG mediana e as taxas de sobrevivência estimadas a 1 ano, 2 anos, 3 anos, 4 anos e 5 anos são apresentadas na Tabela 6. Numa análise da SG a 5 anos, a SG mediana para o grupo da associação foi aproximadamente 7 meses mais longa do que para dabrafenib em monoterapia (25,8 meses *versus* 18,7 meses) com taxas de sobrevivência a 5 anos de 32% para a associação *versus* 27% para dabrafenib em monoterapia (Tabela 6, Figura 1). A curva Kaplan-Meier da SG parece estabilizar a partir dos 3 a 5 anos (ver Figura 1). A taxa de sobrevivência global a 5 anos foi 40% (IC 95%: 31,2; 48,4) no grupo da associação *versus* 33% (IC 95%: 25,0; 41,0) no grupo de dabrafenib em monoterapia, para os doentes com nível de lactato desidrogenase inicial normal, e 16% (IC 95%: 8,4; 26,0) no grupo da associação *versus* 14% (IC 95%: 6,8; 23,1) no grupo de dabrafenib em monoterapia, para os doentes com nível de lactato desidrogenase inicial elevado.

Tabela 6 Resultados de sobrevivência global do Estudo MEK115306 (COMBI-d)

	Análise SG (<i>cut-off</i> dos dados: 12-Jan-2015)		Análise SG a 5 anos (<i>cut-off</i> dos dados: 10-Dez-2018)	
	Dabrafenib + Trametinib (n=211)	Dabrafenib + Placebo (n=212)	Dabrafenib + Trametinib (n=211)	Dabrafenib + Placebo (n=212)
Número de doentes				
Mortes (acontecimento), n (%)	99 (47)	123 (58)	135 (64)	151 (71)
Estimativa de SG (meses)				
Mediana (IC 95%)	25,1 (19,2, NR)	18,7 (15,2; 23,7)	25,8 (19,2; 38,2)	18,7 (15,2; 23,1)
Hazard ratio (IC 95%)	0,71 (0,55; 0,92)		0,80 (0,63; 1,01)	
valor-p	0,011		NA	
Sobrevivência global estimada, % (IC 95%)	Dabrafenib + Trametinib (n=211)		Dabrafenib + Placebo (n=212)	
A 1 ano	74 (66,8; 79,0)		68 (60,8; 73,5)	
A 2 anos	52 (44,7; 58,6)		42 (35,4; 48,9)	
A 3 anos	43 (36,2; 50,1)		31 (25,1; 37,9)	
A 4 anos	35 (28,2; 41,8)		29 (22,7; 35,2)	
A 5 anos	32 (25,1; 38,3)		27 (20,7; 33,0)	

NR = Não atingido NA = Não aplicável

Figura 1 Curvas de sobrevivência global de Kaplan-Meier do estudo MEK115306 (População ITT)



Os melhores resultados no objetivo primário de SLP foram sustentados ao longo de um período de 5 anos no grupo da associação em comparação com dabrafenib em monoterapia. Observaram-se também melhores resultados na Taxa de Resposta Global (ORR) e observou-se uma maior duração de resposta (DoR) no grupo da associação em comparação com dabrafenib em monoterapia (Tabela 7).

Tabela 7 Resultados de eficácia do Estudo MEK115306 (COMBI-d)

	Análise primária (cut-off dos dados: 26-Ago-2013)		Análise atualizada (cut-off dos dados: 12-Jan-2015)		Análise a 5 anos (cut-off dos dados: 10-Dez-2018)	
Objetivo	Dabrafenib + Trametinib (n=211)	Dabrafenib + Placebo (n=212)	Dabrafenib + Trametinib (n=211)	Dabrafenib + Placebo (n=212)	Dabrafenib + Trametinib (n=211)	Dabrafenib + Placebo (n=212)
SLP^a						
Progressão da doença ou morte, n (%)	102 (48)	109 (51)	139 (66)	162 (76)	160 (76)	166 (78)
Mediana de SLP (meses) (IC 95 %)	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 (8,1; 12,8)	8,8 (5,9; 9,3)
Hazard Ratio (IC 95 %)	0,75 (0,57; 0,99)		0,67 (0,53; 0,84)		0,73 (0,59; 0,91)	
Valor p	0,035		< 0,001 ^f		NA	
ORR^b % (IC 95 %)	67 (59,9; 73,0)	51 (44,5; 58,4)	69 (61,8; 74,8)	53 (46,3; 60,2)	69 (62,5; 75,4)	54 (46,8; 60,6)
ORR diferença (IC 95 %)	15 ^e (5,9; 24,5)		15 ^e (6,0; 24,5)		NA	
Valor p	0,0015		0,0014 ^f		NA	
DoR^c (meses)						
Mediana (IC 95 %)	9,2 ^d (7,4; NR)	10,2 ^d (7,5; NR)	12,9 (9,4; 19,5)	10,6 (9,1; 13,8)	12,9 (9,3; 18,4)	10,2 (8,3; 13,8)
a – Sobrevida livre de progressão (Avaliação pelo investigador)						
b – Taxa de Resposta Global=Resposta Completa + Resposta Parcial						
c – Duração da resposta						
d – À data do relatório a maioria (≥ 59 %) das respostas avaliadas pelo investigador ainda se encontravam em curso						
e – Diferença de ORR calculada com base no resultado da ORR não arredondado						
f – A análise atualizada não foi pré-planeada e o valor-p não foi ajustado para teste múltiplo						
NR = Não atingido						
NA = Não aplicável						

MEK116513 (COMBI-v):

O Estudo MEK116513 foi um estudo de Fase III, aberto, aleatorizado, com 2-grupos, comparando a terapêutica de associação dabrafenib e trametinib com vemurafenib em monoterapia no melanoma irresssecável ou metastático positivo para a mutação BRAF V600. O objetivo primário do estudo foi a SG com um objetivo principal secundário de SLP. Os indivíduos foram estratificados pelo nível de lactato desidrogenase (LDH) (> ao limite superior do normal (ULN) *versus* ≤ ULN) e mutação BRAF (V600E *versus* V600K).

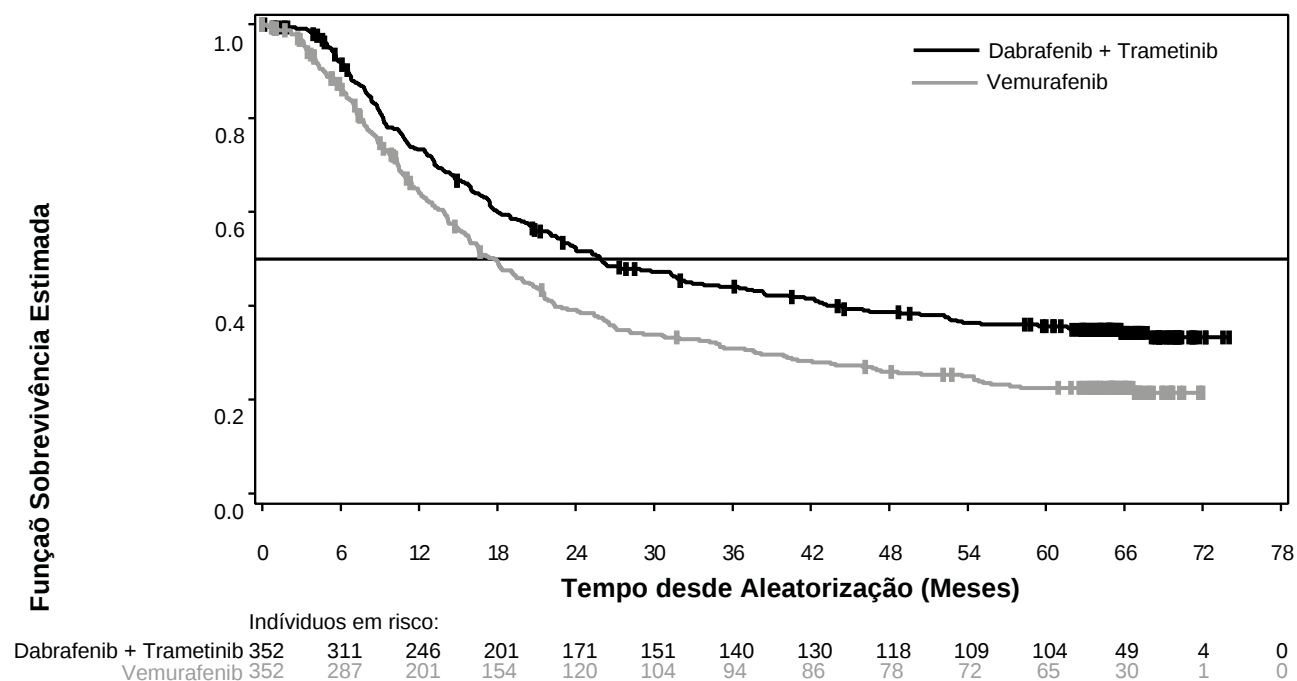
Um total de 704 indivíduos foram aleatorizados 1:1 para a associação ou para vemurafenib. A maioria dos indivíduos eram de raça Caucasiana (> 96 %) e do sexo masculino (55 %), com uma mediana de idade de 55 anos (24 % tinham ≥ 65 anos). A maioria dos indivíduos apresentava doença em Estádio IV M1c (61 % global). A maioria dos indivíduos tinha LDH ≤ ULN (67 %), índice de desempenho ECOG de 0 (70 %), e doença visceral (78 %) no início do estudo. No total, 54 % dos indivíduos tinha < 3 locais de doença no início do estudo. A maioria dos indivíduos tinha melanoma positivo para a mutação BRAF V600E (89 %). Os indivíduos com metástases cerebrais não foram incluídos no ensaio.

A SG mediana e as taxas de sobrevivências estimadas a 1 ano, 2 anos, 3 anos, 4 anos e 5 anos são apresentadas na Tabela 8. Numa análise da SG a 5 anos, SG mediana para o grupo da associação foi aproximadamente 8 meses mais longa que a SG mediana para vemurafenib em monoterapia (26,0 meses *versus* 17,8 meses) com taxas de sobrevivência a 5 anos de 36% para a associação *versus* 23% para vemurafenib em monoterapia (Tabela 8, Figura 2). A curva Kaplan-Meier da SG parece estabilizar a partir dos 3 a 5 anos (ver Figura 2). A taxa de sobrevivência global a 5 anos foi 46% (IC 95%: 38,8; 52,0) no grupo da associação *versus* 28% (IC 95%: 22,5; 34,6) no grupo vemurafenib em monoterapia, para os doentes com nível de lactato desidrogenase inicial normal, e 16% (IC 95%: 9,3; 23,3) no grupo da associação *versus* 10% (IC 95%: 5,1; 17,4) no grupo vemurafenib em monoterapia, para os doentes com nível de lactato desidrogenase inicial elevado.

Tabela 8 Resultados de sobrevivência global do Estudo MEK116513 (COMBI-v)

	Análise SG (<i>cut-off</i> dos dados: 13-Mar-2015)		Análise SG a 5 anos (<i>cut-off</i> dos dados: 08-Out-2018)	
	Dabrafenib + Trametinib (n=352)	Vemurafenib (n=352)	Dabrafenib + Trametinib (n=352)	Vemurafenib (n=352)
Número de doentes				
Mortes (acontecimento), n (%)	155 (44)	194 (55)	216 (61)	246 (70)
Estimativas de SG (meses)				
Mediana (IC 95%)	25,6 (22,6; NR)	18,0 (15,6; 20,7)	26,0 (22,1; 33,8)	17,8 (15,6; 20,7)
Hazard ratio ajustada (IC 95%)	0,66 (0,53; 0,81)		0,70 (0,58; 0,84)	
valor-p	< 0,001		NA	
Sobrevivência global estimada, % (IC 95%)	Dabrafenib + Trametinib (n=352)		Vemurafenib (n=352)	
A 1 ano	72 (67; 77)		65 (59; 70)	
A 2 anos	53 (47,1; 57,8)		39 (33,8; 44,5)	
A 3 anos	44 (38,8; 49,4)		31 (25,9; 36,2)	
A 4 anos	39 (33,4; 44,0)		26 (21,3; 31,0)	
A 5 anos	36 (30,5; 40,9)		23 (18,1; 27,4)	
NR = Não atingida, NA = Não aplicável				

Figura 2 Curvas de Kaplan-Meier da análise de SG atualizada para o Estudo MEK116513



Os melhores resultados no objetivo secundário de SLP foram sustentados ao longo de um período de 5 anos no grupo da associação em comparação com vemurafenib em monoterapia. Observaram-se também melhores resultados na ORR e observou-se uma duração de resposta (DoR) mais longa no grupo da associação em comparação com o grupo vemurafenib em monoterapia (Tabela 9).

Tabela 9 Resultados de eficácia para o Estudo MEK116513 (COMBI-v)

	Análise primária (<i>cut off</i> dos dados: 17-Abr-2014)		Análise a 5 anos (<i>cut off</i> dos dados: 08-Out-2018)	
Objetivo	Dabrafenib + Trametinib (n=352)	Vemurafenib (n=352)	Dabrafenib + Trametinib (n=352)	Vemurafenib (n=352)
SLP^a				
Progressão de doença ou morte, n (%)	166 (47)	217 (62)	257 (73)	259 (74)
SLP mediana (meses) (IC 95 %)	11,4 (9,9; 14,9)	7,3 (5,8; 7,8)	12,1 (9,7; 14,7)	7,3 (6,0; 8,1)
<i>Hazard Ratio</i> (IC 95 %)	0,56 (0,46; 0,69)		0,62 (0,52; 0,74)	
Valor p	< 0,001		NA	
ORR^b % (IC 95 %)	64 (59,1; 69,4)	51 (46,1; 56,8)	67 (62,2; 72,2)	53 (47,2; 57,9)
Diferença ORR (IC 95 %)	13 (5,7; 20,2)		NA	
Valor P	0,0005		NA	
DoR^c (meses)				
Mediana (IC 95 %)	13,8 ^d (11,0; NR)	7,5 ^d (7,3; 9,3)	13,8 (11,3; 18,6)	8,5 (7,4; 9,3)
a – Sobrevida livre de progressão (avaliação do investigador) b – Taxa de Resposta Global=Resposta Completa + Resposta Parcial c – Duração da resposta d – À data do relatório a maioria (59% de dabrafenib+trametinib e 42% de vemurafenib) das respostas avaliadas pelo investigador ainda se encontravam em curso NR = Não atingido NA = Não aplicável				

Tratamento prévio com inibidor BRAF

Existem dados limitados em doentes a tomar a associação de trametinib com dabrafenib que progrediram sob um inibidor BRAF prévio.

A Parte B do estudo BRF113220 incluiu um *cohort* de 26 doentes que tinham progredido após um inibidor BRAF. A associação de trametinib 2 mg uma vez por dia e dabrafenib 150 mg duas vezes por dia demonstrou atividade clínica limitada em doentes que progrediram sob um inibidor do BRAF (ver secção 4.4). A taxa de resposta confirmada, avaliada pelo investigador, foi de 15 % (95 % IC: 4,4; 34,9) e a mediana da SLP foi 3,6 meses (95 % IC: 1,9; 5,2). Resultados semelhantes foram observados nos 45 doentes que transitaram do dabrafenib em monoterapia para a associação de trametinib 2 mg uma vez por dia e dabrafenib 150 mg duas vezes por dia na Parte C deste estudo. Nestes doentes foi observada uma taxa de resposta confirmada de 13 % (95 % IC: 5,0; 27,0) com uma SLP mediana de 3,6 meses (95 % IC: 2; 4).

Doentes com metástases cerebrais

A eficácia e segurança de trametinib em associação com dabrafenib em doentes com melanoma positivo para a mutação BRAF com metastização cerebral, foram avaliadas num estudo de Fase II, multicêntrico, aberto, não-aleatorizado (estudo COMBI-MB). Foi incluído um total de 125 doentes em quatro coortes:

- Coorte A: doentes com melanoma com mutação BRAF V600E, com metástases cerebrais assintomáticas, sem terapia prévia localizada dirigida ao cérebro e índice de desempenho ECOG de 0 ou 1.
- Coorte B: doentes com melanoma com mutação BRAF V600E, com metástases cerebrais assintomáticas, com terapia prévia localizada dirigida ao cérebro e índice de desempenho ECOG de 0 ou 1.
- Coorte C: doentes com melanoma com mutação BRAF V600D/K/R, com metástases cerebrais assintomáticas, com ou sem terapia prévia localizada dirigida ao cérebro e índice de desempenho ECOG de 0 ou 1.
- Coorte D: doentes com melanoma com mutação BRAF V600D/E/K/R, com metástases cerebrais sintomáticas, com ou sem terapia prévia localizada dirigida ao cérebro e índice de desempenho ECOG de 0 ou 1 ou 2.

O objetivo primário do estudo foi a resposta intracraniana no Coorte A, definida como a percentagem de doentes com uma resposta intracraniana confirmada, avaliada pelo investigador utilizando o *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors* (RECIST) modificado, versão 1.1. A resposta intracraniana avaliada pelo investigador nos Coortes B, C e D foram objetivos secundários do estudo. Devido ao reduzido tamanho da amostra, refletido em amplos IC 95%, os resultados dos Coortes B, C, e D devem ser interpretados cuidadosamente. Os resultados de eficácia estão resumidos na Tabela 10.

Tabela 10 Dados de eficácia por avaliação do investigador do estudo COMBI-MB

	População todos os doentes tratados			
Objetivos/ avaliação	Coorte A N=76	Coorte B N=16	Coorte C N=16	Coorte D N=17
Taxa de resposta intracraniana, % (IC 95 %)				
	59% (47,3; 70,4)	56% (29,9; 80,2)	44% (19,8; 70,1)	59% (32,9; 81,6)
Duração da resposta intracraniana, mediana, meses (IC 95 %)				
	6,5 (4,9; 8,6)	7,3 (3,6; 12,6)	8,3 (1,3; 15,0)	4,5 (2,8; 5,9)
Taxa de resposta global, % (IC 95%)				
	59% (47,3; 70,4)	56% (29,9; 80,2)	44% (19,8; 70,1)	65% (38,3; 85,8)
Sobrevivência livre de progressão, mediana, meses (IC 95 %)				
	5,7 (5,3; 7,3)	7,2 (4,7; 14,6)	3,7 (1,7; 6,5)	5,5 (3,7; 11,6)
Sobrevivência global, mediana, meses (IC 95%)				
	10,8 (8,7; 17,9)	24,3 (7,9; NR)	10,1 (4,6; 17,6)	11,5 (6,8; 22,4)
IC = intervalo de confiança NR = não atingido				

- Trametinib em monoterapia

Doentes sem tratamento prévio

A eficácia e a segurança de trametinib em doentes com melanoma irresssecável ou metastático mutante BRAF (V600E e V600K) foram avaliadas num estudo de Fase III aberto e aleatorizado (MEK114267 [METRIC]). Foi requerida a medição do estado de mutação BRAF V600 dos doentes.

Os doentes (N=322) sem tratamento prévio ou que podem ter recebido um tratamento com quimioterapia anterior na definição metastática [população com Intenção de Tratar (ITT)] foram aleatorizados 2:1 para receber 2 mg de trametinib uma vez por dia ou quimioterapia (1000 mg/m² de dacarbazina de 3 em 3 semanas ou 175 mg/m² de paclitaxel de 3 em 3 semanas). O tratamento continuou para todos os doentes até progressão da doença, morte ou suspensão.

O objetivo de eficácia primário do estudo foi avaliar a eficácia de trametinib quando comparado com a quimioterapia no que diz respeito à sobrevivência livre de progressão (SLP) em doentes com melanoma positivo para a mutação BRAF V600E/K avançada/metastática sem antecedentes prévios de metástases cerebrais (N=273) que é considerada a população de eficácia primária. Os objetivos de eficácia secundários foram sobrevivência livre de progressão (SLP) na população ITT e SG, ORR e DoR na população de eficácia primária e na população ITT. Aos doentes, incluídos no braço de quimioterapia, foi permitido trocar para o braço de trametinib após confirmação independente de progressão. Dos doentes com progressão da doença confirmada, incluídos no braço de quimioterapia, um total de 51 (47 %) trocou para receber trametinib.

As características na linha de base foram equilibradas entre os grupos de tratamento na população de eficácia primária e a população ITT. Na população ITT, 54 % dos doentes eram do sexo masculinos e todos eram Caucasianos. A idade mediana foi 54 anos (22 % tinham ≥ 65 anos); todos os doentes tinham índice de desempenho ECOG de 0 ou 1; e 3 % tinham antecedentes de metástases cerebrais. A maioria (87 %) da população ITT tinha a mutação BRAF V600E e 12 % dos doentes tinha BRAF V600K. A maioria dos doentes (66 %) não recebeu quimioterapia anterior para a doença avançada ou metastática.

Os resultados de eficácia na população de eficácia primária foram consistentes com aqueles na população ITT; como tal, apenas os dados de eficácia para a população ITT são apresentados na Tabela 11. As curvas Kaplan-Meier do investigador que avaliou a sobrevivência global (análise subsequente a 20 de maio de 2013) são apresentadas na Figura 3.

Tabela 11 Resultados de eficácia avaliados pelo investigador (população ITT)

Objetivo de eficácia	Trametinib	Quimioterapia^a
Sobrevivência Livre de Progressão	(N=214)	(N=108)
SLP mediana (meses) (IC 95 %)	4,8 (4,3, 4,9)	1,5 (1,4, 2,7)
Hazard Ratio (IC 95 %) valor de p	0,45 (0,33, 0,63) < 0,0001	
Taxa de Resposta Global (%)	22	8
ITT = Intenção de Tratar; SLP=Sobrevivência livre de progressão; IC=intervalo de confiança.		
^a A quimioterapia incluiu doentes com 1000 mg/m ² de dacarbazina de 3 em 3 semanas ou 175 mg/m ² de paclitaxel de 3 em 3 semanas.		

O resultado SLP foi consistente no subgrupo de doentes com melanoma positivo para a mutação V600K (HR=0,50; [IC 95 %: 0,18, 1,35], p=0,0788).

Foi realizada uma análise de sobrevivência global (SG) adicional com base no corte de dados de 20 de maio de 2013, ver Tabela 12.

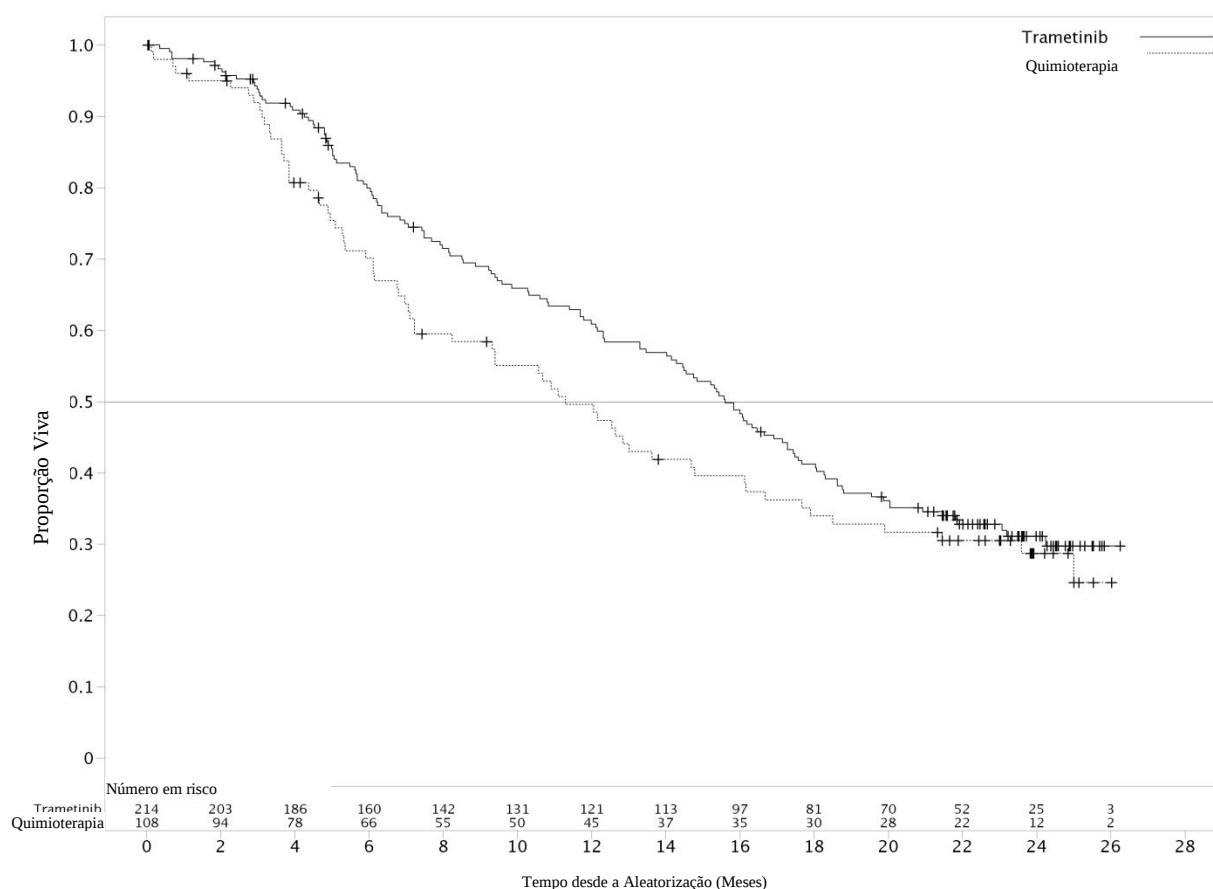
Em outubro de 2011, 47 % dos indivíduos havia trocado, enquanto em maio de 2013, 65 % dos indivíduos havia trocado.

Tabela 12 Dados de sobrevivência das análises primárias e das análises subsequentes

Data de ponto de corte	Tratamento	Número de mortes (%)	SG mediana meses (IC 95 %)	Hazard ratio (IC 95 %)	Porcentagem de sobrevivência aos 12 meses (IC 95 %)
26 de outubro de 2011	Quimioterapia (n=108)	29 (27)	NA	0,54 (0,32, 0,92)	NA
	Trametinib (n=214)	35 (16)	NA		NA
20 de maio 2013	Quimioterapia (n=108)	67 (62)	11,3 (7,2, 14,8)	0,78 (0,57, 1,06)	50 (39,59)
	Trametinib (n=214)	137 (64)	15,6 (14,0, 17,4)		61 (54, 67)

NA=não atingido

Figura 3 Curvas Kaplan-Meier de sobrevivência global (SG - análise subsequente em 20 de maio de 2013)



Tratamento prévio com inibidor BRAF

Num estudo de Fase II com um só braço, desenhado para avaliar a taxa de resposta objetiva, segurança e farmacocinética após a dosagem de 2 mg de trametinib uma vez por dia em doentes com melanoma metastático positivo para a mutação BRAF V600E, V600K, ou V600D (MEK113583), foram inscritos dois coortes separados: Coorte A: doentes com tratamento anterior com um inibidor do BRAF com ou sem outra terapêutica prévia, Coorte B: doentes com pelo menos uma quimioterapia ou imunoterapia prévia, sem tratamento prévio com um inibidor do BRAF.

No Coorte A deste estudo, o trametinib não demonstrou atividade clínica em doentes que progrediram numa terapêutica prévia com um inibidor do BRAF.

Tratamento adjuvante de melanoma de Estádio III

BRF115532 (COMBI-AD)

A eficácia e segurança de trametinib em associação com dabrafenib foram estudadas num estudo de Fase III, multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo em doentes com melanoma cutâneo em Estádio III (Estádio IIIA [metástase em nódulo linfático > 1 mm], IIIB ou IIIC) com uma mutação BRAF V600 E/K, após ressecção completa.

Os doentes foram aleatorizados 1:1 para receber tratamento de associação (dabrafenib 150 mg duas vezes por dia e trametinib 2 mg uma vez por dia) ou dois placebos durante um período de 12 meses. O recrutamento exigiu ressecção completa do melanoma com linfadenectomia completa nas 12 semanas anteriores à aleatorização. Qualquer tratamento anti-neoplásico sistémico anterior, incluindo radioterapia, não foi permitido. Doentes com antecedentes de neoplasia eram elegíveis, se estivessem livres de doença durante, pelo menos, 5 anos. Doentes que tivessem neoplasias com ativação de mutações RAS confirmadas não eram elegíveis. Os doentes foram estratificados por tipo de mutação BRAF (V600E *versus* V600K) e estágio da doença antes da cirurgia utilizando a 7ª edição do Sistema de Estadiamento do Melanoma do American Joint Committee on Cancer (AJCC) (por sub-estádio do estágio III, indicando diferentes níveis de envolvimento dos nódulos linfáticos e tamanho do tumor primário do tumor primário e ulceração). O objetivo primário foi sobrevivência livre de recidiva (SLR) avaliada pelo investigador, definida como o tempo desde a aleatorização até recidiva da doença ou morte por qualquer causa. Foi efetuada avaliação radiológica do tumor a cada 3 meses durante os primeiros dois anos e a cada 6 meses depois, até ser observada a primeira recidiva. O objetivo secundário incluiu sobrevivência global (SG; principal objetivo secundário), ausência de recidiva (FFR) e sobrevivência livre de metastização à distância (metástases distantes) (DMFS).

Um total de 870 doentes foram, aleatorizados para os grupos da terapêutica de associação (n=438) e placebo (n=432). A maioria dos doentes eram caucasianos (99%) e do sexo masculino (55%), com uma mediana de idade de 51 anos (18% tinham ≥ 65 anos). O estudo incluiu doentes com todos os sub-estádios do estágio III da doença antes da ressecção; 18% destes doentes tinham envolvimento dos nódulos linfáticos apenas identificável por microscópio e não tinham ulceração do tumor primário. A maioria dos doentes tinha uma mutação BRAF V600E (91%).

A mediana da duração do *follow-up* no momento da análise primária foi 2,83 anos no grupo da associação dabrafenib e trametinib e 2,75 anos no grupo placebo.

Os resultados para a análise primária de SLR são apresentados na Tabela 13. O estudo mostrou uma diferença estatisticamente significativa para o objetivo primário de SLR avaliado pelo investigador entre os grupos de tratamento, com uma SLR mediana de 16,6 meses para o grupo placebo e ainda não atingida para o grupo da associação (HR: 0,47; intervalo de confiança 95%: (0,39; 0,58); $p=1,53 \times 10^{-14}$). O benefício observado de SLR foi demonstrado consistentemente nos vários subgrupos de doentes, incluindo idade, sexo e raça. Os resultados foram também consistentes no vários fatores de estratificação para estágio de doença e tipo de mutação BRAF V600.

Tabela 13 Resultados de SLR avaliada pelo investigador para o estudo BRF115532 (Análise primária do COMBI-AD)

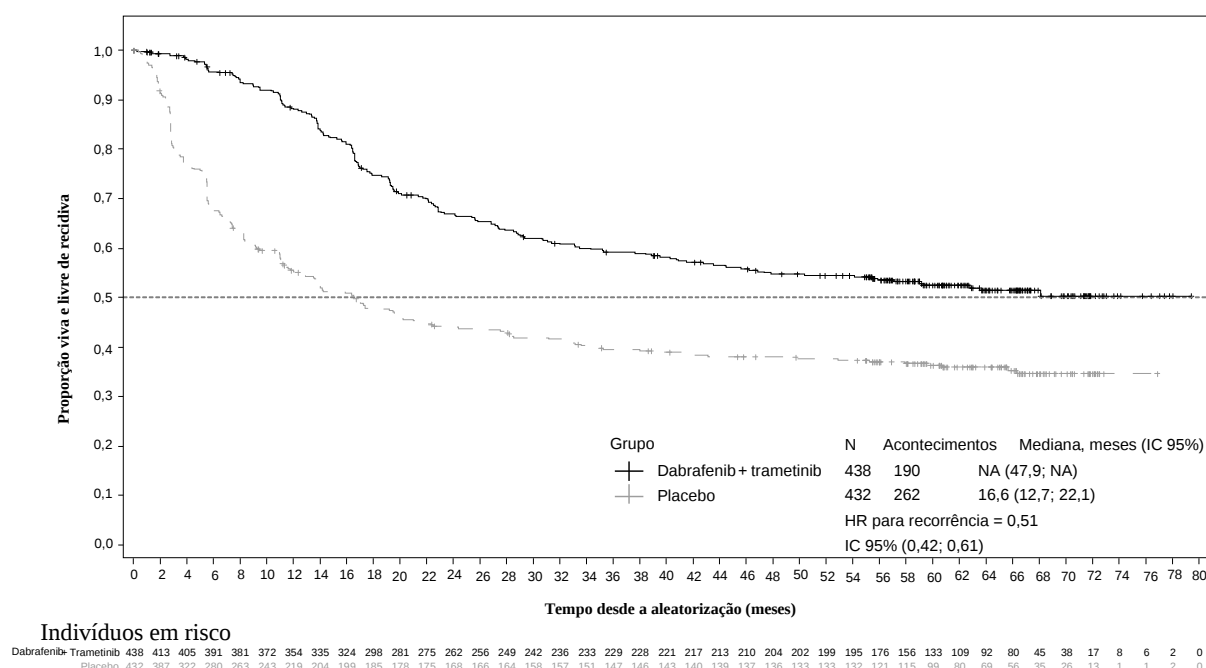
Parâmetro SLR	Dabrafenib + Trametinib N=438	Placebo N=432
Número de acontecimentos, n (%)	166 (38%)	248 (57%)
Recorrência	163 (37%)	247 (57%)
Recidiva com metástase à distância	103 (24%)	133 (31%)
Morte	3 (< 1%)	1 (< 1%)
Mediana (meses) (IC 95%)	NE (44,5; NE)	16,6 (12,7; 22,1)
Hazard ratio ^[1] (95%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

^[1] O *hazard ratio* é obtido a partir do modelo estratificado de Pike.

^[2] o valor p é obtido a partir do teste de logrank bilateral estratificado (os fatores de estratificação foram estágio de doença – IIIA vs. IIIB vs. IIIC – e tipo de mutação BRAF V600 – V600E vs. V600K)
NE = não estimável

Com base em dados atualizados de um *follow-up* adicional de 29 meses comparativamente com a análise primária (*follow-up* mínimo de 59 meses), o benefício na SLR foi mantido com um *HR* estimado de 0,51 (IC 95%: 0,42; 0,61) (Figura 4). A taxa de SLR a 5 anos no grupo da associação foi 52% (IC 95%: 48; 58) comparativamente a 36% (IC 95%: 32; 41) no grupo placebo.

Figura 4 Curvas Kaplan-Meier de SLR para o Estudo BRF115532 (população ITT, resultados atualizados)



No momento da análise final da SG, a duração média do acompanhamento foi de 8,3 anos no grupo da associação e 6,9 anos no grupo placebo. A diferença observada na SG não foi estatisticamente significativa (HR: 0,80; IC 95%: 0,62, 1,01) com 125 acontecimentos (29%) no grupo da associação e 136 acontecimentos (31%) no grupo placebo. As taxas estimadas de SG em 5-anos foram de 79% no grupo da associação e 70% no grupo placebo, e as taxas estimadas de SG em 10-anos foram de 66% no grupo da associação e 63% no grupo placebo.

Cancro do pulmão não pequenas células

Estudo BRF113928

A eficácia e segurança de trametinib em associação com dabrafenib foi avaliada num estudo aberto de Fase II, não aleatorizado, multicêntrico, com três coortes, em que foram incluídos doentes com CPNPC com uma mutação BRAF V600E em Estádio IV. O objetivo primário foi a taxa de resposta global (ORR) utilizando RECIST 1.1 avaliado pelo investigador. Os objetivos secundários incluíam DoR, SLP, SG, segurança e farmacocinética da população. A ORR, DoR e SLP foram também avaliadas por um Comité de Revisão Independente (CRI) como análise de sensibilidade.

Os coortes foram incluídos sequencialmente:

- Coorte A: Monoterapia (dabrafenib 150 mg duas vezes por dia), 84 doentes incluídos. 78 doentes tinham tido tratamento sistémico anterior para a sua doença metastática.
- Coorte B: Terapêutica de associação (dabrafenib 150 mg duas vezes por dia e trametinib 2 mg uma vez por dia), 59 doentes incluídos. 57 doentes tinham tido 1-3 linhas de tratamento sistémico anteriores para a sua doença metastática. 2 doentes não tinham tido tratamento prévio e foram incluídos na análise dos doentes incluídos no Coorte C.
- Coorte C: Terapêutica de associação (dabrafenib 150 mg duas vezes por dia e trametinib 2 mg uma vez por dia), 34 doentes. Todos os doentes receberam o medicamento do estudo como tratamento de primeira linha para doença metastática.

Do total de 93 doentes incluídos nos coortes B e C da terapêutica de associação, a maioria era Caucasiana (> 90%), semelhante no que respeita mulheres *versus* homens (54% *versus* 46%), com uma mediana de idade de 64 anos dos doentes na segunda e seguintes linhas de tratamento e de 68 anos dos doentes em primeira linha. A maior parte dos doentes (94%) incluídos nos coortes tratados com terapêutica de associação tinham um nível de desempenho ECOG de 0 ou 1, 26 (28%) nunca tinha fumado. A maioria dos doentes tinha histologia não escamosa. Na população previamente tratada, 38 doentes (67%) tinha uma linha de terapêutica anti-neoplásica sistémica para doença metastática.

Aquando da análise primária o objetivo primário ORR avaliado pelo investigador na população de primeira linha foi 61,1% (IC 95%, 43,5%, 76,9%), e na população previamente tratada foi 66,7% (IC 95%, 52,9%, 78,6%). Atingiu-se significado estatístico para rejeitar a hipótese nula de que a ORR de dabrafenib em associação com trametinib para esta população com CPNPC foi inferior ou igual a 30%. Os resultados da ORR avaliados pelo CRI foram consistentes com a avaliação do investigador. A análise final da eficácia, realizada 5 anos após a primeira dose do último indivíduo é apresentada na Tabela 14.

Tabela 14 Resumo de eficácia no coortes de tratamento com associação com base na revisão do investigador e revisão radiológica independente

Objetivo	Análise	Associação 1ª Linha N=36 ¹	Associação mais 2ª Linha N=57 ¹
Resposta global confirmada n (%) (IC 95%)	Pelo Investigador Pelo CRI	23 (63,9%) (46,2; 79,2) 23 (63,9%) (46,2; 79,2)	39 (68,4%) (54,8; 80,1) 36 (63,2%) (49,3; 75,6)
DoR mediana Meses (IC 95%)	Pelo Investigador Pelo CRI	10,2 (8,3; 15,2) 15,2 (7,8; 23,5)	9,8 (6,9; 18,3) 12,6 (5,8; 26,2)
SLP mediana Meses (IC 95%)	Pelo Investigador Pelo CRI	10,8 (7,0; 14,5) 14,6 (7,0; 22,1)	10,2 (6,9; 16,7) 8,6 (5,2; 16,8)
SG mediana Meses (IC 95%)	-	17,3 (12,3; 40,2)	18,2 (14,3; 28,6)
¹ cut-off de dados: 7 de janeiro de 2021			

Outros estudos – Análise da gestão de pirexia

Estudo CPDR001F2301 (COMBI-i) e Estudo CDRB436F2410 (COMBI-Aplus)

É observada pirexia em doentes tratados com dabrafenib e trametinib em combinação. Os estudos de registo inicial para a terapêutica de combinação no contexto do melanoma irresecável ou metastático (COMBI-d e COMBI-v, total N=559) e no contexto do melanoma adjuvante (COMBI-AD, N=435) recomendavam apenas a interrupção do dabrafenib em caso de pirexia (febre $\geq 38,5$ °C). Em dois estudos subsequentes, em melanoma irresecável ou metastático (COMBI-i grupo de controlo, N=264) e no contexto do melanoma adjuvante (COMBI-Aplus, N=552), foi recomendado interromper ambos os medicamentos quando a temperatura do doente é ≥ 38 °C (COMBI-Aplus), ou ao primeiro sintoma de pirexia (COMBI-i; COMBI-Aplus para pirexia recorrente). No COMBI-i e COMBI-Aplus houve uma menor incidência de pirexia grau 3/4, complicações de pirexia, hospitalização devida a eventos adversos graves de interesse especial (EAIS) de pirexia, de tempo gasto em EAIS de pirexia, e em descontinuações permanentes dos dois medicamentos devido a EAIS de pirexia (o último apenas no contexto adjuvante) em comparação com o COMBI-d, COMBI-v e COMBI-AD. O estudo COMBI-Aplus atingiu o objetivo primário com uma taxa composta de 8,0% (95% IC: 5,9; 10,6) para pirexia de grau 3/4, hospitalização devida a pirexia, ou descontinuação permanente devido a pirexia, em comparação com 20,0% (95% IC: 16,3; 24,1) do histórico de controlo (COMBI-AD).

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com trametinib em todos os subgrupos da população pediátrica com melanoma e neoplasias malignas (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Trametinib é absorvido por via oral com um tempo mediano para atingir as concentrações máximas de 1,5 horas após a toma. A biodisponibilidade absoluta mediana de uma dose de um único comprimido de 2 mg é de 72 % relativa a uma microdose intravenosa (IV). O aumento na exposição (C_{max} e AUC) foi proporcional à dose após a dose repetida. Após a administração de 2 mg uma vez por dia, a C_{max} média geométrica em estado estacionário, a AUC_(0- τ) e a concentração pré-dose foram de 22,2 ng/ml, 370 ng*hr/ml e 12,1 ng/ml, respetivamente com uma relação pico-vale baixa (1,8). A variabilidade interindividual em estado estacionário foi baixa (< 28 %).

O trametinib é acumulado com doses diárias repetidas com um rácio de acumulação médio de 6,0 com uma dose de 2 mg uma vez por dia. O estado estacionário foi atingido ao Dia 15.

A administração de uma dose única de trametinib com uma refeição rica em calorias, rica em gorduras resultou numa diminuição de 70 % e 10 % na C_{max} e AUC, respetivamente comparada com condições em jejum (ver secções 4.2 e 4.5).

Distribuição

A ligação de trametinib às proteínas plasmáticas humanas é de 97,4 %. Trametinib tem um volume de distribuição de aproximadamente 1200 L determinado após a administração de uma microdose intravenosa de 5 µg.

Biotransformação

Estudos *in vitro* e *in vivo* demonstraram que o trametinib é metabolizado predominantemente através de deacetilação sem ou em associação com mono-oxigenação. O metabolito deacetilado foi adicionalmente metabolizado por glucuronoconjugação. A oxidação do CYP3A4 é considerada uma via menor de metabolismo. A deacetilação é mediada pelas carboxilo-esterases 1 b/c e 2, com possível contribuição de outras enzimas hidrolíticas.

Após doses únicas e repetidas de trametinib, trametinib como fármaco inicial é o principal componente em circulação no plasma.

Eliminação

A semivida terminal média é de 127 horas (5,3 dias) após a administração de uma dose única. A depuração plasmática IV do trametinib é de 3,21 L/hr.

A recuperação da dose total foi baixa após um período de colheita de 10 dias (< 50 %) após a administração de uma dose única oral de trametinib marcado radioactivamente como uma solução, devido à longa semivida de eliminação. O produto relacionado com o fármaco foi excretado principalmente nas fezes (> 80 % da radioatividade recuperada) e em menor extensão na urina ($\leq$ 19 %). Menos de 0,1 % da dose excretada foi recuperada como componente principal na urina.

Populações especiais

Compromisso hepático

Análises farmacocinéticas populacionais e dados de um estudo de farmacologia clínica em doentes com função hepática normal ou com elevações leves, moderadas ou graves de bilirrubina e/ou AST (com base na classificação do Instituto Nacional do Cancro [NCI]) indicam que a função hepática não afeta significativamente a depuração oral de trametinib.

Compromisso renal

É pouco provável que o compromisso renal tenha um efeito clinicamente relevante na farmacocinética do trametinib dada a baixa excreção renal do trametinib. A farmacocinética do trametinib foi caracterizada em 223 doentes inscritos nos ensaios clínicos com trametinib que tinham compromisso renal ligeiro e 35 doentes com compromisso renal moderado utilizando uma análise farmacocinética populacional. O compromisso renal ligeiro e moderado não teve efeito na exposição do trametinib (< 6 % para cada grupo). Não existem dados disponíveis em indivíduos com compromisso renal grave (ver secção 4.2).

Idosos

Com base numa análise farmacocinética populacional (intervalo 19 a 92 anos), a idade não teve nenhum efeito clínico significativo na farmacocinética do trametinib. Os dados de segurança em doentes ≥ 75 anos de idade são limitados (ver secção 4.8).

Raça

Não existem dados suficientes para avaliar o efeito potencial da raça na farmacocinética de trametinib uma vez que a experiência clínica é limitada a doentes de raça caucasiana.

População pediátrica

As exposições farmacocinéticas de trametinib numa dosagem ajustada ao peso em doentes adolescentes encontravam-se dentro dos limites observados em adultos.

Peso corporal e sexo

Com base numa análise farmacocinética populacional, descobriu-se que o sexo e o peso corporal influenciam a depuração oral de trametinib. Embora se espere que indivíduos do sexo feminino mais pequenos tenham uma maior exposição do que indivíduos do sexo feminino mais pesados, é pouco provável que estas diferenças sejam clinicamente relevantes e não se justifica nenhum ajuste posológico.

Interações medicamentosas

Efeitos de trametinib em enzimas que metabolizam os fármacos e transportadores: Dados *in vitro* e *in vivo* sugerem que é pouco provável que o trametinib afete a farmacocinética de outros medicamentos. Com base em estudos *in vitro*, o trametinib não é um inibidor do CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2D6 e CYP3A4. Sabe-se que o trametinib 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, gp-P e BCRP. Contudo, com base na baixa dose e baixa exposição sistémica clínica relativa aos valores da potência de inibição ou indução *in vitro*, o trametinib não é considerado um inibidor ou um indutor *in vivo* destas enzimas ou transportadores embora possa ocorrer inibição transitória dos substratos BCRP (ver secção 4.5).

Efeitos de outros medicamentos no trametinib: Dados *in vitro* e *in vivo* sugerem que é pouco provável que a farmacocinética de trametinib seja afetada por outros medicamentos. Trametinib não é um substrato das enzimas CYP ou dos transportadores BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, OCT1, MRP2 e MATE1. Trametinib é um substrato *in vitro* de BSEP e do transportador de efluxo gp-P. Apesar de não ser provável que a exposição de trametinib seja afetada pela inibição da BSEP, o aumento dos níveis de trametinib devido a forte inibição da gp-P hepática não pode ser excluído (ver secção 4.5).

Efeitos do trametinib em outros medicamentos: o efeito da repetição de dose de trametinib na farmacocinética de estado estacionário dos contraceptivos orais combinados, noretisterona e etinilestradiol, foi avaliado num estudo clínico com 19 doentes do sexo feminino com tumores sólidos. A exposição a noretisterona aumentou em 20% e a exposição a etinilestradiol foi semelhante quando coadministrado com trametinib. Com base nestes resultados, não se espera perda de eficácia dos contraceptivos hormonais quando coadministrados com trametinib em monoterapia.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Não foram realizados estudos de carcinogenicidade com trametinib. Trametinib não foi genotóxico em estudos que avaliaram mutações reversas em bactérias, aberrações cromossômicas em células de mamíferos e micronúcleos na medula óssea dos ratos.

Trametinib pode comprometer a fertilidade feminina nos humanos, uma vez que em estudos de dose repetida, foram observados aumentos nos folículos quísticos e diminuições de corpos lúteos nos ratos do sexo feminino em exposições abaixo a exposição clínica humana, com base na AUC.

Adicionalmente, em ratos jovens que receberam trametinib observou-se diminuição do peso dos ovários, atrasos ligeiros na identificação da maturação sexual feminina (abertura vaginal e aumento da incidência de botões terminais proeminentes na glândula mamária) e ligeira hipertrofia do epitélio de superfície do útero. Todos estes efeitos foram reversíveis após o período de interrupção do tratamento e atribuíveis à farmacologia. Contudo, em estudos de toxicidade em ratos e cães com a duração de até 13 semanas, não foram observados efeitos do tratamento nos tecidos reprodutores masculinos.

Em estudos de toxicidade no desenvolvimento embrio-fetal em ratos e coelhos, o trametinib induziu toxicidade maternal e de desenvolvimento. Nos ratos, foram vistas diminuições nos pesos fetais e aumentos de perda pós-implantação com exposições abaixo ou ligeiramente acima das exposições clínicas humanas, com base na AUC. Num estudo de toxicidade no desenvolvimento embrio-fetal em coelhas, foram vistos diminuição do peso corporal fetal, aumento dos abortos, aumento da incidência da ossificação incompleta e malformações esqueléticas com exposições subclínicas humanas com base na AUC.

Em estudos de dose repetida, os efeitos vistos após a exposição ao trametinib são encontrados principalmente na pele, trato gastrointestinal, sistema hematológico, ossos e fígado. A maioria das descobertas são reversíveis após recuperação sem o fármaco. Nos ratos, foi vista necrose hepatocelular e aumentos das transaminases após 8 semanas com $\geq 0,062$ mg/kg/dia (aproximadamente 0,8 vezes a exposição clínica humana com base na AUC).

Nos ratinhos, foram observados frequência cardíaca, peso do coração e função ventricular esquerda mais baixos sem histopatologia cardíaca após 3 semanas a $\geq 0,25$ mg/kg/dia de trametinib (aproximadamente 3 vezes a exposição clínica humana com base na AUC) durante até 3 semanas. Em ratos adultos, a mineralização de múltiplos órgãos foi associada com um aumento no fósforo sérico e foi cautelosamente associada com necrose no coração, fígado e rim e hemorragia nos pulmões em exposições comparáveis à exposição clínica humana. Nos ratos, foram observados hipertrofia epifisária e aumento da perda óssea, mas não se espera que a hipertrofia epifisária seja clinicamente relevante para humanos adultos. Nos ratos e cães, administrados com trametinib a ou abaixo da exposição clínica humana, foram observados necrose da medula óssea, atrofia linfóide no timo e GALT, e necrose linfóide nos nódulos linfáticos, baço e timo, que têm o potencial para comprometer a função imunitária. Em ratos jovens, observou-se aumento do peso do coração sem histopatologia com 0,35 mg/kg/dia (aproximadamente duas vezes a exposição clínica no ser humano adulto com base na AUC).

Num ensaio *in vitro* de Captação de Vermelho Neutro (NRU) realizado em fibroblastos 3T3 de rato, o trametinib foi fototóxico em concentrações significativamente maiores do que em exposições clínicas humanas (CI_{50} a 2.92 μ g/mL, ≥ 130 vezes a exposição clínica humana baseada na C_{max}), o que indica que existe um baixo risco de fototoxicidade para doentes em tratamento com trametinib.

Associação com dabrafenib

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

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Mekinist 0,5 mg comprimidos revestidos por película

Núcleo do comprimido

Manitol (E421)
Celulose microcristalina (E460)
Hipromelose (E464)
Croscarmellose sódica (E468)
Estearato de magnésio (E470b)
Laurilsulfato de sódio
Dióxido de silício coloidal (E551)

Revestimento por película do comprimido

Hipromelose (E464)
Dióxido de titânio (E171)
Polietilenoglicol
Óxido de ferro amarelo (E172)

Mekinist 2 mg comprimidos revestidos por película

Núcleo do comprimido

Manitol (E421)
Celulose microcristalina (E460)
Hipromelose (E464)
Croscarmellose sódica (E468)
Estearato de magnésio (E470b)
Laurilsulfato de sódio
Dióxido de silício coloidal (E551)

Revestimento por película do comprimido

Hipromelose (E464)
Dióxido de titânio (E171)
Polietilenoglicol
Polissorbato 80 (E433)
Óxido de ferro vermelho (E172)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

Frasco por abrir

3 anos

Frasco aberto

30 dias a temperatura inferior a 30°C.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz e da humidade.
Manter o frasco bem fechado.

Condições de conservação do medicamento após primeira abertura, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco de polietileno de alta densidade (HDPE) com fecho de polipropileno resistente à abertura por crianças. O frasco contém um dessecante.

Tamanhos das embalagens: Um frasco contém 7 ou 30 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

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

Mekinist 0,5 mg comprimidos revestidos por película

EU/1/14/931/001
EU/1/14/931/002

Mekinist 2 mg comprimidos revestidos por película

EU/1/14/931/005
EU/1/14/931/006

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

Data da primeira autorização: 30 de junho de 2014
Data da última renovação: 14 de fevereiro de 2019

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

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

ANEXO II

- A. FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço dos fabricantes responsáveis pela libertação do lote

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

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova ulica 57
1000, Ljubljana
Eslovénia

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nuremberga
Alemanha

Glaxo Wellcome, S.A.
Avda. Extremadura, 3
09400, Aranda de Duero
Burgos
Espanha

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

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

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

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

• Relatórios periódicos de segurança (RPS)

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

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

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

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

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

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

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

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

Mekinist 0,5 mg comprimidos revestidos por película
trametinib

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

Cada comprimido revestido por película contém dimetilsulfóxido de trametinib equivalente a 0,5 mg de trametinib.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimido revestido por película

7 comprimidos revestidos por película
30 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Contém dessecante, não remova nem coma.

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz e da humidade. Manter o frasco bem fechado.

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

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

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

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

EU/1/14/931/001 7 comprimidos revestidos por película
EU/1/14/931/002 30 comprimidos revestidos por película

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

mekinist 0,5 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

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

Mekinist 0,5 mg comprimidos
trametinib

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

Cada comprimido revestido por película contém dimetilsulfóxido de trametinib equivalente a 0,5 mg de trametinib.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimido revestido por película

7 comprimidos
30 comprimidos

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

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

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frasco de origem. Manter o frasco bem fechado.

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

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

Novartis Europharm Limited

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

EU/1/14/931/001 7 comprimidos revestidos por película
EU/1/14/931/002 30 comprimidos revestidos por película.

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

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

Mekinist 2 mg comprimidos revestidos por película
trametinib

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

Cada comprimido revestido por película contém dimetilsulfóxido de trametinib equivalente a 2 mg de trametinib.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimido revestido por película

7 comprimidos revestidos por película
30 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Contém dessecante, não remova nem coma.

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz e da humidade. Manter o frasco bem fechado.

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

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

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

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

EU/1/14/931/005 7 comprimidos revestidos por película
EU/1/14/931/006 30 comprimidos revestidos por película

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

mekinist 2 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

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

Mekinist 2 mg comprimidos
trametinib

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

Cada comprimido revestido por película contém dimetilsulfóxido de trametinib equivalente a 2 mg de trametinib.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimido revestido por película

7 comprimidos
30 comprimidos

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

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

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frasco de origem. Manter o frasco bem fechado.

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

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

Novartis Europharm Limited

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

EU/1/14/931/005 7 comprimidos revestidos por película
EU/1/14/931/006 30 comprimidos revestidos por película

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Mekinist 0,5 mg comprimidos revestidos por película

Mekinist 2 mg comprimidos revestidos por película

trametinib

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

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

1. O que é Mekinist e para que é utilizado

Mekinist é um medicamento que contém a substância ativa trametinib. É utilizado isoladamente ou em associação com outro medicamento contendo dabrafenib para tratar um tipo de cancro da pele chamado melanoma que se espalhou por outras partes do corpo, ou não pode ser removido por cirurgia.

Mekinist em associação com dabrafenib é também utilizado para prevenir o reaparecimento do melanoma após ter sido removido por cirurgia.

Mekinist em associação com dabrafenib é também utilizado para tratar um tipo de cancro do pulmão chamado cancro do pulmão não pequenas células (CPNPC).

Ambos os cancros têm uma alteração especial (mutação) num gene chamado BRAF na posição V600. Esta mutação no gene pode ter feito com que o cancro se desenvolva. O seu medicamento tem como alvo proteínas feitas a partir deste gene alterado e desacelera ou para o desenvolvimento do seu cancro.

2. O que precisa de saber antes de tomar Mekinist

Mekinist só deve ser utilizado para tratar melanomas e CPNPC com a mutação BRAF. Como tal, antes de iniciar o tratamento o seu médico irá fazer testes para esta mutação.

Se o seu médico decidir que irá receber tratamento com a associação de Mekinist e dabrafenib, **leia o com atenção folheto dabrafenib bem como este folheto.**

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

Não tome Mekinist

- se tem alergia ao trametinib ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Verifique com seu médico se pensa que isto se aplica a si.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de tomar este medicamento. O seu médico precisa de saber se você:

- tem quaisquer **problemas no fígado**. O seu médico pode retirar amostras de sangue para monitorizar a função do seu fígado enquanto está a tomar este medicamento.
- tem ou alguma vez teve **problemas nos rins**.
- tem ou alguma vez teve **problemas nos pulmões ou respiratórios**
- tem problemas cardíacos tais como insuficiência cardíaca (que podem provocar falta de ar, dificuldade em respirar quando está deitado, inchaço dos pés ou pernas) ou problemas na forma como o seu coração bate. O seu médico deve verificar a função cardíaca antes e durante o tratamento.
- tem problemas nos olhos incluindo obstrução da veia que drena o olho (oclusão da veia da retina) ou inchaço do olho que pode ser provocado por obstrução de líquido (coriorretinopatia).

Antes de tomar Mekinist em associação com dabrafenib o seu médico deve saber se você:

- **teve outro tipo de cancro diferente além do melanoma ou CPNPC**, dado que pode ter risco acrescido de desenvolver cancro não da pele ao tomar Mekinist.

Verifique com o seu médico se pensa que alguma destas situações se aplicam a si.

Situações que necessita de observar

Algumas pessoas a tomar Mekinist desenvolvem outras doenças, que podem ser graves. Necessita de saber sobre sintomas importantes que deve procurar.

Hemorragia

Tomar Mekinist ou a associação de Mekinist com dabrafenib pode provocar hemorragia grave incluindo no cérebro, no sistema digestivo (tal como estômago, reto ou intestino), pulmões e outros órgãos, e podem provocar a morte. Os sintomas podem incluir:

- dores de cabeça, tonturas ou sensação de fraqueza
- sangue nas fezes ou fezes negras
- sangue na urina
- dor de estômago
- tosse / vomitar com sangue

Fale com o médico o mais depressa possível se sentir algum destes sintomas.

Febre

Tomar Mekinist ou a associação de Mekinist e dabrafenib pode causar febre, apesar de ser mais provável se estiver a tomar a associação (ver também secção 4). Nalguns casos, as pessoas com febre podem desenvolver tensão baixa, tonturas ou outros sintomas.

Fale com o seu médico imediatamente se tiver temperatura acima de 38°C ou se começar a sentir febre, enquanto estiver a tomar este medicamento.

Doença cardíaca

Mekinist pode causar problemas cardíacos, ou piorar problemas cardíacos existentes (ver também “Condições cardíacas” na secção 4) em pessoas a tomar Mekinist em associação com dabrafenib.

Informe o seu médico se tem uma doença cardíaca. O seu médico irá realizar testes para verificar que o seu coração está a funcionar corretamente antes e durante o seu tratamento com este medicamento. Informe o seu médico imediatamente se sentir: que o seu coração está a bater muito depressa, de forma acelerada, ou de forma irregular, ou se tiver tonturas, cansaço, sensação de atordoamento, falta de ar ou inchaço nas pernas. Se necessário, o seu médico pode decidir suspender o seu tratamento ou interrompê-lo por completo.

Alterações na pele que possam indicar novo cancro da pele

O seu médico irá verificar a sua pele antes de começar a tomar este medicamento e regularmente enquanto o está a tomar. **Informe o seu médico imediatamente** se verificar quaisquer alterações na sua pele enquanto está a tomar este medicamento ou após o tratamento (ver também secção 4).

Problemas oculares

O seu médico deve examinar os seus olhos enquanto está a tomar este medicamento.

Informe o seu médico imediatamente se tiver vermelhidão e irritação ocular, visão turva, dor ocular ou outras alterações na visão durante o seu tratamento (ver também secção 4).

Mekinist pode causar problemas oculares incluindo cegueira. Mekinist não é recomendado se alguma vez teve bloqueio da veia que drena o olho (oclusão de veia da retina). Informe imediatamente o seu médico se tiver os seguintes sintomas de problemas oculares: visão turva, perda de visão ou outras alterações da visão, pontos coloridos na sua visão ou halos (ver contornos turvos ao redor dos objetos) durante o seu tratamento. Se necessário, o seu médico pode decidir suspender o seu tratamento ou interrompê-lo por completo.

Problemas no fígado

Mekinist, ou a associação com dabrafenib, podem causar problemas no fígado que podem evoluir para condições mais graves tais como hepatite e insuficiência hepática, que pode ser fatal. O seu médico irá monitorizá-lo periodicamente. Sinais de que o seu fígado pode não estar a funcionar bem podem incluir:

- perda de apetite
- sensação de enjôo (náusea)
- estar enjoado (vómitos)
- dor no estômago (abdomen)
- amarelecimento da pele ou do branco dos olhos (icterícia)
- urina de cor escura
- comichão na pele

Fale com o seu médico o mais depressa possível se sentir algum destes sintomas.

Problemas nos pulmões ou respiratórios

Fale com o seu médico se tiver algum problema nos pulmões ou respiratório, incluindo dificuldade em respirar frequentemente acompanhada por uma tosse seca, falta de ar e fadiga. O seu médico pode marcar exames à função pulmonar antes de começar a tomar o medicamento.

Dor muscular

Mekinist pode provocar destruição muscular (rabdomiólise), **Fale com o seu médico** o mais depressa possível se sentir algum destes sintomas.

- dor muscular
- urina escura devido a lesão renal

Se necessário, o seu médico pode decidir interromper o tratamento ou parar completamente.

➔ **Leia a informação “Efeitos indesejáveis possíveis graves” na secção 4 deste folheto.**

Perfuração do estômago ou intestino

Tomar Mekinist ou a associação de Mekinist e dabrafenib pode aumentar o risco de perfuração da parede do intestino. Fale com o seu médico o mais depressa possível se sentir dor abdominal forte.

Reações cutâneas graves

Foram notificadas reações cutâneas graves em pessoas a tomar Mekinist em associação a dabrafenib. Informe o seu médico imediatamente se notar alterações na sua pele (ver secção 4 para sintomas a que deve estar atento).

Doença inflamatória que afeta principalmente a pele, pulmões, olhos e gânglios linfáticos

Uma doença inflamatória que afeta principalmente a pele, pulmões, olhos e gânglios linfáticos (sarcoidose). Os sintomas frequentes de sarcoidose podem incluir tosse, falta de ar, inchaço dos gânglios linfáticos, perturbações visuais, febre, fadiga, dor e inchaço nas articulações e inchaços moles na pele. Informe o seu médico se tiver algum destes sintomas.

Doenças do sistema imunitário

Mekinist em associação com dabrafenib pode, em casos raros, causar uma doença (linfocitose hemofagocítica ou LHH) na qual o sistema imunitário produz demasiadas células de combate à infeção, denominadas histiócitos e linfócitos. Os sintomas podem incluir aumento do fígado e/ou baço, erupção cutânea, aumento dos nódulos linfáticos, problemas respiratórios, nódos negros, anomalias nos rins e problemas de coração. Informe imediatamente o seu médico se desenvolver simultaneamente vários sintomas, tais como febre, gânglios linfáticos inchados, nódos negros ou erupção cutânea.

Síndrome de lise tumoral

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

Crianças e adolescentes

Mekinist não é recomendado para crianças e adolescentes uma vez que os efeitos de Mekinist em pessoas com menos de 18 anos de idade não são conhecidos.

Outros medicamentos e Mekinist

Antes de iniciar o tratamento, informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Isto inclui medicamentos obtidos sem receita médica. Mantenha uma lista dos medicamentos que toma, para que a possa mostrar ao seu médico, farmacêutico ou enfermeiro quando adquire um novo medicamento.

Mekinist com alimentos e bebidas

É importante que tome Mekinist de estômago vazio porque os alimentos afetam a forma como o medicamento é absorvido pelo organismo (ver secção 3).

Gravidez, amamentação e fertilidade

Mekinist não é recomendado para uso durante a gravidez.

- Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento. Mekinist pode prejudicar o seu bebé.
- Se é uma mulher que pode ficar grávida, deve utilizar um método de contraceção que lhe ofereça garantias enquanto está a tomar Mekinist e durante pelo menos 16 semanas após parar de o tomar.
- Os contraceptivos que contêm hormonas (como as pílulas, os injetáveis ou os adesivos) podem não funcionar tão bem enquanto estiver a tomar Mekinist em associação com dabrafenib. Pode necessitar de utilizar outro método de contraceção eficaz para que não engravide enquanto está a tomar esta associação de medicamentos. Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro para que a aconselhem.
- Se ficar grávida enquanto está a tomar Mekinist, informe o seu médico imediatamente.

Mekinist não é recomendado durante a amamentação

Desconhece-se se os ingredientes de Mekinist podem passar para o leite materno.

Se está a amamentar ou planeia amamentar, deve informar o seu médico. Recomenda-se que não amamente enquanto está a tomar Mekinist. Você e o seu médico irão decidir se irá tomar Mekinist ou amamentar.

Fertilidade – homens e mulheres

Mekinist pode comprometer a fertilidade dos homens e das mulheres.

Tomar Mekinist com dabrafenib: Dabrafenib pode reduzir permanentemente a fertilidade masculina. Além disso, os homens a tomar dabrafenib podem ter uma contagem espermática reduzida, e a sua contagem espermática pode não voltar aos níveis normais depois de parar de tomar o medicamento.

Antes de começar o tratamento com dabrafenib, fale com o seu médico acerca das opções para melhorar as hipóteses de ter crianças no futuro.

Caso ainda tenha dúvidas sobre o efeito deste medicamento na fertilidade, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Mekinist pode ter efeitos indesejáveis que podem afetar a sua capacidade de conduzir ou utilizar máquinas. Evite conduzir ou utilizar máquinas se se sentir cansado ou fraco, se tiver problemas com a sua visão ou se os seus níveis de energia estiverem baixos.

As descrições destes efeitos podem ser encontradas noutras secções (ver secções 2 e 4).

Leia toda a informação deste folheto para orientação.

Discuta com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se não tem a certeza sobre qualquer assunto. A sua doença, os sintomas e a situação do tratamento podem também afetar a sua capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

Mekinist contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como tomar Mekinist

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se tiver dúvidas.

Que quantidade tomar

A dose recomendada de Mekinist quer seja tomado isoladamente ou em associação com dabrafenib é de um comprimido de 2 mg, uma vez por dia. A dose recomendada de dabrafenib, quando utilizado em associação com Mekinist, é de 150 mg duas vezes por dia.

O seu médico pode decidir baixar a dose se tiver efeitos indesejáveis.

Não tome mais Mekinist do que o recomendado pelo seu médico, uma vez que tal pode aumentar o risco de efeitos indesejáveis.

Como tomar

Engula o comprimido inteiro, com um copo cheio de água.

Tome Mekinist uma vez por dia, com o estômago vazio (pelo menos 1 hora antes de uma refeição ou 2 horas após a refeição). Isso significa que:

- após tomar Mekinist, deve esperar pelo menos 1 hora antes de comer.
- após comer, deve esperar pelo menos 2 horas antes de tomar Mekinist.

Tome Mekinist aproximadamente à mesma hora cada dia.

Se tomar mais Mekinist do que deveria

Se tomar demasiados comprimidos de Mekinist, contacte o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro para aconselhamento. Se possível, mostre-lhes a embalagem de Mekinist e este folheto.

Caso se tenha esquecido de tomar Mekinist

Se ainda não passaram mais de 12 horas desde a dose esquecida, tome-a assim que se lembre.

Se já passaram mais de 12 horas, salte a dose e tome a sua próxima dose à hora habitual. Depois continue a tomar o seu comprimido às horas normais como habitualmente.

Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Se parar de tomar Mekinist

Tome Mekinist durante o período de tempo recomendado pelo seu médico. Não pare o tratamento, a não ser por indicação do seu médico.

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

Como tomar Mekinist em associação com dabrafenib

- Tome Mekinist em associação com dabrafenib exatamente como o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro lhe disser. Não altere a dose ou pare de tomar Mekinist ou dabrafenib a não ser que o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro lhe diga para o fazer.
- Tome **Mekinist uma vez por dia** e tome **dabrafenib duas vezes por dia**. Pode ser bom para si ganhar o hábito de tomar ambos os medicamentos às mesmas horas todos os dias. Mekinist deve ser tomado **ou** com a dose da manhã de dabrafenib **ou** com a dose da noite de dabrafenib. As doses de dabrafenib devem ser tomadas com um intervalo de cerca de 12 horas.
- Tome Mekinist e dabrafenib com o estômago vazio, pelo menos uma hora antes ou duas horas depois de uma refeição. Tome inteiro com um copo de água cheio.
- Se falhar uma dose de Mekinist ou dabrafenib, tome-a assim que se lembrar: Não tome doses em falta e tome a dose seguinte à hora prevista:
 - Se faltarem menos de 12 horas até à próxima dose prevista de Mekinist, que é tomada uma vez por dia.
 - Se faltarem menos de 6 horas até à próxima dose prevista de dabrafenib, que é tomada duas vezes por dia.
- Se tomar demasiado Mekinist ou dabrafenib, contacte imediatamente o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Leve os comprimidos Mekinist e as cápsulas de dabrafenib consigo se possível. Se possível, mostre-lhes a embalagem de Mekinist e dabrafenib com o folheto informativo.
- Se sentir efeitos indesejáveis o seu médico pode decidir que deve tomar doses mais baixas de Mekinist e dabrafenib. Tome as doses de Mekinist e dabrafenib exatamente como o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro lhe disser.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

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

Efeitos indesejáveis possíveis graves

Condições cardíacas

Mekinist pode afetar a forma como o seu coração bombeia o sangue. É mais provável que isto afete pessoas com um problema cardíaco existente. Irá ser verificado se tem quaisquer problemas cardíacos enquanto está a tomar Mekinist. Os sinais e sintomas de problemas cardíacos incluem:

- sentir que o seu coração está a bater muito depressa, de forma acelerada ou de forma irregular
- tonturas
- cansaço
- sentir-se atordoado
- falta de ar
- inchaço nas pernas

Informe o seu médico assim que possível se tiver algum destes sintomas, pela primeira vez ou se estes piorarem.

Pressão arterial elevada

Mekinist pode causar pressão arterial elevada pela primeira vez ou o agravamento da mesma (hipertensão). O seu médico ou enfermeiro irão verificar a sua pressão arterial durante o tratamento com Mekinist. Fale com o seu médico ou enfermeiro imediatamente se desenvolver pressão arterial elevada, se a sua pressão arterial piorar ou se tiver dor de cabeça grave, sensação de atordoamento ou tonturas.

Problemas de hemorragia

Mekinist pode causar problemas de hemorragia graves, especialmente no seu cérebro ou estômago. Fale com o seu médico ou enfermeiro e procure ajuda médica imediatamente se tiver quaisquer sinais pouco habituais de hemorragia, incluindo:

- dores de cabeça, tonturas ou fraqueza
- tossir sangue ou coágulos sanguíneos
- vômitos contendo sangue ou que se assemelhem a “grãos de café”
- fezes vermelhas ou pretas que parecem alcatrão

Problemas oculares (com a visão)

Mekinist pode causar problemas oculares. Mekinist não é recomendado se alguma vez teve bloqueio da veia que drena o olho (oclusão de veia da retina). O seu médico pode aconselhar um exame ocular antes de tomar Mekinist e enquanto o toma. O seu médico pode pedir-lhe que pare de tomar Mekinist ou que consulte um especialista, se desenvolver sinais e sintomas na sua visão que incluem:

- perda de visão
- vermelhidão e irritação ocular
- pontos coloridos na sua visão
- halos (ver contornos turvos ao redor dos objetos)
- visão turva

Alterações na sua pele

Foram notificadas reações cutâneas graves em pessoas a tomar Mekinist em associação com dabrafenib (frequência desconhecida). Se notar quaisquer dos seguintes:

- áreas de pele avermelhadas no tronco, circulares ou em forma de alvo, com bolhas no centro. Descamação da pele. Úlceras na boca, garganta, nariz, genitais e olhos. Estas erupções cutâneas graves podem ser antecedidas de febre e sintomas do tipo gripe (síndrome Stevens-Johnson).
- erupção na pele generalizada, febre e nódulos linfáticos aumentados (síndrome *DRESS* ou síndrome de hipersensibilidade ao medicamento).

➔ **pare de utilizar o medicamento e procure cuidado médico imediatamente.**

Até 3 em cada 100 pessoas a tomar Mekinist em associação com dabrafenib podem desenvolver um tipo diferente de cancro da pele denominado *carcinoma espinocelular cutâneo (CEC)*. Outros podem desenvolver um tipo de cancro de pele denominado *carcinoma de células basais (CCB)*. Geralmente estas lesões da pele permanecem localizadas e podem ser removidas através de cirurgia e o tratamento com Mekinist e dabrafenib pode ser continuado sem interrupção.

Algumas pessoas a tomar Mekinist em associação com dabrafenib podem também notar o aparecimento de novos melanomas. Estes melanomas são geralmente removidos através de cirurgia e o tratamento com Mekinist e dabrafenib pode ser continuado sem interrupção.

O seu médico irá observar a sua pele antes de começar a tomar dabrafenib, depois voltará a verificar todos os meses enquanto estiver a tomar dabrafenib e durante 6 meses após ter parado de tomar. Isto é para procurar qualquer novo cancro de pele.

O seu médico irá também verificar a sua cabeça, pescoço, boca, os gânglios linfáticos e irá realizar tomografias do tórax e estômago (denominadas TAC) regularmente. Também poderá fazer análises ao sangue. Estes exames são para detetar se qualquer outro cancro, incluindo carcinoma espinocelular cutâneo, se está a desenvolver no seu corpo. São também recomendados exames pélvicos (nas mulheres) e exames anais antes e no final do tratamento.

Mekinist em monoterapia ou em associação com dabrafenib pode causar erupção cutânea ou acne semelhante a erupção cutânea. Siga as instruções do seu médico sobre o que fazer para ajudar a prevenir erupção cutânea. Informe o seu médico ou enfermeiro assim que possível se tiver algum destes sintomas quer pela primeira vez ou se os mesmos piorarem.

Contacte o seu médico imediatamente se tiver uma erupção cutânea **grave** com qualquer um dos seguintes sintomas: bolhas na sua pele, bolhas ou feridas na sua boca, descamação da sua pele, febre, vermelhidão ou inchaço da sua face, ou plantas dos seus pés.

Informe o seu médico ou enfermeiro assim que possível se tiver qualquer erupção cutânea ou se tiver uma erupção cutânea que piora.

Dor muscular

Mekinist pode resultar na destruição do músculo (rabdomiólise). Fale com o seu médico ou enfermeira se sentir um novo sintoma ou agravamento dos sintomas incluindo:

- dor muscular
- urina escura devido a dano nos rins

Problemas pulmonares ou respiratórios

Mekinist pode causar inflamação do pulmão (pneumonite ou doença pulmonar intersticial). Informe o seu médico ou enfermeiro se tem quaisquer sintomas novos ou agravamento de problemas pulmonares ou respiratórios, incluindo:

- falta de ar
- tosse
- fadiga

Doenças do sistema imunitário

Se desenvolver vários sintomas simultaneamente, tais como febre, gânglios linfáticos inchados, nódos negros ou erupção cutânea, informe imediatamente o seu médico. Estes podem ser sinais de um problema (linfocitose hemofagocítica) em que o sistema imunitário produz demasiadas células de combate à infeção chamadas histiócitos e linfócitos, podendo causar vários sintomas, ver secção 2 (frequência rara).

Síndrome de lise tumoral

Informe o seu médico imediatamente se sentir os seguintes sintomas: náuseas, falta de ar, batimento cardíaco irregular, câibras musculares, convulsões, urina turva, diminuição da produção de urina e cansaço. Estes podem ser provocados por uma condição que resulta de uma rápida degradação das células cancerígenas que em algumas pessoas pode ser fatal (síndrome de lise tumoral ou SLT), ver secção 2 (frequência desconhecida).

Efeitos indesejáveis possíveis em doentes a tomar Mekinist em monoterapia

Os efeitos indesejáveis que pode sentir quando estiver a tomar Mekinist isoladamente são os seguintes:

Efeitos indesejáveis muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas):

- Tensão arterial elevada (hipertensão)
- Hemorragia, em vários locais do corpo, que pode ser ligeira ou grave
- Tosse
- Falta de ar
- Diarreia
- Má-disposição (náuseas) ou indisposição (vómitos)
- Obstipação
- Dor de estômago
- Boca seca
- Erupção cutânea, erupção semelhante a acne, vermelhidão da face, pele seca ou com comichão (ver também “Alterações na sua pele” mais acima na secção 4)
- Perda ou adelgaçamento de cabelo pouco habitual
- Falta de energia ou sentir-se fraco ou cansado
- Inchaço das mãos ou dos pés (edema periférico)
- Febre (temperatura elevada)

Efeitos indesejáveis muito frequentes que podem revelar-se nas análises ao sangue

- Resultados anormais das análises ao sangue relacionadas com o fígado

Efeitos indesejáveis frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas):

- Inflamação dos folículos capilares na pele
- Afeções das unhas como alterações do leito da unha, dor ungueal, infecção e inchaço das cutículas
- Infecção da pele (celulite)
- Erupção cutânea com bolhas com pus (ver também “Alterações na sua pele” mais acima na secção 4)
- Reação alérgica (hipersensibilidade)
- Desidratação (níveis baixos de água ou fluidos)
- Visão turva
- Inchaço ao redor dos olhos
- Problemas com a visão (ver também “Problemas oculares (com a visão)”, mais acima na secção 4)
- Frequência cardíaca mais baixa do que o normal e/ou diminuição da frequência cardíaca
- Inchaço dos tecidos localizados
- Inflamação do pulmão (pneumonite ou doença pulmonar intersticial)
- Boca inflamada ou úlceras (feridas) na boca, inflamação das mucosas
- Vermelhidão, gretas ou descamação da pele
- Mãos e pés vermelhos, dolorosos
- Inchaço da face
- Inflamação da mucosa
- Sensação de fraqueza
- Problema com os nervos que pode provocar dor, perda de sensibilidade ou formigueiro nas mãos e nos pés e/ou fraqueza muscular (neuropatia periférica)

Efeitos indesejáveis frequentes que podem revelar-se nas análises ao sangue:

- Diminuição dos glóbulos vermelhos (anemia), análises anormais relacionadas com a creatina fosfoquinase, uma enzima encontrada principalmente no coração, cérebro, e músculo esquelético

Efeitos indesejáveis pouco frequentes (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas):

- Inchaço no olho causado por vazamento de fluido (coriorretinopatia) (ver também “Problemas oculares (com a visão)”, mais acima na secção 4)
- Inchaço dos nervos na parte de trás do olho (edema papilar) (ver também “Problemas oculares (com a visão)”, mais acima na secção 4)
- Separação da membrana sensível à luz na parte de trás do olho (a retina) das suas camadas de suporte (descolamento da retina) (ver também “Problemas oculares (com a visão)”, mais acima na secção 4).
- Bloqueio da veia que drena o olho (oclusão de veia da retina) (ver também “Problemas oculares (com a visão)”, mais acima na secção 4)
- Coração a bombear de forma menos eficaz, causando falta de ar, cansaço extremo e inchaço dos tornozelos e das pernas (insuficiência cardíaca)
- Perfuração do estômago ou intestino
- Inflamação do intestino (colite)
- Quebra do músculo que pode causar dor muscular e dano no rim (rabdomiólise)

Desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis):

- Batimento cardíaco irregular (bloqueio atrioventricular)

Efeitos indesejáveis quando Mekinist e dabrafenib são tomados juntamente

Quando tomar Mekinist e dabrafenib juntamente pode sentir algum dos efeitos indesejáveis constantes das listas acima, apesar de a frequência poder variar (aumentar ou diminuir).

Pode também ter **outros efeitos indesejáveis por tomar dabrafenib** ao mesmo tempo que Mekinist na lista abaixo.

Fale com o médico o mais depressa possível se sentir algum destes sintomas, pela primeira vez ou se este piorarem.

Leia o folheto informativo de dabrafenib para mais informações sobre os efeitos indesejáveis que pode sentir ao tomar este medicamento.

Os efeitos indesejáveis que pode observar ao tomar Mekinist em associação com dabrafenib são os seguintes:

Efeitos indesejáveis muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas):

- Inflamação nasal e da garganta
- Diminuição do apetite
- Dor de cabeça
- Tonturas
- Tensão arterial elevada (hipertensão)
- Sangramento em vários locais do corpo, que podem ser ligeiros ou graves (hemorragia)
- Tosse
- Dor de estômago
- Obstipação (Prisão de ventre)
- Diarreia
- Sensação de enjoo (náuseas), estar enjoado (vômitos)
- Erupção cutânea, pele seca, comichão, problemas tipo acne
- Dor nas articulações, dor muscular, ou dor nas mãos ou pés
- Espasmos musculares
- Falta de energia, sensação de fraqueza
- Arrepios
- Inchaço das mãos ou pés (edema periférico)
- Febre
- Estado tipo gripal

Efeitos indesejáveis muito frequentes que podem revelar-se nas análises ao sangue

- Resultados da análise ao sangue anormais relacionados com o fígado

Efeitos indesejáveis frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas):

- Infecção do trato urinário
- Efeitos na pele incluindo infecção da pele (celulite), inflamação dos folículos capilares na pele, afeções das unhas como alterações do leito da unha, infecção e inchaço das cutículas, erupção cutânea com bolhas com pus, carcinoma espinocelular cutâneo (um tipo de cancro da pele), papiloma (um tipo de tumor da pele que geralmente é inofensivo), aparecimento de verrugas, aumento da sensibilidade da pele ao sol (ver também “Alterações na sua pele” acima na secção 4)
- Desidratação (níveis baixos de água ou fluidos)
- Visão turva, problemas de visão, inflamação do olho (uveíte)
- Coração a bombear de forma menos eficaz
- Tensão arterial baixa (hipotensão)
- Inchaço de tecidos localizado
- Falta de ar
- Boca seca
- Boca inflamada ou úlceras na boca, inflamação das mucosas
- Problemas tipo acne
- Espessamento da camada exterior da (hiperqueratose), manchas na pele espessas, escamosas ou gretadas (queratose actínica), pele gretada
- Aumento de suor, suores noturnos
- Queda de cabelo invulgar ou cabelo mais fino
- Mãos e pés vermelhos e dolorosos
- Inflamação da camada de gordura por debaixo da pele (paniculite)
- Inflamação da mucosa
- Inchaço da face
- Problema com os nervos que pode provocar dor, perda de sensibilidade ou formigueiro nas mãos e nos pés e/ou fraqueza muscular (neuropatia periférica)

Efeitos indesejáveis frequentes que podem revelar-se nas análises ao sangue

- Níveis baixos de glóbulos brancos
- Diminuição do número de glóbulos vermelhos (anemia), plaquetas no sangue (células que ajudam o sangue a coagular), e de um tipo de glóbulos brancos (leucopenia)
- Níveis baixos de sódio no sangue (hiponatremia) ou fosfato (hipofosfatemia) no sangue
- Aumento do nível de açúcar no sangue
- Aumento da creatina fosfoquinase, uma enzima encontrada principalmente no coração, cérebro, e músculo-esquelético
- Aumento de algumas substâncias (enzimas) produzidas pelo fígado

Efeitos indesejáveis pouco frequentes (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas):

- Novo cancro da pele (melanoma)
- Marcas na pele
- Reações alérgicas (hipersensibilidade)
- Alterações nos olhos incluindo inchaço do olho provocado por derrame de líquido (coriorretinopatia), separação da membrana sensível à luz na parte de trás do olho (a retina) das suas camadas de suporte (descolamento da retina) e inchaço em redor dos olhos
- Frequência cardíaca inferior à normal e/ou diminuição da frequência cardíaca
- Inflamação do pulmão (pneumonite)
- Inflamação do pâncreas
- Inflamação do intestino (colite)
- Insuficiência renal
- Inflamação dos rins
- Doença inflamatória que afeta principalmente a pele, pulmões, olhos e gânglios linfáticos (sarcoidose)
- Batimento cardíaco irregular (bloqueio atrioventricular)
- Manchas ou feridas na pele, elevadas, dolorosas, de cor vermelha a roxo-avermelhada escura, que surgem principalmente nos braços, nas pernas, no rosto e no pescoço, acompanhadas de febre (sinais de dermatose neutrofílica febril aguda)

Efeitos indesejáveis raros (podem afetar até 1 em cada 1000 pessoas)

- Perfuração do estômago ou intestino

Desconhecido (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis):

- Inflamação do músculo cardíaco (miocardite) que pode provocar falta de ar, febre, palpitações e dor no peito
- Pele escamosa, inflamada (dermatite exfoliativa)

Comunicação de efeitos indesejáveis

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

5. Como conservar Mekinist

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

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

O medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz e da humidade.

Manter o frasco bem fechado com o dessecante no interior (recipiente com a forma de um pequeno cilindro).

Uma vez aberto, o frasco pode ser conservado durante 30 dias a temperatura inferior a 30°C.

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

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Mekinist

- A substância ativa é o trametinib. Cada comprimido revestido por película contém dimetilsulfóxido de trametinib equivalente a 0,5 mg ou 2 mg de trametinib.
- Os outros componentes são
 - Comprimido: manitol (E421), celulose microcristalina (E460), hipromelose (E464), croscarmellose sódica (E468), estearato de magnésio (E470b), laurilsulfato de sódio e dióxido de silício coloidal (E551).
 - Revestimento: hipromelose (E464), dióxido de titânio (E171), polietilenoglicol, óxido de ferro amarelo (E172) (para os comprimidos de 0,5 mg), polissorbato 80 (E433) e óxido de ferro vermelho (E172) (para os comprimidos de 2 mg).

Qual o aspeto de Mekinist e conteúdo da embalagem

Os comprimidos revestidos por película de Mekinist 0,5 mg são amarelos, ovais modificados, biconvexos, com o logo da companhia gravado numa das faces e “TT” na face oposta.

Os comprimidos revestidos por película de Mekinist 2 mg são cor-de-rosa, redondos, biconvexos, com o logo da companhia gravado numa das faces e “LL” na face oposta.

Os comprimidos revestidos por película são disponibilizados em frascos de plástico com fechos de plástico roscados. Um frasco contém 7 ou 30 comprimidos.

Os frascos também incluem um gel de sílica dessecante num contentor com a forma de um pequeno cilindro. O dessecante deve ser mantido dentro do frasco e não deve ser comido.

Titular de Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

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

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova ulica 57
1000, Ljubljana
Eslovénia

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nuremberga
Alemanha

Glaxo Wellcome, S.A.
Avda. Extremadura, 3
09400, Aranda de Duero
Burgos
Espanha

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

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

België/Belgique/Belgien

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 88 04 52 555

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

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

Este folheto está disponível em todas as línguas da UE/EEE no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos.