

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Tafinlar 50 mg cápsulas

Tafinlar 75 mg cápsulas

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Tafinlar 50 mg cápsulas

Cada cápsula contém mesilato de dabrafenib equivalente a 50 mg de dabrafenib.

Tafinlar 75 mg cápsulas

Cada cápsula contém mesilato de dabrafenib equivalente a 75 mg de dabrafenib.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula.

Tafinlar 50 mg cápsulas

Cápsulas vermelho escuro, opacas, com aproximadamente 18 mm de comprimento, com “GS TEW” e “50 mg” impressos no invólucro da cápsula.

Tafinlar 75 mg cápsulas

Cápsulas cor-de-rosa escuro, opacas, com aproximadamente 19 mm de comprimento, com “GS LHF” e “75 mg” impresso no invólucro da cápsula.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Melanoma

Dabrafenib em monoterapia ou em associação com trametinib 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).

Tratamento adjuvante do melanoma

Dabrafenib em associação com trametinib 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)

Dabrafenib em associação com trametinib 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 dabrafenib deve ser iniciado e supervisionado por um médico qualificado com experiência na utilização de medicamentos anticancerígenos.

Antes de tomar dabrafenib, os doentes têm de ter confirmação da presença de tumor com mutação BRAF V600 utilizando um teste validado.

A eficácia e a segurança de dabrafenib não foram estabelecidas em doentes com melanoma BRAF *wild type* ou com CPNPC BRAF *wild type*. Como tal dabrafenib não deve ser utilizado em doentes com melanoma BRAF *wild type* ou CPNPC BRAF *wild type* (ver secções 4.4 e 5.1).

Posologia

A dose recomendada de dabrafenib, utilizado em monoterapia ou em associação com trametinib, é 150 mg (duas cápsulas de 75 mg) duas vezes por dia (equivalente a uma dose diária total de 300 mg). A dose recomendada de trametinib, quando utilizado em associação com dabrafenib, é 2 mg uma vez por dia.

Duração do tratamento

O tratamento deve continuar até que o doente já não retire 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 dabrafenib for omitida, esta não deve ser tomada se faltarem menos de 6 horas até a próxima dose programada.

Se uma dose de trametinib for omitida, quando dabrafenib é dado em associação com trametinib, a dose de trametinib deve apenas ser tomada se faltarem mais de 12 horas até à próxima dose prevista.

Modificação da dose

Estão disponíveis duas dosagens de cápsulas de dabrafenib, 50 mg e 75 mg, para gerir efetivamente as necessidades de modificação da dose.

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

Não são recomendadas modificações ou interrupções da dose para reações adversas de carcinoma espinocelular cutâneo (CEC) ou novo melanoma primário (ver secção 4.4).

Não são necessárias alterações de dose na uveíte desde que tratamentos locais eficazes consigam controlar a inflamação ocular. Se a uveíte não responder à terapêutica local, suspender dabrafenib até resolução da inflamação ocular e depois reiniciar dabrafenib com um nível de redução de dose (ver secção 4.4).

As reduções de nível de dose recomendadas e as recomendações para as modificações da dose são disponibilizadas nas Tabela 1 e 2, respetivamente.

Tabela 1 Reduções recomendadas de nível de dose

Nível de dose	Dose de dabrafenib Utilizado como monoterapia ou em associação com trametinib	Dose de trametinib* Apenas quando utilizado em associação com dabrafenib
Dose inicial	150 mg duas vezes por dia	2 mg uma vez por dia
1ª redução da dose	100 mg duas vezes por dia	1,5 mg uma vez por dia
2ª redução da dose	75 mg duas vezes por dia	1 mg uma vez por dia
3ª redução da dose	50 mg duas vezes por dia	1 mg uma vez por dia
<p>Não é recomendado ajuste da dose de dabrafenib abaixo de 50 mg duas vezes por dia, quando utilizado em monoterapia ou em associação com trametinib. Não é recomendado ajuste da dose de trametinib abaixo de 1 mg uma vez por dia, quando utilizado em associação com dabrafenib. *Para recomendações de ajuste de nível de dose no tratamento com trametinib em monoterapia, consultar o RCM de trametinib, Posologia e Modo de administração</p>		

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

Grau (CTCAE)*	Modificações de dose de dabrafenib recomendadas Utilizado em monoterapia ou em associação com trametinib
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 a 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 reescalonamento da dose seguindo os mesmos passos posológicos da redução do nível de dose. A dose de dabrafenib não deve exceder 150 mg duas vezes por dia.

Pirexia

Se a temperatura de um doente for $\geq 38^{\circ}\text{C}$, a terapêutica deve ser interrompida (dabrafenib em monoterapia e dabrafenib e trametinib 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). Dabrafenib, ou dabrafenib e trametinib 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 dabrafenib for utilizado em associação com trametinib 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 selecionadas

Uveíte

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

Neoplasias não cutâneas com mutação RAS

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

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

Se o dabrafenib estiver a ser utilizado em associação com trametinib e ocorrer uma diminuição absoluta assintomática de > 10 % na LVEF comparada com a linha de base e a fração de ejeção for inferior ao limite inferior do normal (LLN), consultar o RCM do trametinib (ver secção 4.2) para informação sobre alterações da dose de trametinib. Não é necessária alteração da dose de dabrafenib quando tomado em associação com trametinib.

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

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

Doença pulmonar intersticial (DPI)/Pneumonite

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

Populações especiais

Compromisso renal

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

Compromisso hepático

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

Doentes de raça não-caucasiana

Foram recolhidos dados limitados sobre a segurança e a eficácia de dabrafenib em doentes de raça não caucasiana. A análise da população farmacocinética mostrou não existirem diferenças significativas na farmacocinética de dabrafenib entre doentes Asiáticos e Caucasionos. Não é necessário ajuste de dose em doentes Asiáticos.

Idosos

Não é necessário um ajuste da dose inicial em doentes com > 65 anos de idade.

População pediátrica

A segurança e a eficácia de dabrafenib cápsulas em crianças e adolescentes (< 18 anos) não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis. Estudos em animais juvenis demonstraram efeitos adversos de dabrafenib que não foram observados em animais adultos (ver secção 5.3).

Modo de administração

Tanfilar é para uso oral. As cápsulas devem ser engolidas inteiras com água. Não devem ser mastigadas ou abertas e não devem ser misturadas com alimentos ou líquidos devido à instabilidade química de dabrafenib.

Recomenda-se que as doses de dabrafenib sejam tomadas às mesmas horas todos os dias, deixando um intervalo de aproximadamente 12 horas entre as doses. Quando dabrafenib e trametinib 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.

Dabrafenib deve ser tomado pelo menos uma hora antes ou pelo menos 2 horas depois de uma refeição.

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

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

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

Teste de BRAF V600

A eficácia e a segurança de dabrafenib não foram estabelecidas em doentes com melanoma BRAF *wild type* ou CPNPC BRAF *wild type*, como tal dabrafenib não deve ser utilizado em doentes com melanoma BRAF *wild type* ou CPNPC BRAF *wild type* (ver secções 4.2 e 5.1).

Dabrafenib em associação com trametinib em doentes com melanoma que progrediram sob um inibidor do BRAF

Os dados em doentes a tomar a associação de dabrafenib com trametinib que progrediram sob um inibidor do 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 do BRAF. A

sequenciação dos tratamentos após progressão sob terapêutica com um inibidor do BRAF não foi estabelecida.

Novas neoplasias

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

Neoplasias cutâneas

Carcinoma espinocelular cutâneo (CEC)

Foram notificados casos de CEC (incluindo queratoacantoma) em doentes tratados com dabrafenib em monoterapia ou em associação com trametinib (ver secção 4.8). Nos ensaios clínicos de Fase III MEK115306 e MEK116513 em doentes com melanoma irressecável ou metastático, ocorreu CEC em 10 % (22/211) dos doentes a receber dabrafenib em monoterapia e em 18% (63/349) dos doentes a receber vemurafenib em monoterapia, respetivamente. No estudo de população de segurança integrada de doentes com melanoma e CPNPC avançado, ocorreu CEC em 2 % (19/1076) dos doentes a receber dabrafenib em associação com trametinib. A mediana de tempo até ao diagnóstico da primeira ocorrência de CEC no estudo MEK115306 foi de 223 dias (intervalo de 56 a 510 dias) no grupo da terapêutica de associação e de 60 dias (intervalo de 9 a 653 dias) no grupo de dabrafenib em monoterapia. No estudo de Fase III BR115532 (COMBI-AD) no tratamento adjuvante do melanoma, 1% (6/435) dos doentes que receberam dabrafenib em associação com trametinib em comparação com 1% (5/432) dos doentes que receberam placebo, desenvolveram CEC na altura da análise primária. Durante o seguimento a longo prazo (até 10 anos) após o tratamento, 2 doentes adicionais notificaram CEC em cada grupo de tratamento. No geral a mediana do tempo até aparecimento da primeira ocorrência de CEC no estudo do tratamento adjuvante foi de aproximadamente 21 semanas no grupo da associação e de 34 semanas no grupo placebo.

Recomenda-se a realização de uma avaliação dermatológica antes do início da terapêutica com dabrafenib e mensalmente durante o tratamento e até seis meses após o tratamento para CEC. A monitorização deve continuar até 6 meses após a descontinuação de dabrafenib ou até ao início de outra terapêutica antineoplásica.

Os casos de CEC devem ser geridos através de excisão dermatológica e o tratamento com dabrafenib ou, se tomado em associação, dabrafenib e trametinib deve continuar sem nenhum ajuste posológico. Os doentes devem ser instruídos no sentido de informar imediatamente o seu médico se desenvolverem novas lesões.

Novo melanoma primário

Foram notificados novos melanomas primários nos ensaios clínicos em doentes tratados com dabrafenib. Em ensaios clínicos em melanoma irressecável ou metastático, estes casos foram identificados nos primeiros 5 meses de terapêutica com dabrafenib em monoterapia. Casos de novo melanoma primário podem ser geridos com excisão e não necessitam de modificação do tratamento. A monitorização de lesões cutâneas deve ocorrer como descrito para o CEC.

Tumor maligno não-cutâneo

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

Antes de iniciarem o tratamento, os doentes devem ser submetidos a um exame da cabeça e do pescoço com uma inspeção visual mínima da mucosa oral e palpação dos nódulos linfáticos, assim como uma tomografia computadorizada (TC) do tórax/abdómen. Durante o tratamento, os doentes

devem ser monitorizados conforme o clinicamente apropriado, o que pode incluir um exame à cabeça e ao pescoço a cada 3 meses e uma TC ao tórax/abdómen a cada 6 meses. Recomendam-se exames anais e pélvicos antes e no final do tratamento ou quando considerado clinicamente indicado. Devem realizar-se hemogramas completos e análise química do sangue conforme o clinicamente indicado.

Estes benefícios e riscos devem ser cuidadosamente avaliados antes de administrar dabrafenib a doentes com cancro anterior ou simultâneo associado a mutações RAS. Não é necessária alteração da dose de trametinib quando tomado em associação com dabrafenib.

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

Hemorragias

Observaram-se casos de hemorragia, incluindo casos de hemorragia graves e hemorragias fatais, em doentes a tomar a associação de dabrafenib com trametinib (ver secção 4.8). Consultar o RCM de trametinib (ver secção 4.4) para mais informações.

Insuficiência visual

Em ensaios clínicos foram notificadas reações adversas oftalmológicas, incluindo uveíte, iridociclite e irite em doentes tratados com dabrafenib em monoterapia e em associação com trametinib. Os doentes devem ser rotineiramente monitorizados quanto a sinais e sintomas visuais (tais como alterações na visão, fotofobia e dor ocular) durante a terapêutica.

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

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

Pirexia

Foi notificada febre em ensaios clínicos com dabrafenib em monoterapia e em associação com trametinib (ver secção 4.8). Em 1 % dos doentes nos ensaios clínicos com dabrafenib em monoterapia, foram identificados acontecimentos febris não infecciosos graves (definidos como febre acompanhada de arrepios graves, desidratação, hipotensão e/ou insuficiência renal aguda de origem pré-renal em doentes com função renal normal inicial) (ver secção 4.8). O início destes acontecimentos febris não infecciosos foi tipicamente durante o primeiro mês da monoterapia com dabrafenib. Os doentes com acontecimentos febris não infecciosos graves responderam bem à interrupção e/ou redução da dose e tratamento de suporte.

A incidência e a gravidade da pirexia estão aumentadas com a terapêutica em associação. No grupo da terapêutica de associação do estudo MEK115306 em doentes com melanoma irressecável ou metastático, a pirexia foi notificada em 57 % (119/209) dos doentes com 7 % Grau 3, comparativamente com o grupo de dabrafenib em monoterapia com 33 % (69/211) dos doentes a notificar pirexia, 2 % Grau 3. No estudo de Fase II BRF113928 em doentes com CPNPC avançado a incidência e gravidade da pirexia foram ligeiramente aumentadas quando dabrafenib foi utilizado em associação com trametinib (48%, 3% Grau 3) comparativamente com dabrafenib em monoterapia (39%, 2% Grau 3). No estudo de Fase III BRF115532 no tratamento adjuvante do melanoma, a incidência e gravidade da pirexia foram superiores no grupo dabrafenib em associação com trametinib (67%; 6% Grau 3/4) em comparação com o grupo placebo (15%; < 1% Grau 3).

Nos doentes com melanoma irressecável ou metastático que receberam dabrafenib em associação com trametinib e desenvolveram pirexia, aproximadamente metade das primeiras ocorrências de pirexia aconteceram no primeiro mês de tratamento e aproximadamente um terço dos doentes registaram 3 ou mais acontecimentos.

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

Redução da LVEF/Disfunção ventricular esquerda

Tem sido notificado que o dabrafenib em associação com trametinib diminui a LVEF (ver secção 4.8). Consultar o RCM de trametinib para mais informação (ver secção 4.4). Não é necessária alteração da dose de dabrafenib quando tomado em associação com trametinib.

Insuficiência renal

Foi identificada insuficiência renal em < 1 % dos doentes tratados com dabrafenib em monoterapia e em ≤ 1 % dos doentes tratados com dabrafenib em associação com trametinib. Os casos observados foram geralmente associados com pirexia e desidratação e responderam bem à interrupção da dose e às medidas gerais de suporte. Foi notificada nefrite granulomatosa (ver secção 4.8). Os doentes devem ser monitorizados regularmente para a creatinina sérica durante a terapêutica. Se a creatinina aumentar, o dabrafenib pode ter de ser interrompido conforme clinicamente apropriado. Dabrafenib não foi estudado em doentes com insuficiência renal (definida como creatinina $> 1,5$ x LSN) pelo que deve ser utilizado com precaução nesta situação (ver secção 5.2).

Acontecimentos hepáticos

Foram notificados acontecimentos adversos hepáticos em ensaios clínicos com dabrafenib em associação com trametinib (ver secção 4.8). Recomenda-se a monitorização da função hepática em doentes a receberem tratamento com dabrafenib em associação com trametinib 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. Consultar o RCM de trametinib para mais informação.

Hipertensão

Foram notificados aumentos na pressão arterial em associação com dabrafenib em associação com trametinib em doentes com ou sem hipertensão pré-existente (ver secção 4.8). Consultar o RCM de trametinib para mais informação.

Doença pulmonar intersticial (DPI)/Pneumonite

Foram notificados casos de pneumonite ou DPI em ensaios clínicos com dabrafenib em associação com trametinib. Consultar a secção 4.4 do RCM de trametinib para mais informação. Se dabrafenib estiver a ser utilizado em associação com trametinib a terapêutica com dabrafenib pode ser continuado na mesma dose.

Erupção cutânea

Foi observada erupção cutânea em cerca de 24 % dos doentes nos ensaios clínicos de dabrafenib em associação com trametinib (ver secção 4.8). A maioria destes casos foram de Grau 1 ou 2 e não necessitaram de quaisquer interrupções da dose ou reduções da dose. Consultar a secção 4.4 do RCM de trametinib para mais informação.

Rabdomiólise

Foi notificada rabdomiólise em doentes a tomar dabrafenib em associação com trametinib (ver secção 4.8). Consultar a secção 4.4 do RCM de trametinib para mais informação.

Pancreatite

Foi notificada pancreatite em < 1 % dos doentes tratados com dabrafenib em monoterapia e em associação com trametinib nos ensaios clínicos em melanoma irresssecável ou metastático e cerca de 4% dos doentes tratados com dabrafenib em associação com trametinib no ensaio clínico no CPNPC. Um dos acontecimentos ocorreu no primeiro dia de administração de dabrafenib a um doente com melanoma metastático e voltou a ocorrer após novas administrações com uma dose reduzida. No ensaio do tratamento adjuvante do melanoma, foi notificada pancreatite em < 1% (1/435) dos doentes que receberam dabrafenib em associação com trametinib e em nenhum doente que recebeu placebo. Deve investigar-se imediatamente dor abdominal inexplicável para incluir medições da amilase e lipase séricas. Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados quando reiniciam dabrafenib após um episódio de pancreatite.

Trombose venosa profunda/Embolia pulmonar

Pode ocorrer embolia pulmonar ou trombose venosa profunda quando dabrafenib é utilizado em associação com trametinib. 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 a dabrafenib em associação com trametinib (ver secção 4.8). Consultar o RCM de trametinib para mais informações (ver secção 4.4).

Sarcoidose

Foram notificados casos de sarcoidose em doentes tratados com dabrafenib em associação com trametinib, envolvendo maioritariamente a pele, pulmões, olhos e gânglios linfáticos. Na maioria dos casos, o tratamento com dabrafenib e trametinib foi mantido. Em caso de diagnóstico de sarcoidose, deve considerar-se um tratamento adequado. 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 dabrafenib em associação com trametinib. Devem ser tomadas precauções quando dabrafenib é administrado em associação com trametinib. Se LHH for confirmada, a administração de dabrafenib e trametinib deve ser descontinuada e o tratamento para a LHH deve ser iniciado.

Síndrome de lise tumoral (SLT)

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

Efeitos de outros medicamentos no dabrafenib

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

Efeitos de dabrafenib noutros medicamentos

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

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

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

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Efeitos de outros medicamentos no dabrafenib

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

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

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

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

A coadministração de doses repetidas de 150 mg de dabrafenib duas vezes por dia e 40 mg do agente que aumenta o pH rabeprazol uma vez por dia resultou num aumento de 3% na AUC e uma diminuição de 12% da C_{max} de dabrafenib. Estas alterações na AUC e C_{max} de dabrafenib são consideradas clinicamente não relevantes. Não é esperado que os medicamentos que alteram o pH do trato gastrointestinal (GI) superior (por ex. inibidores da bomba de prótons, antagonistas do recetor H_2 , antiácidos) reduzam a biodisponibilidade do dabrafenib.

Efeitos de dabrafenib noutros medicamentos

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

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

A administração de 150 mg de dabrafenib duas vezes por dia e varfarina resultou numa diminuição da AUC de S- e R-varfarina em 37 % e 33 %, respetivamente, em comparação com a administração de varfarina em monoterapia. A C_{max} de S- e R-varfarina aumentou 18 % e 19 %.

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

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

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

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

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

Efeitos de dabrafenib nos sistemas de transporte das substâncias

O dabrafenib é um inibidor *in vitro* do polipeptídeo de transporte do anião orgânico humano (OAPT) 1B1 (OATP1B1), OATP1B3 e BCRP. Após a co-administração de uma dose única de rosuvastatina (substrato do OATP1B1, OATP1B3 e BCRP) com doses repetidas de 150 mg de dabrafenib duas vezes por dia em 16 doentes, a $C_{\text{máx}}$ de rosuvastatina aumentou 2,6 vezes enquanto a AUC só foi ligeiramente alterada (aumento de 7 %). Não é provável que o aumento da $C_{\text{máx}}$ de rosuvastatina tenha relevância clínica.

Associação com trametinib

A co-administração de doses repetidas de 2 mg uma vez por dia de trametinib e 150 mg duas vezes por dia de dabrafenib resultou em alterações clinicamente não significativas na $C_{\text{máx}}$ de trametinib ou dabrafenib e AUC com aumentos de 16 e 23 % respetivamente na $C_{\text{máx}}$ e AUC de dabrafenib. Foi estimada uma ligeira redução na biodisponibilidade de trametinib, correspondendo a uma redução de 12 % na AUC, quando trametinib é administrado em associação com dabrafenib, um indutor da CYP3A4, utilizando a análise farmacocinética de uma população.

Quando dabrafenib é utilizado em associação com trametinib consultar a informação sobre interações medicamentosas nas secções 4.4 e 4.5 dos RCM de dabrafenib e trametinib.

Efeito dos alimentos no dabrafenib

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

População pediátrica

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar / Contraceção em mulheres

As mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar métodos contraceptivos eficazes durante a terapêutica e até 2 semanas após a descontinuação de dabrafenib e 16 semanas após a última dose de trametinib quando administrado em associação com dabrafenib. O dabrafenib pode diminuir a eficácia dos contraceptivos hormonais orais ou sistêmicos de qualquer tipo e deve utilizar-se um método de contraceção alternativo eficaz (ver secção 4.5).

Gravidez

Não existem dados sobre a utilização de dabrafenib em mulheres grávidas. Os estudos em animais demonstraram toxicidade reprodutiva e toxicidade no desenvolvimento embrionário, incluindo efeitos teratogénicos (ver secção 5.3). O dabrafenib não deve ser administrado a mulheres grávidas a não ser que o potencial benefício para a mãe seja superior ao possível risco para o feto. Se a doente ficar grávida enquanto está a tomar dabrafenib, a doente deve ser informada do potencial risco para o feto. Consultar o RCM de trametinib (ver secção 4.6) quando utilizado em associação com trametinib.

Amamentação

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

Fertilidade

Não existem dados em humanos de dabrafenib em monoterapia ou em associação com trametinib. O dabrafenib pode comprometer a fertilidade feminina e masculina uma vez que foram verificados efeitos adversos nos órgãos reprodutores masculinos e femininos em animais (ver secção 5.3). Os doentes do sexo masculino a tomar dabrafenib em monoterapia ou em associação com trametinib devem ser informados do potencial risco de afecção da espermatogénese, que pode ser irreversível. Consultar o RCM de trametinib (ver secção 4.6) quando usado em associação com trametinib.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

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

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A segurança de dabrafenib em monoterapia baseia-se em dados da população integrada de segurança de cinco ensaios clínicos, BRF113683 (BREAK-3), BRF113929 (BREAK-MB), BRF113710 (BREAK-2), BRF113220 e BRF112680, que incluíram 578 doentes com melanoma metastático ou irresssecável com uma mutação BRAF V600 tratados com dabrafenib 150 mg duas vezes por dia. As reações adversas mais frequentes (incidência $\geq 15\%$) notificadas com dabrafenib foram hiperqueratose, cefaleia, pirexia, artralgia, fadiga, náuseas, papiloma, alopecia, erupção cutânea e

vómitos.

A segurança de dabrafenib em associação com trametinib 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 dabrafenib 150 mg duas vezes por dia e trametinib 2 mg uma vez por dia. Desses doentes, 559 foram tratados com a associação para o melanoma positivo para a mutação BRAF V600 em dois ensaios clínicos aleatorizados de Fase III, 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 BR115532 (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 BR113928 (ver secção 5.1).

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

Lista em tabela das reações adversas

As reações adversas associadas ao dabrafenib obtidas a partir de estudos clínicos e da vigilância pós-comercialização encontram-se na lista abaixo para dabrafenib em monoterapia (Tabela 3) e dabrafenib em associação com trametinib (Tabela 4). As reações adversas estão listadas abaixo pelo sistema de classes de órgãos MedDRA e por frequência utilizando a seguinte convenção: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100, < 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1000, < 1/100$), raros ($\geq 1/10\,000, < 1/1000$), muito raros ($< 1/10\,000$) e desconhecido (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis). Para cada classe de frequência as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Tabela 3 Reações adversas notificadas com dabrafenib em monoterapia

Classes de sistemas de órgãos	Frequência (todos os graus)	Reações adversas
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incl. quistos e polipos)	Muito frequentes	Papiloma
	Frequentes	Carcinoma espinocelular cutâneo
		Queratose seborreica
		Acrocórdão (pólipo fibroepitelial)
Pouco frequentes	Basalioma	
Doenças do sistema imunitário	Pouco frequentes	Novo melanoma primário
Doenças do metabolismo e da nutrição	Muito frequentes	Hipersensibilidade
	Frequentes	Diminuição do apetite
		Hipofosfatemia
Doenças do sistema nervoso	Muito frequentes	Hiperglicemia
	Frequentes	Cefaleia
Afeções oculares	Pouco frequentes	Neuropatia periférica (incluindo neuropatia sensorial e motora)
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Pouco frequentes	Uveíte
Doenças gastrointestinais	Muito frequentes	Tosse
		Náuseas
		Vómitos
	Frequentes	Diarreia
Pouco frequentes	Obstipação	
		Pancreatite

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Muito frequentes	Hiperqueratose
		Alopécia
		Erupção cutânea
		Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar
	Frequentes	Pele seca
		Prurido
		Queratose actínica
		Lesão da pele
		Eritema
	Pouco frequentes	Fotosensibilidade
		Dermatose neutrofílica febril aguda
	Muito frequentes	Paniculite
Artralgia		
Mialgia		
Pouco frequentes	Dores nas extremidades	
	Insuficiência renal, insuficiência renal aguda	
Muito frequentes	Nefrite	
	Pirexia	
	Fadiga	
	Arrepios	
Frequentes	Astenia	
	Estado gripal	

Tabela 4 Reações adversas com dabrafenib em associação com trametinib

Classe de sistemas de órgãos	Frequência (todos os graus)	Reações adversas
Infeções e infestações	Muito frequentes	Nasofaringite
	Frequentes	Infeção do trato urinário
		Celulite
		Foliculite
		Paroniquia
		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
Acrocórdão (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
		Tonturas
	Frequentes	Neuropatia periférica (incluindo neuropatia sensorial e motora)
Afeções oculares	Frequentes	Visão turva
		Insuficiência visual
		Uveíte
	Pouco frequentes	Corioretinopatia
		Descolamento da retina
Edema periorbitário		
Cardiopatias	Frequentes	Fração de ejeção diminuída
		Bloqueio atrioventricular ^e
	Pouco frequentes	Bradicardia
	Desconhecido	Miocardite
Vasculopatias	Muito frequentes	Hipertensão
		Hemorragia ^f
	Frequentes	Hipotensão
		Linfoedema
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
	Fotosensibilidade	
	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
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-glutamiltransferase
		Creatina fosfoquinase sérica aumentada
<p>O perfil de segurança de MEK116513 é geralmente semelhante ao de MEK115306 com as seguintes exceções:</p> <p>1) As reações adversas seguintes têm uma categoria de frequência maior comparativamente com MEK115306: espasmos musculares (muito frequentes); insuficiência renal e linfedema (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).</p> <p>^a Carcinoma espinocelular cutâneo (CEC): CEC, CEC da pele, CEC <i>in situ</i> (Doença de Bowen) e queratoacantoma</p> <p>^b Papiloma, papiloma da pele</p> <p>^c Melanoma maligno, melanoma maligno metastático e alastramento superficial do melanoma de Estádio III</p> <p>^d Inclui hipersensibilidade aos medicamentos</p> <p>^e Bloqueio atrioventricular, bloqueio atrioventricular de primeiro grau, bloqueio atrioventricular de segundo grau, bloqueio atrioventricular completo</p> <p>^f Hemorragias de várias origens, incluindo hemorragia intracraniana e hemorragia fatal</p> <p>^g Dor abdominal superior e inferior</p> <p>^h Eritema, eritema generalizado</p> <p>ⁱ Espasmos musculares, rigidez musculoesquelética</p>		

Descrição das reações adversas selecionadas

Carcinoma espinocelular cutâneo

Com dabrafenib em monoterapia no estudo MEK115306, ocorreram carcinomas espinocelulares cutâneos (incluindo os classificados como subtipo queratoacantoma ou queratoacantoma misto) em 10 % dos doentes e aproximadamente 70% dos acontecimentos ocorreram durante as primeiras 12 semanas de tratamento com uma mediana de tempo até ao início de 8 semanas. Na população integrada de segurança com dabrafenib em associação com trametinib, 2% dos doentes desenvolveram CEC e os acontecimentos ocorreram mais tarde do que com dabrafenib em monoterapia com uma mediana de tempo até ao início dos acontecimentos de 18-31 semanas. Todos os doentes que receberam dabrafenib em monoterapia ou em associação com trametinib que desenvolveram CEC continuaram no tratamento sem modificação da dose.

Novo melanoma primário

Foram notificados novos melanomas primários nos ensaios clínicos com dabrafenib em monoterapia e em associação com trametinib nos estudos de melanoma. Os casos foram geridos com excisão e não necessitaram de modificação de tratamento (ver secção 4.4). Não foram notificados novos melanomas primários no estudo de CPNPC de Fase II (BRF113928).

Tumores malignos não cutâneos

A ativação da quinase MAP sinalizando nas células BRAF *wild type* que foram expostas aos inibidores do BRAF pode levar ao aumento do risco de tumores malignos não cutâneos, incluindo os com mutações RAS (ver secção 4.4). Foram notificadas neoplasias não cutâneas em 1 % (6/586) dos doentes da população integrada de segurança com dabrafenib em monoterapia e < 1 % (8/1076) dos doentes na população integrada de segurança com dabrafenib em associação com trametinib. No estudo de Fase III BRAF115532 (COMBI-AD) no tratamento adjuvante do melanoma, 1% (5/435) dos doentes a receber dabrafenib em associação com trametinib desenvolveram neoplasias não cutâneas em comparação com <1% (3/432) dos doentes que receberam placebo. Durante o seguimento de longo prazo (até 10 anos) fora do tratamento, 9 doentes adicionais notificaram neoplasias malignas não cutâneas no grupo de associação e 4 no grupo de placebo. Foram verificados casos de tumores malignos desencadeados pelo RAS com dabrafenib em monoterapia e em associação com trametinib. Os doentes devem ser monitorizados como clinicamente apropriado.

Hemorragia

Ocorreram acontecimentos hemorrágicos, incluindo casos hemorrágicos graves e hemorragias fatais, em doentes a tomar dabrafenib em associação com trametinib. Consultar o RCM de trametinib.

Diminuição da LVEF/disfunção ventricular esquerda

Foi notificada diminuição da LVEF em 6 % (65/1076) dos doentes na população integrada de segurança tratados com dabrafenib em associação com trametinib. A maioria dos casos foram assintomáticos e reversíveis. Os doentes com LVEF inferior ao limite normal institucional inferior não foram incluídos nos ensaios clínicos com dabrafenib. Dabrafenib em associação com trametinib deve ser utilizado com precaução em doentes com condições que podem comprometer a função ventricular esquerda. Ver RCM de trametinib.

Pirexia

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

Acontecimentos hepáticos

Têm sido notificados casos de acontecimentos adversos hepáticos em ensaios clínicos com dabrafenib em associação com trametinib. Consultar o RCM de trametinib.

Hipertensão

Foram notificados aumentos na pressão arterial em associação com dabrafenib em associação com trametinib em doentes com ou sem hipertensão pré-existente. A pressão arterial deve ser medida no início do tratamento e monitorizada durante o tratamento, com controlo de hipertensão através de terapêutica padrão conforme o apropriado (ver secção 4.4).

Artralgia

Foi notificada muito frequentemente artralgia na população integrada de segurança de dabrafenib em monoterapia (25%) e dabrafenib em associação com trametinib (25%) embora tenha sido maioritariamente de Grau 1 e 2 de gravidade com Grau 3 a ocorrerem pouco frequentemente (< 1 %) e sem nenhuma notificação de ocorrências de Grau 4.

Hipofosfatemia

Foi frequentemente notificada hipofosfatemia na população de segurança integrada de dabrafenib em monoterapia (7 %) e de dabrafenib em associação com trametinib (4 %). Deve notar-se que aproximadamente metade destas ocorrências com dabrafenib em monoterapia (4 %) e 1 % com dabrafenib em associação com trametinib foi de Grau 3 de gravidade.

Pancreatite

Foi notificada pancreatite em indivíduos tratados com dabrafenib em monoterapia e em associação com trametinib. A dor abdominal inexplicável deve ser imediatamente investigada para incluir medições da amilase e lipase séricas. Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados quando reiniciam dabrafenib após um episódio de pancreatite (ver secção 4.4).

Insuficiência renal

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

Populações especiais

Idosos

Do número total de doentes na população integrada de segurança com dabrafenib em monoterapia (n=578), 22 % tinham 65 anos ou mais e 6 % tinham 75 anos ou mais. Quando comparados com indivíduos mais jovens (< 65), mais indivíduos com ≥ 65 anos tiveram reações adversas que levaram a reduções (22 % versus 12 %) ou interrupções (39 % versus 27 %) da dose do fármaco. Além disso, os doentes mais velhos experimentaram mais reações adversas graves quando comparados com os doentes mais jovens (41 % versus 22 %). Não foram verificadas diferenças significativas na eficácia entre estes indivíduos e indivíduos mais jovens.

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

Dabrafenib em associação com trametinib em doentes com metástases cerebrais

A segurança e a eficácia da associação de dabrafenib e trametinib 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

Não existe tratamento específico para uma sobredosagem com dabrafenib. Se ocorrer sobredosagem, o doente deve ser tratado com monitorização de suporte apropriada como necessário.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

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

Mecanismo de ação

Dabrafenib é um inibidor das quinases RAF. Mutações oncogénicas no BRAF levam a ativação constitutiva da via RAS/RAF/MEK/ERK. As mutações BRAF foram identificadas numa frequência elevada em cancros específicos, incluindo aproximadamente 50 % dos melanomas. A mutação BRAF mais frequentemente observada é a V600E que contabiliza aproximadamente 90 % das mutações BRAF que são verificadas no melanoma.

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

Tabela 5 Atividade inibitória da quinase do dabrafenib contra quinases RAF

Quinase	Concentração inibitória 50 (nM)
BRAF V600E	0,65
BRAF V600K	0,50
BRAF V600D	1,8
BRAF WT	3,2
CRAF WT	5,0

Dabrafenib demonstrou supressão de um biomarcador farmacodinâmico ajusante (ERK fosforilado) e inibiu o crescimento celular de linhas celulares de melanoma mutante BRAF V600, *in vitro* e em modelos animais.

Em indivíduos com melanoma com mutação BRAF V600 positiva, a administração de dabrafenib resultou na inibição de tumor ERK fosforilado relativamente à linha de base.

Associação com trametinib

O trametinib é um inibidor alostérico, altamente seletivo e reversível da atividade da quinase e da ativação da quinase 1 (MEK1) e MEK2 reguladas pelo sinal extracelular ativado pelo mitogénio. As proteínas MEK são componentes da via quinase relacionada com o sinal extracelular (ERK).

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

Determinação do estado da mutação BRAF

Antes de tomar dabrafenib ou a associação com trametinib, os doentes devem ter confirmação de estado positivo para a mutação BRAF V600 do tumor através de um teste validado. Nos ensaios clínicos de Fase II e III, a triagem para a elegibilidade requereu testes centrais da mutação BRAF V600 utilizando um ensaio da mutação BRAF conduzido na amostra de tumor mais recente disponível. Foram testados o tumor primário ou o tumor de um local metastático com um ensaio apenas de utilização investigacional (IUO). O IUO é um ensaio de reação de polimerase em cadeia específica para um alelo (PCR) realizado no ADN isolado de tecido tumoral fixado em formol e conservado em parafina (FFPE). O ensaio foi especificamente desenhado para diferenciar entre as mutações V600E e V600K. Apenas foram elegíveis para participar no estudo indivíduos com tumores positivos para a mutação BRAF V600E ou V600K.

Subsequentemente, as amostras de todos os doentes foram reanalisadas utilizando o ensaio validado bioMerieux (bMx) THxID BRAF que tem 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 %.

Eficácia e segurança clínicas

Melanoma irressecável ou metastático

• Dabrafenib em associação com trametinib

Tratamento 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 ensaios 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 (LSN) *versus* ≤ 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 ≤ 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.

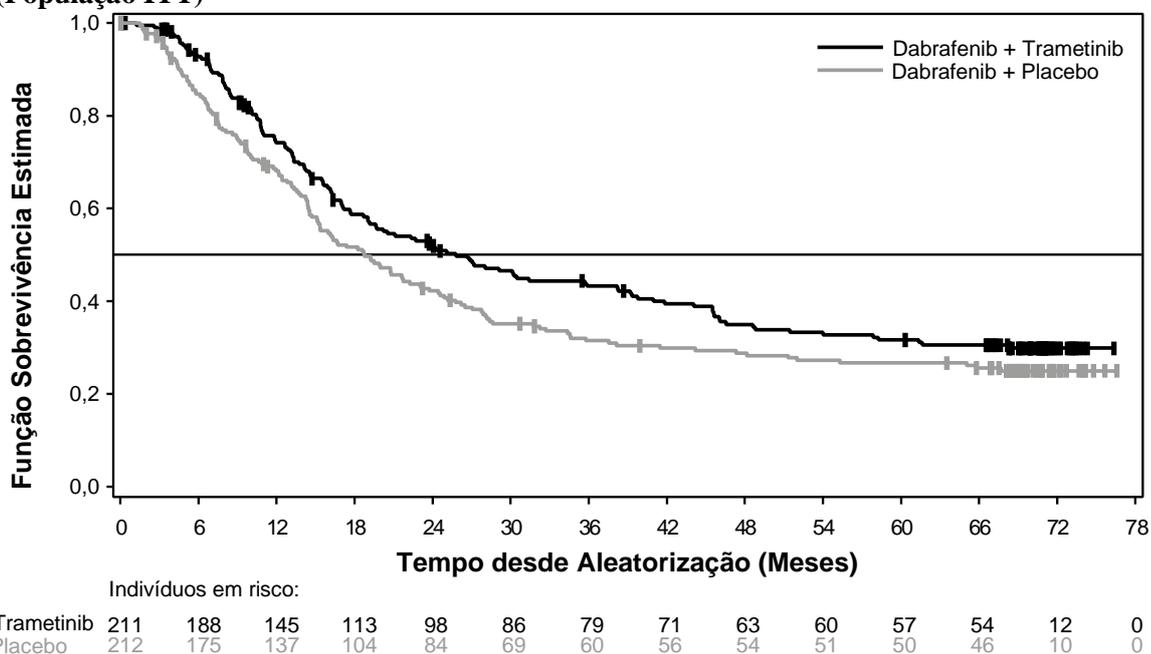
A SG mediana e as taxas de sobrevivência estimadas a 1 ano, 2 anos, 3 anos, 4 anos e 5 anos são apresentadas na Tabela 6. Numa análise da SG a 5 anos, a SG mediana para o grupo da associação foi aproximadamente 7 meses mais longa do que para dabrafenib em monoterapia (25,8 meses *versus* 18,7 meses) 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)
Estimativas 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)
<i>Hazard ratio</i> (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)

Objetivo	Análise primária (<i>cut-off</i> dos dados: 26-Ago-2013)		Análise atualizada (<i>cut-off</i> dos dados: 12-Jan-2015)		Análise 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)	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 Sobrevivência 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 %) 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 irrecesável 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

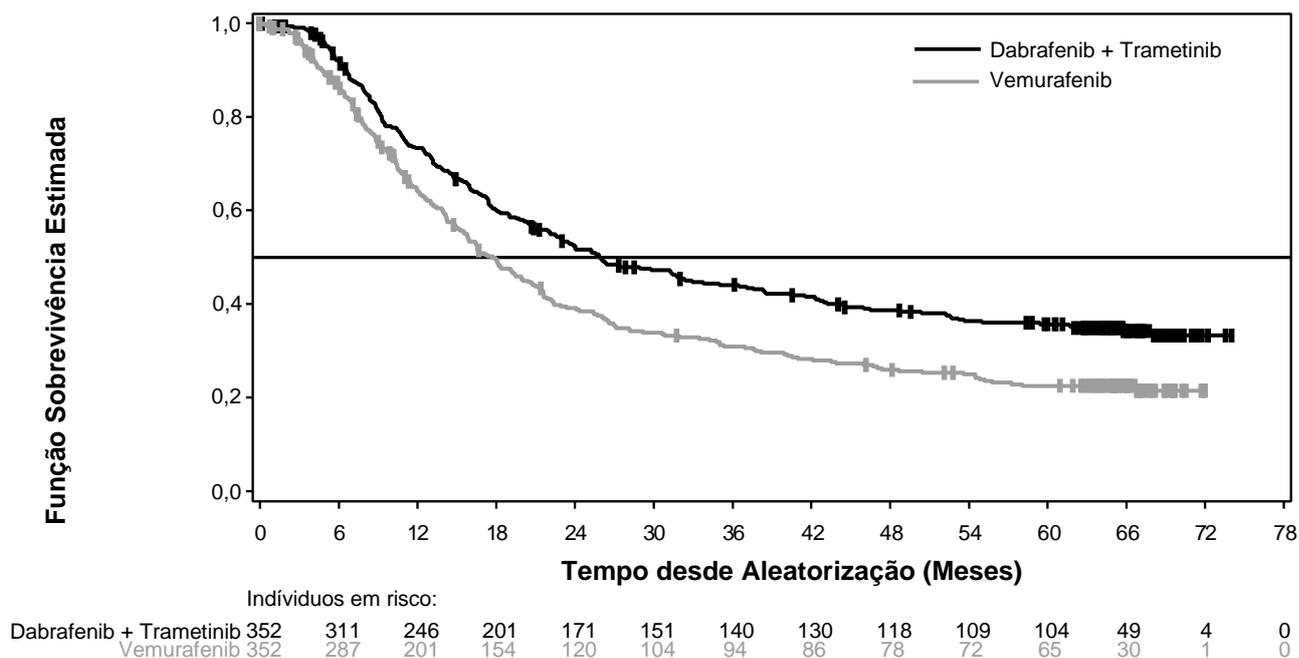
monoterapia, para os doentes com nível de lactato desidrogenase inicial normal, e 16% (IC 95%: 9,3; 23,3) no grupo da associação *versus* 10% (IC 95%: 5,1; 17,4) no grupo vemurafenib em monoterapia, para os doentes com nível de lactato desidrogenase inicial elevado.

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)
<i>Hazard ratio</i> 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 atingido, NA = Não aplicável

Figura 2 Curvas de sobrevivência global de Kaplan-Meier para o Estudo MEK116513



Os melhores resultados no objetivo secundário de SLP foram sustentadas 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)

Objetivo	Análise primária (<i>cut off</i> dos dados: 17-Abr-2014)		Análise 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)
SLP^a				
Progressão de doença ou morte, n (%)	166 (47)	217 (62)	257 (73)	259 (74)
SLP mediana (meses) (95 % IC)	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> (95 % IC)	0,56 (0,46; 0,69)		0,62 (0,52; 0,74)	
Valor p	< 0,001		NA	
ORR^b % (95 % IC)	64 (59,1; 69,4)	51 (46,1; 56,8)	67 (62,2; 72,2)	53 (47,2; 57,9)
Diferença ORR (95 % IC)	13 (5,7; 20,2)		NA	
Valor P	0,0005		NA	
DoR^c (meses)				
Mediana (95 % IC)	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 do BRAF

Existem dados limitados em doentes a tomar a associação de dabrafenib com trametinib 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 BRAF. 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 dabrafenib em associação com trametinib 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

Objetivos/ avaliação	População todos os doentes tratados			
	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

- *Dabrafenib em monoterapia*

A eficácia de dabrafenib no tratamento de doentes adultos com melanoma metastático ou irressecável positivo para a mutação BRAF V600 foi avaliada em 3 ensaios clínicos (BRF113683 [BREAK-3], BRF113929 [BREAK-MB], e BRF113710 [BREAK-2]) incluindo doentes com mutações BRAF V600E e/ou V600K.

Foram incluídos nestes ensaios clínicos um total de 402 indivíduos com mutação BRAF V600E e 49 indivíduos com mutação BRAF V600K. Os doentes com melanoma com mutações BRAF que não a V600E foram excluídos do estudo de confirmação e no que diz respeito aos doentes com mutações

V600K, nos ensaios clínicos de um braço, a atividade aparece mais baixa do que nos tumores V600E.

Não existem dados disponíveis em doentes com melanoma com mutações BRAF V600 que não a V600E e V600K. A eficácia de dabrafenib em indivíduos anteriormente tratados com um inibidor da proteína quinase não foi investigada.

Doentes não previamente tratados (resultados do estudo de Fase III [BREAK-3])

A eficácia e a segurança de dabrafenib foram avaliadas num estudo aberto, aleatorizado de Fase III [BREAK 3] que comparou o dabrafenib com dacarbazina (DTIC) em doentes não previamente tratados com melanoma metastático (Estádio IV) ou avançado com mutação positiva BRAF V600E (Estádio III irressecável). Os doentes com melanoma com mutações BRAF que não a V600E foram excluídos.

O objetivo primário deste estudo foi avaliar a eficácia de dabrafenib quando comparado com DTIC no que diz respeito à SLP através de avaliação pelo investigador. Foi permitido aos doentes no braço da DTIC trocar para dabrafenib após confirmação radiográfica independente de progressão inicial. As características na linha de base foram equilibradas entre os grupos de tratamento. Sessenta por cento dos doentes eram do sexo masculino e 99,6 % eram de raça Caucasiana; a idade mediana foi 52 anos com 21 % dos doentes com ≥ 65 anos, 98,4 % tinham estado ECOG de 0 ou 1 e 97 % dos doentes tinham doença metastática.

Na análise pré-especificada com o ponto de corte de dados a 19 de dezembro de 2011, foi atingida uma melhoria significativa no objetivo de eficácia primário da SLP (HR=0,30; IC 95 % 0,18, 0,51; $p < 0,0001$). Os resultados de eficácia da análise primária e de uma análise subsequente com 6 meses de acompanhamento adicional são resumidos na Tabela 11. Os dados de SG de uma análise subsequente posterior com base num ponto de corte de dados a 18 de dezembro de 2012 são apresentados na Figura 3.

Tabela 11 Eficácia em doentes não previamente tratados (Estudo BREAK-3, 25 de junho de 2012)

	Dados de 18 de dezembro de 2011		Dados de 25 de junho de 2012	
	Dabrafenib N=187	DTIC N=63	Dabrafenib N=187	DTIC N=63
Sobrevivência livre de progressão				
Mediana, meses (IC 95 %)	5,1 (4,9; 6,9)	2,7 (1,5; 3,2)	6,9 (5,2; 9,0)	2,7 (1,5; 3,2)
HR (IC 95 %)	0,30 (0,18; 0,51) P < 0,0001		0,37 (0,24; 0,58) P < 0,0001	
Resposta global^a				
% (IC 95 %)	53 (45,5; 60,3)	19 (10,2; 30,9)	59 (51,4; 66,0)	24 (14; 36,2)
Duração da resposta				
Mediana, meses (IC 95 %)	N=99 5,6 (4,8; NR)	N=12 NR (5,0; NR)	N=110 8,0 (6,6; 11,5)	N=15 7,6 (5,0; 9,7)
Abreviaturas: IC: intervalo de confiança; DTIC: dacarbazina; HR: hazard ratio; NR: não atingido				
^a Definido como resposta parcial + completa confirmada.				

No ponto de corte a 25 de junho de 2012, trinta e cinco indivíduos (55,6 %) dos 63 aleatorizados para DTIC tinham trocado para dabrafenib e 63 % dos indivíduos aleatorizados para dabrafenib e 79 % dos doentes aleatorizados para DTIC tinham progredido ou morrido. A SLP mediana após a troca foi de 4,4 meses.

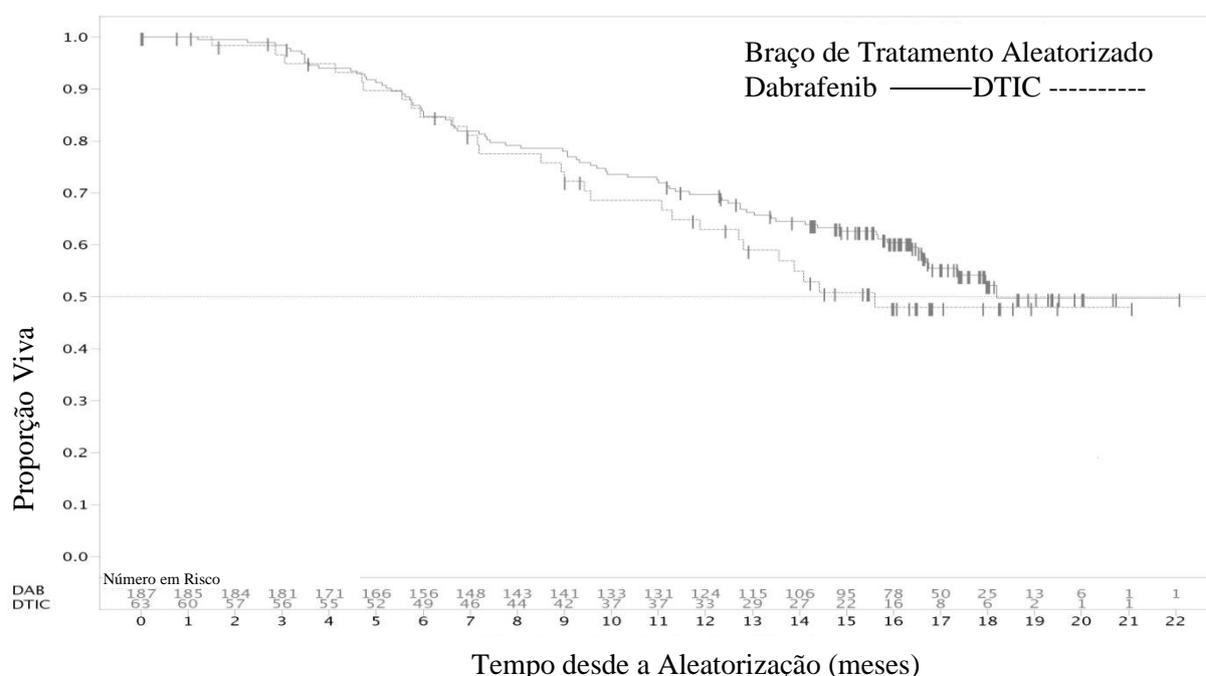
Tabela 12 Dados de sobrevivência das análises primárias e das análises subsequentes

Data de ponto de corte	Tratamento	Número de mortes (%)	Hazard ratio (IC 95 %)
19 de dezembro de 2011	DTIC	9 (14 %)	0,61 (0,25; 1,48) ^(a)
	dabrafenib	21 (11 %)	
25 de junho de 2012	DTIC	21 (33 %)	0,75 (0,44; 1,29) ^(a)
	dabrafenib	55 (29 %)	
18 de dezembro de 2012	DTIC	28 (44 %)	0,76 (0,48, 1,21) ^(a)
	dabrafenib	78 (42 %)	

^(a) Os doentes não foram censurados no momento da troca

Os dados de SG de uma análise subsequente posterior, com base no ponto de corte de dados em 18 de dezembro de 2012, demonstraram uma taxa de SG de 12 meses de 63 % e 70 % para os tratamentos com DTIC e dabrafenib, respetivamente.

Figura 3 Curvas Kaplan-Meier de sobrevivência global (BREAK-3) (18 de dezembro de 2012)



Doentes com metástases cerebrais (resultados de um estudo de Fase II (BREAK-MB))

BREAK-MB foi um estudo de Fase II, dois coortes, aberto, multicêntrico desenhado para avaliar a resposta intracraniana de dabrafenib em indivíduos com melanoma metastático cerebral positivo para mutação BRAF (V600E ou V600K) confirmada (Estádio IV). Os indivíduos foram inscritos no Coorte A (indivíduos sem terapêutica local anterior para metástases cerebrais) ou no Coorte B (indivíduos que receberam anteriormente terapêutica local para metástases cerebrais).

O objetivo de eficácia primário do estudo foi a taxa de resposta global intracraniana (OIRR) na população de doentes com V600E, conforme o avaliado pelos investigadores. Os resultados confirmados de OIRR e outros resultados de eficácia de acordo com a avaliação do investigador são apresentados na Tabela 13.

Tabela 13 Dados de eficácia em doentes com metástases cerebrais (Estudo BREAK-MB)

	Toda a População de Indivíduos Tratada			
	BRAF V600E (Primário)		BRAF V600K	
	Coorte A N=74	Coorte B N=65	Coorte A N=15	Coorte B N=18
Taxa de resposta intracraniana global, % (IC 95 %)^a				
	39 % (28,0; 51,2) P < 0,001 ^b	31 % (19,9; 43,4) P < 0,001 ^b	7 % (0,2; 31,9)	22 % (6,4; 47,6)
Duração da resposta intracraniana, mediana, meses (IC 95 %)				
	N=29 4,6 (2,8; NR)	N=20 6,5 (4,6; 6,5)	N=1 2,9 (NR; NR)	N=4 3,8 (NR; NR)
Resposta global, % (IC 95 %)^a				
	38 % (26,8; 49,9)	31 % (19,9; 43,4)	0 (0; 21,8)	28 % (9,7; 53,5)
Duração da resposta, mediana, meses (IC 95 %)				
	N=28 5,1 (3,7; NR)	N=20 4,6 (4,6; 6,5)	NA	N=5 3,1 (2,8; NR)
Sobrevivência livre de progressão, mediana, meses (IC 95 %)				
	3,7 (3,6; 5,0)	3,8 (3,6; 5,5)	1,9 (0,7; 3,7)	3,6 (1,8; 5,2)
Sobrevivência global, mediana, meses (IC 95 %)				
Mediana, meses	7,6 (5,9; NR)	7,2 (5,9; NR)	3,7 (1,6; 5,2)	5,0 (3,5; NR)

Abreviaturas: IC: intervalo de confiança; NR: não atingido; NA: não aplicável

^a Resposta confirmada.

^b Este estudo foi desenhado para suportar ou rejeitar a hipótese nula de OIRR ≤ 10 % (com base nos resultados históricos) a favor da hipótese alternativa de OIRR ≥ 30 % nos indivíduos com mutação BRAF V600E positiva.

Doentes não previamente tratados ou que falharam pelo menos uma terapêutica sistémica anterior (Resultados de Fase II [BREAK-2])

BRF113710 (BREAK-2) foi um estudo multicêntrico, de um braço que tinha inscritos 92 indivíduos com melanoma metastático (Estádio IV), com melanoma com mutação BRAF V600E ou V600K positiva confirmada.

O investigador avaliou que a taxa de resposta confirmada em doentes com melanoma metastático BRAF V600E (n=76) foi de 59 % (IC 95 %: 48,2, 70,3) e que a duração mediana da resposta (DoR) foi de 5,2 meses (IC 95 %: 3,9, não calculado) com base no tempo de seguimento mediano de 6,5 meses. Em doentes com melanoma metastático com mutação BRAF V600K positiva (n=16), a taxa de resposta foi de 13 % (IC 95 %: 0,0, 28,7) com uma duração mediana de resposta (DoR) de 5,3 meses (IC 95 %: 3,7, 6,8). Embora limitada pelo reduzido número de doentes, a SG mediana parece ser consistente com os dados em doentes com tumores com mutação BRAF V600E positiva.

Tratamento adjuvante de melanoma de Estádio III

BRF115532 (COMBI-AD)

A eficácia e segurança de dabrafenib em associação com trametinib 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

estádio 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.

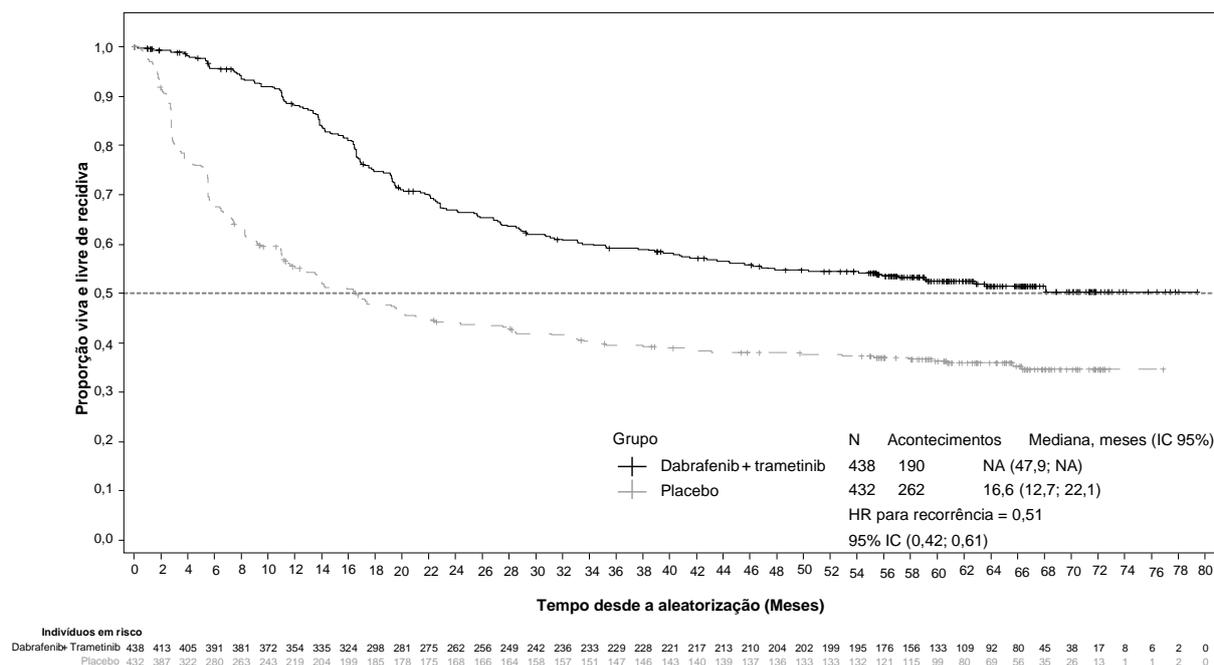
Os resultados para a análise primária de SLR são apresentados na Tabela 14. O estudo mostrou uma diferença estatisticamente significativa para o objetivo primário de SLR avaliado pelo investigador entre os grupos de tratamento, com uma SLR mediana de 16,6 meses para o grupo placebo e ainda não atingida 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 14 Resultados de SLR avaliada pelo investigador para o estudo BRF11532 (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)	NE	16,6
(IC 95%)	(44,5; NE)	(12,7; 22,1)
Hazard ratio ^[1]	0,47	
(95% IC)	(0,39; 0,58)	
valor de p ^[2]	$1,53 \times 10^{-14}$	
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 <i>hazard ratio</i> 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 de 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 dabrafenib em associação com trametinib 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 estágio 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 eficácia da associação com trametinib foi superior quando indiretamente comparada com dabrafenib em monoterapia no Coorte A. A análise final da eficácia, realizada 5 anos após a primeira dose do último indivíduo é apresentada na Tabela 15.

Tabela 15 Resumo da eficácia nos coortes do tratamento de associação com base no investigador e na 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	23 (63,9%) (46,2; 79,2)	39 (68,4%) (54,8, 80,1)
	Pelo CRI	23 (63,9%) (46,2; 79,2)	36 (63,2%) (49,3; 75,6)
DoR mediana Meses (IC 95%)	Pelo Investigador	10,2 (8,3; 15,2)	9,8 (6,9; 18,3)
	Pelo CRI	15,2 (7,8; 23,5)	12,6 (5,8; 26,2)
SLP mediana Meses (IC 95%)	Pelo Investigador	10,8 (7,0; 14,5)	10,2 (6,9; 16,7)
	Pelo CRI	14,6 (7,0; 22,1)	8,6 (5,2; 16,8)
SG mediana Meses (IC 95%)	-	17,3 (12,3; 40,2)	18,2 (14,3; 28,6)

¹ cut-off de dados: 7 de janeiro de 2021

Prolongamento do QT

A pior situação de prolongamento do QTc de > 60 milissegundos (msec) foi observada em 3% dos indivíduos tratados com dabrafenib (um > 500 na população de segurança integrada). No estudo de Fase III MEK115306 nenhum dos doentes tratados com trametinib em associação com dabrafenib registou o caso mais grave de prolongamento de QTcB para > 500 msec; o QTcB aumentou mais do que 60 msec face ao valor inicial em 1% (3/209) dos doentes. No estudo de Fase III MEK116513 quatro doentes (1%) tratados com trametinib em associação com dabrafenib registaram um aumento de Grau 3 no QTcB (> 500 msec). Dois desses doentes registaram um aumento de Grau 3 no QTcB (> 500 msec) que foi também um aumento > 60 msec em relação ao valor inicial.

O efeito potencial de dabrafenib sobre o prolongamento do QT foi avaliado num estudo dedicado de QT de doses múltiplas. Foi administrada uma dose supra terapêutica de 300 mg de dabrafenib duas vezes por dia a 32 indivíduos com tumores positivos para a mutação BRAF V600. Não se observou efeito clinicamente relevante de dabrafenib ou dos seus metabolitos sobre o intervalo QTc.

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 irrecorrível ou metastático (COMBI-d e COMBI-v, total N=559) e no contexto 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 irrecorrível 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% (IC 95%: 5,9; 10,6) para pirexia de grau 3/4, hospitalização devida a pirexia, ou descontinuação permanente devida a pirexia, em comparação com 20,0% (IC 95%: 16,3; 24,1) do histórico de controlo (COMBI-AD).

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com dabrafenib em um ou mais subgrupos da população pediátrica com melanoma e tumores sólidos malignos (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Dabrafenib é absorvido por via oral com um tempo mediano para atingir a concentração plasmática máxima de 2 horas após a toma. A biodisponibilidade absoluta mediana de dabrafenib oral é de 95 % (IC 95 %: 81, 110 %). A exposição a dabrafenib (C_{max} e AUC) aumentou de maneira proporcional à dose entre 12 e 300 mg após a administração de uma dose única, mas o aumento não foi proporcional à dose após administração repetida duas vezes por dia. Foi observada uma diminuição na exposição com administração repetida, provavelmente devido à indução do seu próprio metabolismo. A acumulação média da AUC no rácio Dia 18/ Dia 1 foi de 0,73. Após a administração de 150 mg duas vezes por dia, a média geométrica da C_{max} , a AUC(0- τ) e a concentração pré-dose (C_{τ}) foram de 1478 ng/ml, 4341 ng*hr/ml e 26 ng/ml, respetivamente.

A administração de dabrafenib com alimentos reduziu a biodisponibilidade (C_{max} e AUC diminuíram 51 % e 31 %, respetivamente) e atrasou a absorção das cápsulas de dabrafenib quando comparado com a administração em jejum.

Distribuição

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

Biotransformação

O metabolismo de dabrafenib é primariamente mediado pelo CYP2C8 e CYP3A4 para formar o hidróxi-dabrafenib, que é posteriormente oxidado via CYP3A4 para formar o carboxi-dabrafenib. O carboxi-dabrafenib pode ser descarboxilado através dum processo não-enzimático para formar o desmetil-dabrafenib. O carboxi-dabrafenib é excretado na bÍlis e na urina. O desmetil-dabrafenib também se pode formar no intestino e ser reabsorvido. O desmetil-dabrafenib é metabolizado pelo CYP3A4 em metabolitos oxidativos. A semivida terminal do hidróxi-dabrafenib é semelhante à do fármaco inicial com uma semivida de 10 horas enquanto os metabolitos carboxi- e desmetil- exibiram semividas mais longas (21-22 horas). Os rácios AUC do principal metabolito para o fármaco inicial após a administração de dose repetida foram de 0,9, 11 e 0,7 para o hidróxi-, carboxi- e desmetil-dabrafenib, respetivamente. Com base na exposição, na potência relativa e nas propriedades farmacocinéticas, é provável que tanto o hidróxi- como o desmetil-dabrafenib contribuam para a atividade clínica do dabrafenib; enquanto que é provável que a atividade do carboxi-dabrafenib não seja significativa.

Interações medicamentosas

Efeitos de outros medicamentos sobre dabrafenib

Dabrafenib é um substrato glicoproteína-P humana (Pgp) e BCRP humano *in vitro*. Contudo, estes transportadores têm um impacto mínimo sobre a biodisponibilidade oral de dabrafenib e a eliminação e o risco de interações medicamentosas clinicamente relevantes de Pgp ou BCRP é baixo. Nem o dabrafenib nem os seus 3 principais metabolitos demonstraram ser inibidores da Pgp *in vitro*.

Efeitos de dabrafenib sobre medicamentos

Apesar de dabrafenib e os seus metabolitos, hydroxi-dabrafenib, carboxi-dabrafenib e desmetil-dabrafenib, serem inibidores de transportadores de aniões orgânicos (OAT) 1 e OAT3 *in vitro*, e dabrafenib e os seus metabolitos desmetil terem demonstrado ser inibidores de transportadores de catiões orgânicos 2 (OCT2) *in vitro*, o risco de interação medicamentosa nestes transportadores é mínimo com base na exposição clínica de dabrafenib e os seus metabolitos.

Eliminação

A semivida terminal de dabrafenib após uma microdose única intravenosa é de 2,6 horas. A semivida terminal do dabrafenib após uma dose oral única é de 8 horas devido à eliminação limitada pela absorção após a administração oral (farmacocinética *flip-flop*). A depuração plasmática IV é de 12 l/hr.

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

Populações especiais

Compromisso hepático

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

Compromisso renal

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

Idosos

Com base numa análise farmacocinética populacional, a idade não teve nenhum efeito significativo na farmacocinética do dabrafenib. A idade superior a 75 anos foi um preditor significativo das concentrações plasmáticas de carboxi- e desmetil-dabrafenib com uma exposição superior a 40 % em indivíduos com ≥ 75 anos, quando comparados com indivíduos com < 75 anos de idade.

Peso corporal e sexo

Com base numa análise farmacocinética populacional, descobriu-se que o sexo e o peso corporal influenciam a depuração oral de dabrafenib, sendo que o peso também tem impacto no volume de distribuição oral e na depuração distribucional. Estas diferenças farmacocinéticas não foram consideradas clinicamente relevantes.

Raça

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

População pediátrica

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

5.3 Dados de segurança pré-clínica

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

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

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

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

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

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

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

Associação com trametinib

Num estudo em cães no qual 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

Conteúdo da cápsula

Celulose microcristalina
Estearato de magnésio
Dióxido de silicone coloidal

Corpo da cápsula

Óxido de ferro vermelho (E172)
Dióxido de titânio (E171)
Hipromelose (E464)

Tinta de impressão

Óxido de ferro preto (E172)
Shellac
Propilenoglicol

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco de polietileno de alta densidade (HDPE) branco opaco com fecho com rosca de polipropileno e gel de sílica dessecante.

Cada frasco contém 28 ou 120 cápsulas.

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

Tafinlar 50 mg cápsulas

EU/1/13/865/001

EU/1/13/865/002

Tafinlar 75 mg cápsulas

EU/1/13/865/003

EU/1/13/865/004

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

Data da primeira autorização: 26 de agosto de 2013

Data da última renovação: 08 de maio de 2018

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.
Avenida de Extremadura 3, Pol. Ind. Allendeduero
09400 Aranda de Duero
Burgos
Espanha

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

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

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

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

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

• Relatórios periódicos de segurança (RPS)

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

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

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

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

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

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

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM

1. NOME DO MEDICAMENTO

Tafinlar 50 mg cápsulas
dabrafenib

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

Cada cápsula contém mesilato de dabrafenib equivalente a 50 mg de dabrafenib.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Cápsula

28 cápsulas
120 cápsulas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

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

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/1/13/865/001 28 cápsulas
EU/1/13/865/002 120 cápsulas

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

tafinlar 50 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

Tafinlar 50 mg cápsulas
dabrafenib

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

Cada cápsula contém mesilato de dabrafenib equivalente a 50 mg de dabrafenib.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Cápsula

28 cápsulas
120 cápsulas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

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

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/1/13/865/001 28 cápsulas
EU/1/13/865/002 120 cápsulas

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

CARTONAGEM

1. NOME DO MEDICAMENTO

Tafinlar 75 mg cápsulas
dabrafenib

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

Cada cápsula contém mesilato de dabrafenib equivalente a 75 mg de dabrafenib.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Cápsula

28 cápsulas
120 cápsulas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

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

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/1/13/865/003 28 cápsulas
EU/1/13/865/004 120 cápsulas

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

tafinlar 75 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

Tafinlar 75 mg cápsulas
dabrafenib

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

Cada cápsula contém mesilato de dabrafenib equivalente a 75 mg de dabrafenib.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Cápsula

28 cápsulas
120 cápsulas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

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

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/1/13/865/003 28 cápsulas
EU/1/13/865/004 120 cápsulas

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

Tafinlar 50 mg cápsulas

Tafinlar 75 mg cápsulas

dabrafenib

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

1. O que é Tafinlar e para que é utilizado

Tafinlar é um medicamento que contém a substância ativa dabrafenib. É utilizado isoladamente ou em associação com outro medicamento contendo trametinib em adultos 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.

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

Tafinlar em associação com trametinib 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 pára o desenvolvimento do seu cancro.

2. O que precisa de saber antes de tomar Tafinlar

Tafinlar só pode ser utilizado para tratar melanomas e CPNPC com uma 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 Tafinlar e trametinib, **leia com atenção o folheto de trametinib bem como este folheto.**

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

Não tome Tafinlar

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

Verifique com seu médico se alguma destas situações se aplica a si. Não tome Tafinlar.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de tomar Tafinlar. O seu médico precisa de saber se:

- tem **problemas no fígado**.
- tem ou alguma vez teve **problemas nos rins**.
O seu médico pode retirar amostras de sangue para monitorizar a função do seu fígado e dos seus rins enquanto está a tomar Tafinlar.
- **alguma vez teve um outro tipo de cancro que não melanoma ou CPNPC**, pois poderá ter um maior risco de desenvolver outros cancros cutâneos e não-cutâneos enquanto toma Tafinlar.

Antes de tomar Tafinlar em associação com trametinib o seu médico também deve saber se:

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

Verifique com seu médico se acha que alguma destas situações se aplica a si.

Situações que necessita de observar

Algumas pessoas a tomar Tafinlar desenvolveram outras doenças, que podem ser graves. Necessita de saber sobre sinais e sintomas importantes que deve procurar enquanto está a tomar este medicamento. Alguns destes sintomas (hemorragia, febre, alterações na sua pele ou problemas oculares) estão brevemente mencionados nesta secção, mas pode encontrar informações mais detalhadas na secção 4, “Efeitos indesejáveis possíveis”.

Hemorragia

Tomar Tafinlar em associação com trametinib 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 Tafinlar ou a associação de Tafinlar e trametinib 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

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

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 Tafinlar em associação com trametinib. 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 a 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).

Tafinlar quando administrado em associação com trametinib pode causar problemas oculares incluindo cegueira. Trametinib 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.

➔ **Leia as informações sobre febre, alterações na sua pele e problemas oculares na secção 4 deste folheto. Informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se tiver quaisquer dos sinais e sintomas listados.**

Problemas no fígado

Tafinlar em associação com trametinib, pode 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.

Dor muscular

Tafinlar em associação com trametinib 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.

Perfuração do estômago ou intestino

Tomar a associação de Tafinlar e trametinib 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 Tafinlar em associação a trametinib. 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

Tafinlar em associação com trametinib 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

Tafinlar não é recomendado para utilização em crianças e adolescentes. Os efeitos de Tafinlar em jovens com menos de 18 anos de idade não são conhecidos.

Outros medicamentos e Tafinlar

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.

Alguns medicamentos podem afetar a maneira como Tafinlar funciona ou podem aumentar a probabilidade de ocorrência de efeitos indesejáveis. Tafinlar pode também afetar a forma como alguns medicamentos funcionam. Estes incluem:

- **medicamentos contraceptivos** contendo hormonas como pílulas, injetáveis ou adesivos
- varfarina e acenocumarol, medicamentos para tornar o **sangue mais fluido**
- digoxina, usado para **doenças do coração**
- medicamentos para tratar **infeções fúngicas**, tais como cetoconazol, itraconazol, voriconazol e posaconazol
- alguns bloqueadores dos canais de cálcio, utilizados para tratar a **pressão arterial elevada**, como o diltiazem, felodipina, nicardipina, nifedipina ou verapamil
- medicamento para tratar o **cancro**, como cabazitaxel
- alguns medicamentos para diminuir o nível de gordura (lípidos) no sangue, como o gemfibrozil
- alguns medicamentos utilizados para tratar certas **condições psiquiátricas**, como haloperidol
- alguns **antibióticos**, como claritromicina, doxiciclina e telitromicina
- alguns medicamentos **para a tuberculose (TB)**, como a rifampicina
- alguns medicamentos que reduzem os níveis de **colesterol**, tais como a atorvastatina e a sinvastatina
- alguns **imunossupressores**, tais como ciclosporina, tacrolimus e sirolímus

- alguns medicamentos **anti-inflamatórios**, como a dexametasona e a metilprednisolona
- alguns medicamentos para tratar o **VIH**, como o ritonavir, amprenavir, indinavir, darunavir, delavirdine, efavirenz, fosamprenavir, lopinavir, nelfinavir, tipranavir, saquinavir e atazanavir
- alguns medicamentos utilizados para **aliviar a dor**, como fentanilo e metadona
- medicamentos para tratar convulsões (**epilepsia**), como fenitoína, fenobarbital, primidona, ácido valpróico ou carbamazepina
- medicamentos **antidepressivos** como nefazidina e o medicamento à base de plantas Erva de S. João (*Hipericão*)

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

Mantenha uma lista dos medicamentos que toma, para que a possa mostrar ao seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

Gravidez, amamentação e fertilidade

Tafinlar não é recomendado durante a gravidez.

- Se está grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar este medicamento. Tafinlar não é recomendado durante a gravidez, uma vez que pode potencialmente prejudicar o feto.
- Se é uma mulher que pode ficar grávida, deve utilizar um método de contraceção que lhe ofereça garantias enquanto está a tomar Tafinlar e durante pelo menos 2 semanas após parar de o tomar e durante pelo menos 16 semanas após a última dose de trametinib quando administrado em associação com Tafinlar.
- Os medicamentos contraceptivos que contêm hormonas (como as pílulas, os injetáveis ou os adesivos) podem não funcionar tão bem enquanto estiver a tomar Tafinlar ou a associação (Tafinlar e trametinib). Pode necessitar de utilizar outro método de contraceção eficaz para que não fique grávida enquanto está a tomar este medicamento. Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro para que a aconselhem.
- Se ficar grávida enquanto está a tomar este medicamento, informe o seu médico imediatamente.

Tafinlar não é recomendado durante a amamentação.

Desconhece-se se os ingredientes deste medicamento podem passar para o leite materno.

Se está a amamentar ou planeia amamentar, deve informar o seu médico. Você e o seu médico irão decidir se irá tomar este medicamento ou amamentar.

Fertilidade – homens e mulheres

Estudos em animais demonstraram que a substância ativa dabrafenib pode reduzir permanentemente a fertilidade masculina. Além disso, os homens a tomar Tafinlar podem ter uma contagem reduzida de esperma e a sua contagem de esperma pode não regressar aos níveis normais após parar de tomar este medicamento.

Antes de iniciar o tratamento com Tafinlar, fale com o seu médico sobre as opções para melhorar as possibilidades de ter um filho no futuro.

Tomar Tafinlar com trametinib: trametinib pode comprometer a fertilidade dos homens e das mulheres.

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

Condução de veículos e utilização de máquinas

Tafinlar pode ter efeitos indesejáveis que podem afetar a sua capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

Evite conduzir ou utilizar máquinas se tiver problemas com a sua visão ou se sentir cansaço ou fraqueza, ou se os seus níveis de energia forem baixos.

As descrições destes efeitos podem ser encontradas nas secções 2 e 4.

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

3. Como tomar Tafinlar

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

A dose habitual de Tafinlar quer seja tomado isoladamente ou em associação com trametinib é de duas cápsulas de 75 mg duas vezes por dia (correspondente a uma dose diária de 300 mg). A dose recomendada de trametinib, quando utilizado em associação com Tafinlar, é de 2 mg uma vez por dia.

O seu médico irá decidir se deve tomar uma dose mais baixa se tiver efeitos indesejáveis.

Tafinlar também está disponível como cápsulas de 50 mg se for recomendada uma redução da dose.

Não tome mais Tafinlar do que o seu médico lhe recomendou, uma vez que tal pode aumentar o risco de efeitos indesejáveis.

Como tomar

Engula as cápsulas inteiras com água, uma após a outra.

Não mastigue ou esmague as cápsulas, uma vez que irão perder o efeito.

Tome Tafinlar duas vezes por dia, com o estômago vazio. Isso significa que

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

Tome Tafinlar de manhã e à noite, com 12 horas de intervalo. Tome as suas doses, da manhã e da noite, de Tafinlar à mesma hora todos os dias. Isto irá aumentar a probabilidade de se lembrar de tomar as cápsulas.

Não tome as doses da manhã e da noite de Tafinlar ao mesmo tempo.

Se tomar mais Tafinlar do que deveria

Se tomar demasiadas cápsulas de Tafinlar, **contacte o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro para aconselhamento**. Se possível, mostre-lhes a embalagem de Tafinlar com este folheto.

Caso se tenha esquecido de tomar Tafinlar

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

Se já passaram mais de 6 horas, salte a dose e tome a sua próxima dose à hora habitual. Depois continue a tomar as suas cápsulas às horas normais como habitualmente.

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

Se parar de tomar Tafinlar

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

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

Como tomar Tafinlar em associação com trametinib

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

Problemas de hemorragia

Tafinlar pode causar problemas de hemorragia graves, especialmente no seu cérebro quando tomado em associação com trametinib. 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

Febre

Tomar Tafinlar pode causar febre em mais de 1 em cada 10 pessoas. **Informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro imediatamente se tiver febre (temperatura de 38°C ou superior) ou se começar a sentir febre enquanto está a tomar este medicamento.** Estes irão realizar testes para descobrir se existem outras causas para a febre e irão tratar o problema.

Em alguns casos, pessoas com febre irão desenvolver tensão arterial baixa e tonturas. Se a febre for grave, o seu médico poderá recomendar-lhe que pare de tomar Tafinlar, ou Tafinlar e trametinib, enquanto tratam a febre com outros medicamentos. Assim que a febre estiver controlada, o seu médico irá recomendar que comece a tomar Tafinlar novamente.

Condições cardíacas

Tafinlar pode afetar a forma como o seu coração bombeia o sangue quando tomado em associação com trametinib. É mais provável que isto afete pessoas com um problema cardíaco existente. Irá ser verificado se tem quaisquer problemas cardíacos enquanto está a tomar Tafinlar em associação com trametinib. 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.

Alterações na sua pele

Foram notificadas reações cutâneas graves em pessoas a tomar Tafinlar em associação com trametinib (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.**

Doentes a tomar Tafinlar podem desenvolver frequentemente (pode afetar até 1 em cada 10 pessoas) um tipo diferente de cancro da pele chamado *carcinoma espinocelular cutâneo (CEC)*. Outros podem desenvolver um tipo de cancro da pele chamado *basalioma*. Normalmente, estas alterações na pele são locais e podem ser removidas com cirurgia e o tratamento com Tafinlar pode continuar sem interrupção.

Algumas pessoas a tomar Tafinlar podem também verificar que apareceram novos melanomas. Estes melanomas são normalmente retirados por cirurgia e o tratamento com Tafinlar pode continuar sem interrupção.

O seu médico irá verificar a sua pele antes de começar a tomar Tafinlar, depois irá verificá-la novamente todos os meses enquanto estiver a tomar este medicamento e durante 6 meses após parar de o tomar. Isto serve para procurar quaisquer novos cancros da pele.

O seu médico irá também verificar a sua cabeça, o seu pescoço, a sua boca, as suas glândulas linfáticas e irá fazer-lhe exames (chamados TC) ao peito e à área do estômago regularmente. Pode também realizar análises sanguíneas. Estas análises são para detetar se está a desenvolver qualquer outro tipo de cancro, incluindo carcinoma espinocelular cutâneo, no seu organismo. Também são recomendados exames pélvicos (para as mulheres) e anais antes e no final do seu tratamento.

Verifique a sua pele regularmente enquanto está a tomar Tafinlar

Se notar algum destes sintomas:

- nova verruga
 - ferida cutânea ou altos avermelhados que sangram ou que não saram
 - alteração de um sinal no tamanho ou na cor
- ➔ **Informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro assim que possível se tiver algum destes sintomas – quer pela primeira vez ou se piorarem.**

Podem ocorrer **reações cutâneas (erupção cutânea)** enquanto estiver a tomar Tafinlar em associação com trametinib. **Fale com o seu médico** se notar erupção cutânea enquanto estiver a tomar Tafinlar em associação com trametinib.

Problemas oculares

Doentes a tomar Tafinlar em monoterapia podem desenvolver pouco frequentemente (pode afetar até 1 em cada 100 pessoas) um problema ocular chamado uveíte, que pode danificar a sua visão se não for tratado. Tal pode ocorrer frequentemente (pode afetar até 1 em cada 10 pessoas) em doentes a tomar Tafinlar em associação a trametinib.

A uveíte pode desenvolver-se rapidamente e os sintomas incluem:

- vermelhidão e irritação ocular
 - visão turva
 - dor ocular
 - sensibilidade aumentada à luz
 - manchas flutuantes diante dos olhos
- **Contacte o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro imediatamente se tiver estes sintomas.**

Tafinlar pode provocar problemas nos olhos quando tomado em associação com trametinib.

Trametinib 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 Tafinlar em associação com trametinib e enquanto o toma. O seu médico pode pedir-lhe que pare de tomar trametinib 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
- **Contacte o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro imediatamente se tiver estes sintomas.**

É muito importante que informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro imediatamente se desenvolver estes sintomas, especialmente se tiver um olho vermelho, doloroso que não clareia rapidamente. Eles podem encaminhá-lo para um oftalmologista para que lhe seja feito um exame ocular completo.

Doenças do sistema imunitário

Se desenvolver vários sintomas simultaneamente, tais como febre, gânglios linfáticos inchados, nódos negros ou erupção cutânea, fale imediatamente com o seu médico. Estes podem ser sinais de um problema (denominado 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 Tafinlar em monoterapia

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

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

- Papiloma (um tipo de tumor da pele que geralmente é inofensivo)
- Diminuição do apetite
- Dor de cabeça
- Tosse
- Má disposição (náuseas), indisposição (vómitos)
- Diarreia
- Espessamento das camadas exteriores da pele
- Perda ou adelgaçamento de cabelo pouco habitual
- Erupção cutânea
- Vermelhidão e inchaço das palmas, dedos e solas dos pés (ver “Alterações na sua pele” mais acima na secção 4)
- Dores nas articulações, dores musculares ou dores nas mãos ou nos pés
- Febre (ver “Febre” acima na secção 4)
- Falta de energia
- Arrepios
- Sensação de fraqueza

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

- Efeitos cutâneos incluindo carcinoma espinocelular cutâneo (um tipo de cancro da pele), aparecimento de verrugas, manchas na pele, crescimento descontrolado da pele ou lesões (carcinoma das células basais), pele seca, comichão ou vermelhidão da pele, manchas na pele espessas, escamosas ou gretadas (queratose actínica), lesões na pele, vermelhidão da pele, aumento da sensibilidade da pele ao sol.
- Prisão de ventre
- Estado gripal
- Problema com os nervos que pode provocar dor, perda de sensibilidade ou formigueiro nas mãos e nos pés e/ou fraqueza muscular (neuropatia periférica)
- Batimento cardíaco irregular (bloqueio atrioventricular)

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

- Níveis baixos de fosfato (hipofosfatemia) no sangue
- Aumento do açúcar no sangue (hiperglicemia)

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

- Novo melanoma
- Reação alérgica (hipersensibilidade)
- Inflamação do olho (uveíte, ver “Problemas oculares” mais acima na secção 4)
- Inflamação do pâncreas (que causa dor abdominal forte)
- Inflamação da camada gorda debaixo da pele (paniculite)
- Problemas nos rins, insuficiência renal
- Inflamação dos rins
- 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 possíveis quando Tafinlar e trametinib são tomados juntamente

Quando tomar Tafinlar e trametinib 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 trametinib** ao mesmo tempo que Tafinlar na lista abaixo.

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

Leia também o folheto informativo de trametinib para mais informações sobre os efeitos indesejáveis que pode sentir ao tomar trametinib.

Os efeitos indesejáveis que pode observar quando toma Tafinlar em associação com trametinib 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)
- Batimento cardíaco irregular (bloqueio atrioventricular)

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

- Níveis baixo 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 (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 (corioretinopatia), 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)
- 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 Tafinlar

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

Não tome 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 quaisquer precauções especiais de conservação.

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 Tafinlar

- A substância ativa é o dabrafenib. Cada cápsula contém mesilato de dabrafenib equivalente a 50 mg ou 75 mg de dabrafenib.
- Os outros componentes são: celulose microcristalina, estearato de magnésio, dióxido de silicone coloidal, óxido de ferro vermelho (E172), dióxido de titânio (E171) e hipromelose (E464). Além disso, as cápsulas são impressas com tinta preta que contém óxido de ferro preto (E172), shellac e propilenoglicol.

Qual o aspeto de Tafinlar e conteúdo da embalagem

Tafinlar 50 mg cápsulas são cápsulas vermelho escuro opacas e impressas com “GS TEW” e “50 mg”. Tafinlar 75 mg cápsulas são cápsulas cor-de-rosa escuro opacas e impressas com “GS LHF” e “75 mg”.

Os frascos são de plástico branco opaco com fechos de plástico roscados.

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.

Tafinlar 50 mg e 75 mg cápsulas está disponível em embalagens contendo 28 ou 120 cápsulas. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

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

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

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

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

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

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA "Novartis Baltics"
Tel: +371 67 887 070

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

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

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