

Tafinlar®
(mesilato de dabrafenibe)

Novartis Biociências SA

Cápsulas duras
50 mg e 75 mg

Bula Profissional

TAFINLAR®

mesilato de dabrafenibe

APRESENTAÇÕES

Cápsulas duras de 50 ou 75 mg em cartuchos com 120 cápsulas.

VIA ORAL**USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 6 ANOS (conforme indicação abaixo)****COMPOSIÇÃO**

Tafinlar® 50 mg: cada cápsula dura contém 50 mg de dabrafenibe equivalente a 59,25 mg de mesilato de dabrafenibe.

Excipientes: celulose microcristalina, estearato de magnésio, dióxido de silício, óxido de ferro vermelho, dióxido de titânio, hipromelose, óxido de ferro preto, goma laca, álcool butílico, álcool isopropílico, propilenoglicol e hidróxido de amônio.

Tafinlar® 75 mg: cada cápsula dura contém 75 mg de dabrafenibe equivalente a 88,88 mg de mesilato de dabrafenibe.

Excipientes: celulose microcristalina, estearato de magnésio, dióxido de silício, óxido de ferro vermelho, dióxido de titânio, hipromelose, óxido de ferro preto, goma laca, álcool butílico, álcool isopropílico, propilenoglicol e hidróxido de amônio.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**1. INDICAÇÕES****Melanoma metastático ou irressecável**

Tafinlar® como monoterapia ou em combinação com dimetilsulfóxido de trametinibe é indicado para o tratamento de pacientes adultos com melanoma metastático ou irressecável com mutação de BRAF V600.

Tratamento adjuvante de melanoma

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

Câncer de pulmão avançado de células não pequenas

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

Câncer anaplásico de tireoide localmente avançado ou metastático

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

Tumores sólidos irressecáveis ou metastáticos

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

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**Estudos clínicos****Melanoma irressecável ou metastático****Tafinlar® em monoterapia**

A eficácia de **Tafinlar®** no tratamento de pacientes adultos com melanoma irressecável ou metastático positivo para mutação BRAF V600 foi avaliada em 3 estudos (BRF113683 [BREAK-3], BRF113929 [BREAK-MB], e BRF113710 [BREAK-2]) incluindo pacientes com BRAF V600E e/ou mutações do V600K.

Pacientes não tratados previamente

A segurança e eficácia de **Tafinlar®** foram avaliadas em um estudo fase III, randomizado, aberto, [BREAK-3] comparando **Tafinlar®** a dacarbazina (DTIC) em pacientes com melanoma positivo para mutação BRAF V600E avançado (irressecável Estágio III) ou metastático (Estágio IV) não tratados previamente. A triagem incluiu teste

central da mutação de BRAF V600E usando um ensaio de mutação de BRAF realizado na amostra do tumor mais recente disponível.

O estudo incluiu 250 pacientes randomizados 3:1 para receber ou **Tafinlar**[®] 150 mg duas vezes ao dia ou DTIC intravenoso 1000 mg/m² a cada 3 semanas. O objetivo primário para este estudo era avaliar a eficácia do **Tafinlar**[®] comparado ao DTIC com relação à sobrevida livre de progressão (SLP) para pacientes com melanoma irresssecável ou metastático com mutação positiva para BRAF V600E. Aos pacientes no braço do DTIC foi permitido receber **Tafinlar**[®] independente após confirmação radiográfica de progressão inicial. As características do período basal foram balanceadas entre os grupos de tratamento. Sessenta por cento dos pacientes eram homens e 99,6% eram caucasianos, a idade mediana era de 52 anos com 21% dos pacientes sendo ≥ 65 anos, 98,4% tinham condição de ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) de 0 ou 1, e 97% dos pacientes tinham doença metastática. A análise primária foi baseada em 118 eventos no momento de corte de dados. A avaliação do investigador para os dados de eficácia estão resumidos na Tabela 1 e Figura 1.

Tabela 1 - Dados de eficácia por avaliação do investigador para o Estudo BREAK-3

Endpoints / Avaliação	População com Intenção de Tratar	
	Tafinlar [®] N=187	DTIC N=63
Sobrevida livre de progressão (avaliação do investigador)		
Mediana, meses (95 % IC)	5,1 (4,9, 6,9)	2,7 (1,5, 3,2)
HR (95 % IC)	0,30 (0,18, 0,51)	
	P < 0,0001	
Sobrevida Global (SG) ^a		
% até 6 meses (95 % IC)	87 (79,2, 91,9)	79 (59,7, 89,5)
HR (95 % IC)	0,61 (0,25, 1,48)	
Resposta Global ^b		
% (95 % IC) ^c	53 (45,5, 60,3)	19 (10,2, 30,9)
Duração da resposta		
	N=99	N=12
Mediana, meses (95 % IC)	5,6 (4,8, NR)	NR (5,0, NR)

Abreviações: IC: intervalo de confiança; DTIC: dacarbazina; HR: *Hazard ratio*; NR: não alcançado

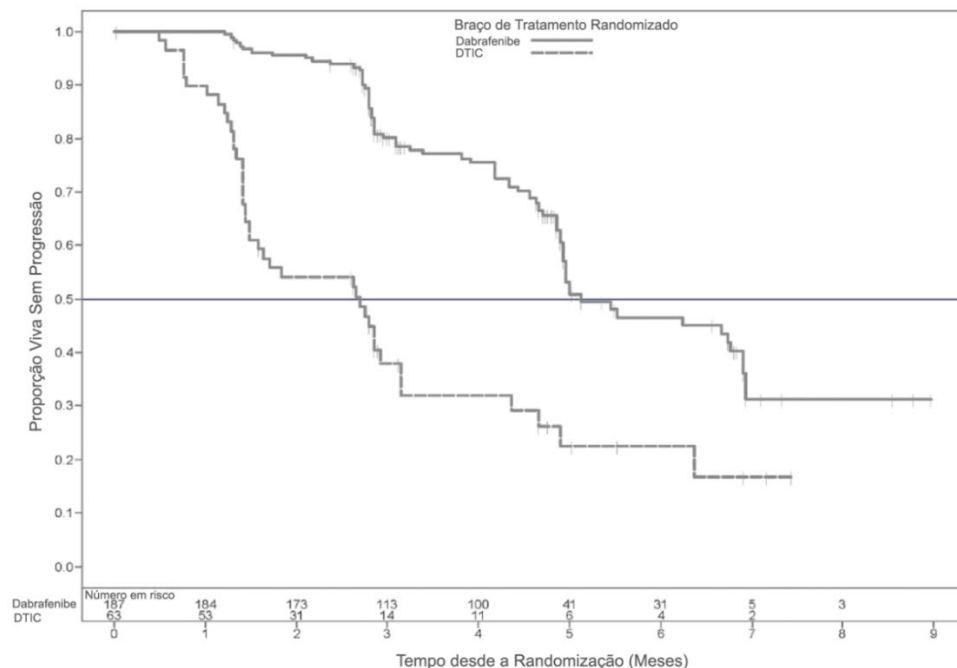
^a Estimado a partir de curvas de Kaplan-Meier de 6 meses; com a mediana de tempo de seguimento de 4,9 meses (alcance = 0 a 9,9 meses) e 30 mortes, dados de sobrevida global ainda não estão maduros e mediana de sobrevida global não foi atingida por nenhum dos braços. Indivíduos são resumidos pelo tratamento randomizado; as estimativas incluem dados da fase de cruzamento para indivíduos randomizados para DTIC e, portanto, reflete qualquer benefício de segunda linha de **Tafinlar**[®].

^b. Definida como resposta completa+resposta parcial.

^c. Resposta confirmada.

Vinte e oito indivíduos (44 %) randomizados para DTIC cruzaram para o **Tafinlar**[®] seguindo a progressão da doença verificada de forma independente. O tempo mediano em **Tafinlar**[®] após o cruzamento foi de 2,8 meses e a taxa de resposta global (TRG) não confirmada foi de 46%.

Figura 1 - Avaliação Kaplan-Meier do investigador da sobrevida livre de progressão– pacientes não tratados previamente (população ITT)



Pacientes com metástases cerebrais

BREAK-MB foi um estudo multicêntrico, aberto, de duas coortes, de Fase II desenhado para avaliar a resposta intracranial de **Tafinlar®** em indivíduos com confirmação histológica (Estágio IV) de melanoma com mutação positiva BRAF (V600E ou V600K) metastático para o cérebro. Os indivíduos foram incluídos na Coorte A (indivíduos sem tratamento local prévio para metástases cerebrais) ou Coorte B (indivíduos que receberam tratamento local prévio para metástases cerebrais). Os resultados estão resumidos na Tabela 2.

Tabela 2 - Dados de eficácia em pacientes com metástases no cérebro (Estudo BREAK-MB)

Toda População de Indivíduos Tratados				
		BRAF V600E (Primário)		BRAF V600K
Endpoints / Avaliação	Coorte A N=74	Coorte B N=65	Coorte A N=15	Coorte B N=18
Taxa de resposta intracraniana global, % (95 % IC) ^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 (95% IC)				
	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, % (95% IC) ^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 (95% IC)				
	N=28 5,1 (3,7, NR)	N=20 4,6 (4,6, 6,5)	NA	N=5 3,1 (2,8, NR)
Sobrevida livre de progressão, mediana, meses (95% IC)				
	3,7 (3,6, 5,0)	3,8 (3,6, 5,5)	1,9 (0,7, 3,7)	3,6 (1,8, 5,2)
Sobrevida Global, mediana, meses (95% IC)				
Mediana, meses	7,6 (5,9, NR)	7,2 (5,9, NR)	3,7 (1,6, 5,2)	5,0 (3,5, NR)

Abreviações: IC: intervalo de confiança; NR: não alcançado; NA: não aplicável

^a – Resposta confirmada.

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

Pacientes que progrediram de um inibidor BRAF:

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

Pacientes que não foram tratados previamente ou falharam em pelo menos uma terapia sistêmica prévia

BRF113710 (BREAK-2) foi um estudo multicêntrico, global, aberto, braço único, de Fase II que incluiu 92 indivíduos de pesquisa com melanoma metastático confirmado histologicamente (Estágio IV) com melanoma positivo para mutação BRAF V 600E ou V600K confirmada. Os indivíduos eram virgens de tratamento (n=15) ou receberam tratamento prévio (n=77) na presença de metástases (por exemplo, quimioterapia, imunoterapia, terapia alvo prévia, etc.).

O investigador avaliou a taxa de resposta confirmada na eficácia primária em uma população de pacientes com melanoma metastático BRAF V600E (n=76) foi de 59 % (95% IC: 48,2; 70,3) incluindo 7% de resposta completa. A mediana de SLP foi de 6,3 meses (95% IC: 4,6; 7,7) e a duração mediana da resposta foi de 5,2 meses (95 % IC: 3,9, não calculado). A terapia sistêmica prévia não pareceu afetar significativamente a resposta. O investigador avaliou a taxa de resposta confirmada na eficácia secundária em uma população de pacientes com melanoma metastático com mutação positiva BRAF V600K (n=16) foi de 13% (95% IC: 0,0; 28,7) com duração mediana da resposta de 5,3 meses (95 % IC: 3,7; 6,8). Não houve resposta completa na população de pacientes V600K.

Tafinlar® em combinação com dimetilsulfóxido de trametinibe:

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

MEK115306 (COMBI-d)

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

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

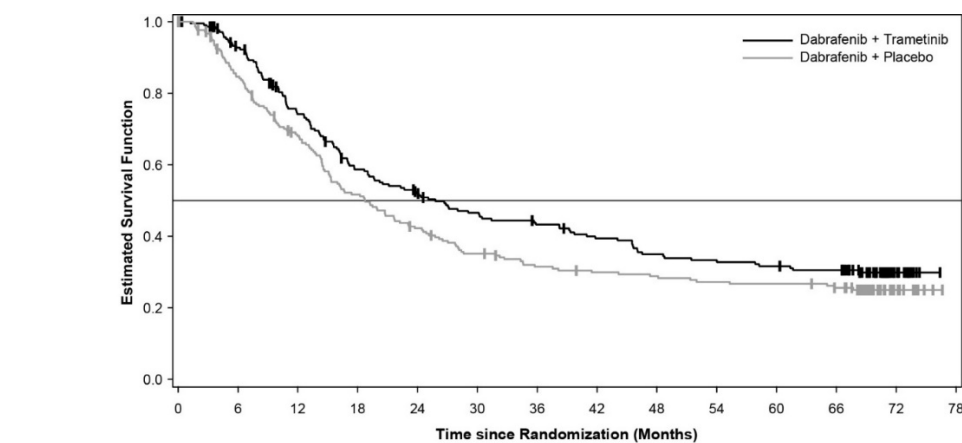
A SG mediana e as taxas de sobrevida estimadas em 1 ano, 2 anos, 3 anos, 4 anos e 5 anos são apresentadas na Tabela 3. Uma análise de SG em 5 anos demonstrou benefício contínuo para a combinação de **Tafinlar®** e dimetilsulfóxido de trametinibe em comparação à monoterapia com **Tafinlar®**; a SG mediana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

Tabela 3 – Resultados de Sobrevida Global para o estudo MEK115306 (COMBI-d)

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

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

NR = não alcançada, NA = não aplicável

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


Subjects at Risk:	
Dabrafenib + Trametinib	211
Dabrafenib + Placebo	212
Estimated Survival Function	Função de sobrevida estimada
Subjects at risk	Indivíduos em risco
Dabrafenib + Trametinib	Dabrafenibe + dimetilsulfóxido de trametinibe
Dabrafenib + Placebo	Dabrafenibe + placebo
Time since Randomization (Months)	Tempo desde a randomização (meses)

As melhoras clinicamente significativas para o desfecho primário da SLP foram mantidas ao longo de um período de 5 anos no braço de terapia combinada em comparação à monoterapia com **Tafinlar®**. Também foram

observadas melhoras clinicamente significativas para a taxa de resposta global (TRG) e uma maior duração da resposta no braço de terapia combinada em comparação com a monoterapia com **Tafinlar®** (Tabela 4).

Tabela 4 - Resultados de eficácia avaliados pelo investigador para o estudo MEK115306 (COMBI-d)

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

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

^a - Intervalo de confiança

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

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

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

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

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

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

NR = não alcançada

NA = não aplicável

MEK116513 (COMBI-v):

O estudo MEK116513 foi um estudo de fase III de dois braços, aberto, randomizado, que comparou a terapia combinada de **Tafinlar**[®] e dimetilsulfóxido de trametinibe à monoterapia com vemurafenibe em melanoma metastático com mutação BRAF V600 positiva. O desfecho primário do estudo foi sobrevida global. Os indivíduos foram estratificados por nível de lactato desidrogenase (DHL) (> o limite superior da normalidade (ULN) versus ≤ ULN) e mutação BRAF (V600E versus V600K).

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

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

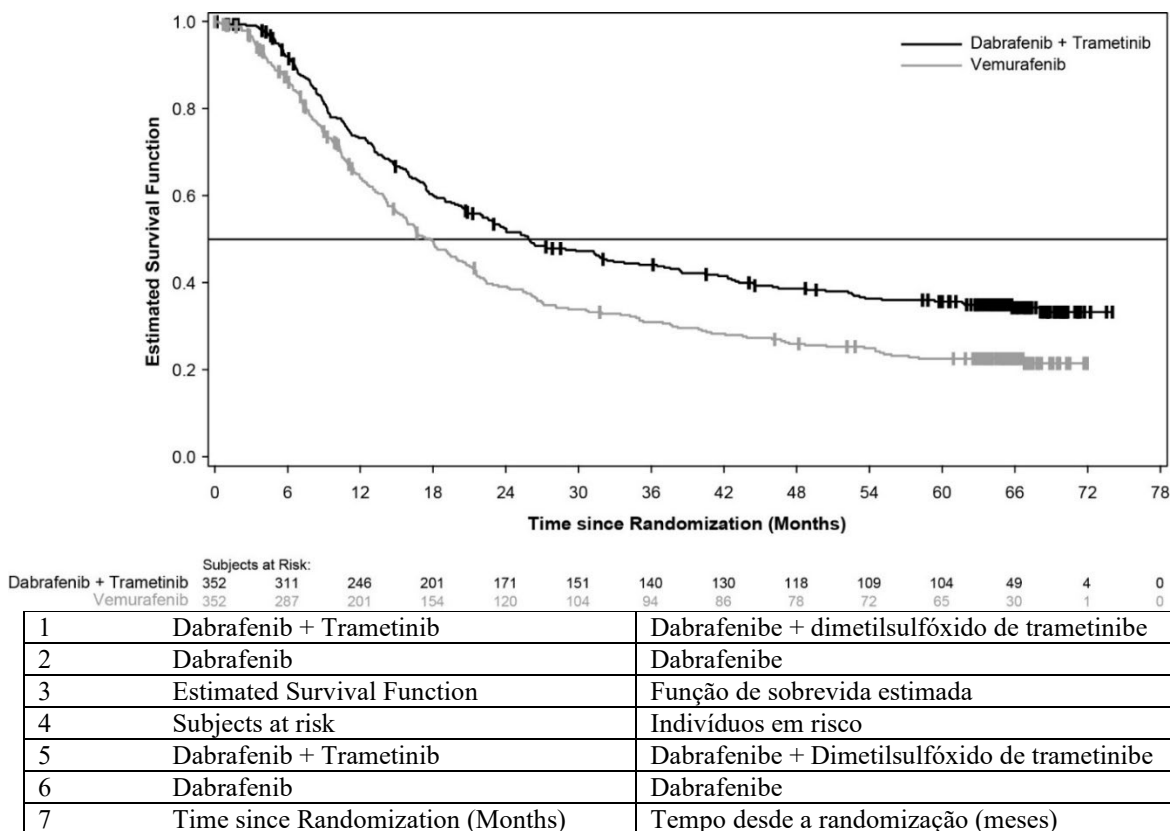
Tabela 5 - Resultados de Sobrevida Global para o estudo MEK116513 (COMBI-v)

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

NR = não alcançada, NA = não aplicável

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

Figura 3 - Curvas de Sobrevida Global de Kaplan-Meier (população ITT)



As melhoras clinicamente significativas para o desfecho secundário da SLP foram mantidas ao longo de um período de 5 anos no braço de terapia combinada em comparação à monoterapia com vemurafenibe. Também foram observadas melhoras clinicamente significativas para a taxa de resposta global (TRG) e uma maior duração da resposta no braço de terapia combinada em comparação à monoterapia com vemurafenibe (Tabela 6).

Tabela 6 - Resultados de eficácia avaliados pelo investigador para o estudo MEK116513 (COMBI-v)

Desfechos	Análise primária*		Análise de 3 anos*		Análise de 5 anos*	
	Dabrafenibe + dimetilsulfóxido de trametinibe (n=352)	Vemurafenibe (n=352)	Dabrafenibe + dimetilsulfóxido de trametinibe (n=352)	Vemurafenibe (n=352)	Dabrafenibe + dimetilsulfóxido de trametinibe (n=352)	Vemurafenibe (n=352)
SLP avaliada pelo investigador						
Doença progressiva ou óbito, n (%)	166 (47)	217 (62)	250 (71)	257 (73)	257 (73)	259 (74)
Mediana, meses (IC de 95%)	11,4 (9,9, 14,9)	7,3 (5,8, 7,8)	12,1 (9,7, 14,7)	7,3 (5,7, 7,8)	12,1 (9,7, 14,7)	7,3 (6,0, 8,1)
Proporção de risco (IC de 95%)	0,56 (0,46, 0,69)		0.61 (0.51, 0.73)		0.62 (0.52, 0.74)	
Valor p	< 0,001		NR		NR	

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

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

SLP = sobrevida livre de progressão; NR = não alcançada

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

A eficácia e segurança de **Tafinlar®** em combinação com dimetilsulfóxido de trametinibe em pacientes com melanoma BRAF mutado positivo que se metastizou para o cérebro foi estudada em um estudo multicêntrico, aberto, não randomizado, de Fase II (estudo COMBI-MB).

Um total de 125 pacientes foram inscritos em quatro coortes:

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

O desfecho primário do estudo foi a resposta intracraniana na Coorte A, definida como a porcentagem de pacientes com uma resposta intracraniana confirmada, avaliada pelo investigador usando o Critério de Avaliação de Resposta modificado em Tumores Sólidos (RECIST) versão 1.1. Os resultados de eficácia estão resumidos na Tabela 7. Os desfechos secundários foram a duração da resposta intracraniana, taxa de resposta global (TRG), sobrevida livre de progressão (SLP) e sobrevida global (SG). Os resultados de eficácia estão resumidos na Tabela 7.

Tabela 7 - COMBI-MB - Dados de eficácia por avaliação do investigador

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

Tratamento adjuvante de melanoma

Estudo BRF115532 / DRB436F2301 (COMBI-AD)

A eficácia e segurança de **Tafinlar**® em combinação com dimetilsulfóxido de trametinibe foi estudado em um estudo fase III, multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, em pacientes com melanoma de estágio III com mutação BRAF V600, após ressecção completa.

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

Um total de 870 pacientes foram randomizados para os braços de terapia em combinação (n = 438) e placebo (n = 432). A maioria dos pacientes eram caucasianos (99%) e do sexo masculino (55%), com idade mediana de 51 anos (18% tinham ≥65 anos). O estudo incluiu pacientes com todos os sub-estágios do estágio III da doença antes da ressecção; 18% destes pacientes apresentavam comprometimento dos linfonodos identificáveis somente por microscópio e sem ulceração tumoral primária. A maioria dos pacientes apresentava uma mutação BRAF V600E (91%).

A duração mediana do seguimento no momento da análise primária foi de 2,83 anos no braço da combinação de dabrafenibe e dimetilsulfóxido de trametinibe e 2,75 anos no braço placebo.

Os resultados para a análise primária de SLR são apresentados na Tabela 8. O estudo mostrou uma diferença estatisticamente significativa para o desfecho primário de SLR avaliado pelo investigador entre os braços tratados, com uma estimativa de redução de risco de 53% no braço da combinação de dabrafenibe e dimetilsulfóxido de trametinibe em comparação com o braço grupo placebo (HR = 0,47; IC 95%: 0,39, 0,58; p = 1,53 × 10⁻¹⁴). Os resultados foram consistentes através dos subgrupos, incluindo fatores de estratificação para o estágio da doença

e o tipo de mutação BRAF V600. A SLR mediana foi de 16,6 meses para o braço placebo e não foi alcançado para o braço da combinação no momento da análise primária.

Tabela 8 – COMBI-AD Análise Primária – Resultados da sobrevida livre de recidiva

Parâmetro de SLR	Dabrafenibe + dimetilsulfóxido de trametinibe	Placebo
	N=438	N=432
Número de eventos, n (%)	166 (38%)	248 (57%)
Recorrência	163 (37%)	247 (57%)
Recidiva com metástases distantes	103 (24%)	133 (31%)
Morte	3 (<1%)	1 (<1%)
Mediana (meses)	NE	16.6
(95% CI)	(44,5, NE)	(12,7, 22,1)
Relação de risco ^[1]	0,47	
(IC 95%)	(0,39, 0,58)	
Valor de p ^[2]	1,53×10 ⁻¹⁴	
Taxa de 1 ano (IC 95%)	0,88 (0,85, 0,91)	0,56 (0,51, 0,61)
Taxa de 2 anos (IC 95%)	0,67 (0,63, 0,72)	0,44 (0,40, 0,49)
Taxa de 3 anos (IC 95%)	0,58 (0,54, 0,64)	0,39 (0,35, 0,44)

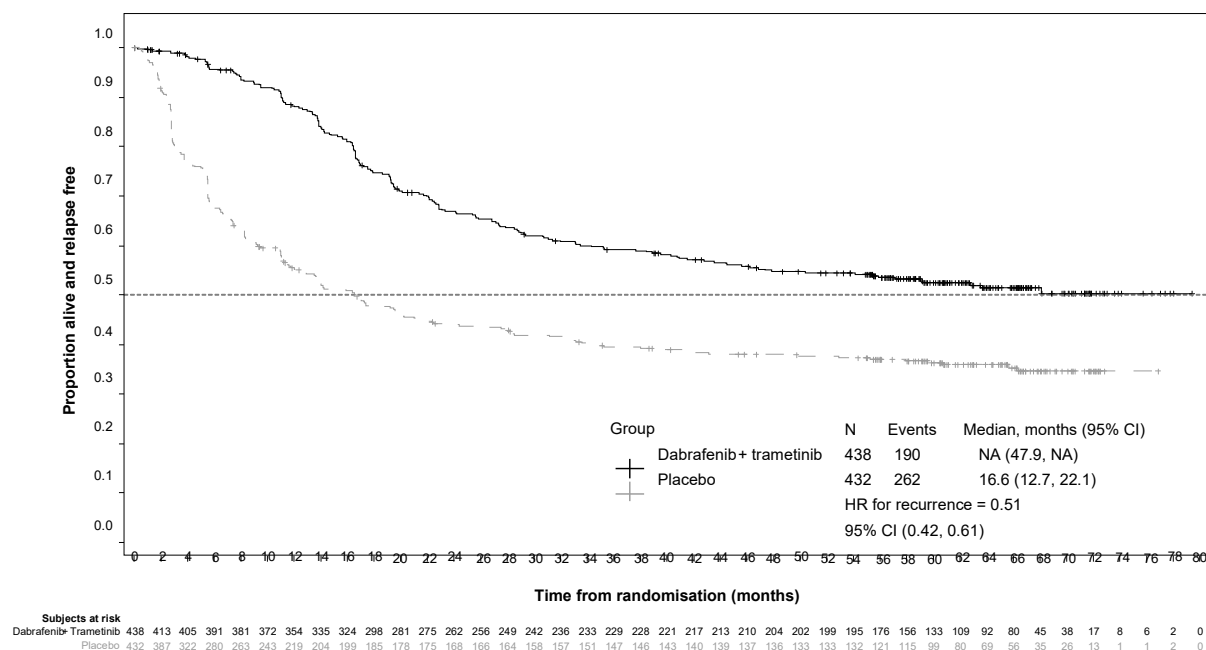
[1] Relação de risco é obtida a partir do modelo Pike estratificado.

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

NE = não estimado

Com base em dados atualizados com um adicional de 29 meses de acompanhamento em comparação com a análise primária (acompanhamento mínimo de 59 meses), o benefício de SLR foi mantido com uma RR estimada de 0,51 (IC de 95%: 0,42, 0,61) (Figura 4). A taxa de SLR de 5 anos foi de 52% (IC de 95%: 48, 58) no braço da combinação em comparação com 36% (IC de 95%: 32, 41) no braço placebo.

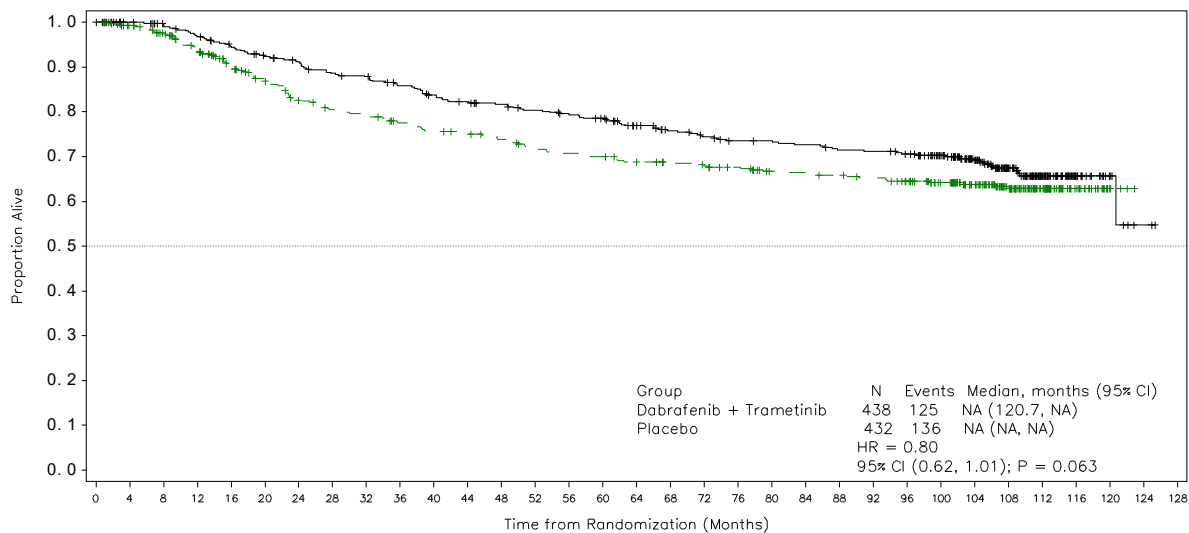
Figura 4 – COMBI-AD – Curvas de Kaplan-Meier para sobrevida livre de recidiva avaliada pelo investigador (ITT população)



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

A duração mediana do acompanhamento no momento da análise final de sobrevida global foi de 8,3 anos no braço de combinação e 6,9 anos no braço de placebo. A taxa de risco estimada para sobrevida global foi de 0,80 (IC de 95%: 0,62, 1,01; $p=0,063$) com 125 eventos (29%) no braço de combinação e 136 eventos (31%) no braço de placebo. As taxas estimadas de sobrevida global de 5 anos foram de 79% no braço de combinação e 70% no braço de placebo, e as taxas estimadas de sobrevida global de 10 anos foram de 66% no braço de combinação e 63% no braço de placebo. Em pacientes que passaram a receber terapias anticâncer subsequentes após o tratamento do estudo, as terapias incluíram terapia direcionada em 21% no braço de combinação e 37% no braço de placebo, e imunoterapia em 29% no braço de combinação e 29% no braço de placebo. As curvas de Kaplan-Meier para a análise final de sobrevida global são mostradas na Figura 5.

Figura 5 - COMBI-AD – Curva de Kaplan-Meier da sobrevida global (IIT população)



Subjects at Risk

D+T	438	416	407	395	381	370	362	351	347	336	325	318	312	305	299	294	279	268	261	255	254	251	246	245	240	222	173	124	75	27	8	2	0
Placebo	432	415	400	377	346	328	308	297	292	282	274	270	264	255	251	248	241	236	233	228	218	216	213	208	201	185	157	115	67	26	4	0	0

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

CPCNP Avançado Estudo E2201 (BRF113928)

A eficácia e a segurança de **Tafinlar**[®] em combinação com dimetilsulfóxido de trametinibe foram estudadas em um estudo aberto de Fase II, Coorte 3, multicêntrico, não randomizado, que incluíram pacientes com CPCNP em estágio IV com mutação de BRAF V600E.

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

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

Os Coortes foram incluídos sequencialmente:

- Coorte B (n = 57): terapia combinada (**Tafinlar**[®] 150 mg duas vezes ao dia e dimetilsulfóxido de trametinibe 2 mg uma vez por dia): 59 pacientes incluídos. 57 pacientes receberam previamente de uma a três linhas de

tratamento sistêmico para sua doença metastática. Dois pacientes não apresentaram nenhum tratamento sistêmico prévio e foram incluídos na análise para pacientes incluídos no coorte C.

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

Entre o total de 93 pacientes que foram incluídos na terapia combinada em Coortes B e C, a maioria dos pacientes era caucasiana (n = 79, 85%). Houve discreta superioridade de mulheres em relação a homens (54% vs 46%). A idade média foi de 64 anos em pacientes que tiveram pelo menos uma terapia prévia e 68 anos em pacientes que não receberam tratamento para a doença avançada. A maioria dos pacientes (n = 87, 94%) incluída nos Coortes de terapia combinada tinha estado de desempenho pelo ECOG de 0 ou 1. Vinte e seis (26) pacientes (28%) nunca haviam fumado. Noventa e um (91) pacientes (97,8%) tiveram uma histologia não escamosa. Na população pré-tratada, 38 pacientes (67%) haviam recebido uma linha de terapia sistêmica contra o câncer metastático. No momento da análise primária, para o desfecho primário, a TRG avaliada pelo investigador foi de 61,1% (IC 95%, 43,5, 76,9) na população de primeira linha e 66,7% (IC 95%, 52,9%, 78,6%) na população previamente tratada. Estes resultados atingiram a significância estatística para rejeitar a hipótese nula de que a TRG de dimetilsulfóxido de trametinibe em combinação com **Tafinlar**® para ambas as populações de CPCNP era menor ou igual a 30%.

Os resultados TRG avaliados pelo IRC foram consistentes com a avaliação do investigador (Tabela 9).

A análise final da eficácia realizada 5 anos após a primeira dose do último indivíduo é apresentada na Tabela 9.

Tabela 9 - Resultados de eficácia em pacientes com CPCNP com mutação BRAF V600E

Desfechos	Análises	Combinação em primeira linha	Combinação em ≥2ª linha
		N=36	N=57
Resposta global confirmada, n (%) (IC de 95%)	Pelo investigador	23 (63,9%) (46,2, 79,2)	39 (68,4%) (54,8, 80,1)
	Pelo IRC	23 (63,9%) (46,2, 79,2)	36 (63,2%) (49,3, 75,6)
DoR mediana, meses (IC de 95%)	Pelo investigador	10,2 (8,3, 15,2)	9,8 (6,9, 18,3)
	Pelo IRC	15,2 (7,8, 23,5)	12,6 (5,8, 26,2)
SLP mediana, meses (IC de 95%)	Pelo investigador	10,8 (7,0, 14,5)	10,2 (6,9, 16,7)
	Pelo IRC	14,6 (7,0, 22,1)	8,6 (5,2, 16,8)
SG mediana, meses (IC de 95%)	-	17,3 (12,3, 40,2)	18,2 (14,3, 28,6)

Câncer anaplásico de tireoide localmente avançado ou metastático

Estudo BRF117019 / CDRB436X2201

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

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

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

Para o desfecho primário, a TRG avaliada pelo investigador foi de 56% (IC 95%: 38,1, 72,1) na coorte CAT. Os resultados da TRG avaliados pelo IRC e pela avaliação do investigador foram consistentes (Tabela 10).

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

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

Tabela 10 - Resultados de eficácia em pacientes com CAT com mutação BRAF V600E

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

¹ Data do *cut-off*: 14-Set-2020

² NE: Não estimável

Tumores sólidos irresssecáveis ou metastáticos

A segurança e eficácia de **Tafinlar**[®] em combinação com dimetilsulfóxido de trametinibe para o tratamento de tumores sólidos irresssecáveis ou metastáticos positivos para mutação BRAF V600E foram avaliadas nos estudos clínicos BRF117019, NCI-MATCH e CTMT212X2101, e são suportadas por resultados em COMBI-d, COMBI-v, e BRF113928.

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

Estudo BRF117019 e Estudo NCI-MATCH

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

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

Entre os 131 pacientes incluídos no BRF117019 e NCI-MATCH com os tipos de tumor mostrados na Tabela 11, as características basais foram: idade mediana de 51 anos com 20% com 65 anos ou mais; 56% do sexo feminino; 85% brancos, 9% asiáticos, 3% negros, 3% outros; e 37% ECOG 0, 56% ECOG 1 e 6% ECOG 2. Dos 131 pacientes, 90% receberam terapia sistêmica prévia.

Os resultados de eficácia em pacientes com tumores sólidos estão resumidos na Tabela 11.

Tabela 11 - Resultados de eficácia com base na revisão independente no estudo BRF117019 e NCI-MATCH braço H

Tipo de Tumor ^a	N	Taxa de Resposta Objetiva (TRG)		Duração da Resposta (DoR)
		%	IC 95%	Variação (meses)
Câncer do Trato Biliar ^b	48	46	(31; 61)	1,8 ^d ; 40 ^d
Glioma de Alto Grau ^c	48	33	(20; 48)	3,9; 44
Glioblastoma	32	25	(12; 43)	3,9; 27
Xantastrocitoma pleomórfico anaplásico	6	67	(22; 96)	6; 43
Astrocitoma anaplásico	5	20	(0,5; 72)	15
Astroblastoma	2	100	(16; 100)	15; 23 ^d
Indiferenciado	1	RP	(2,5; 100)	6
Ganglioglioma anaplásico	1	0	NA	NA
Oligodendroglioma anaplásico	1	0	NA	NA
Glioma de Baixo Grau	14	50	(23; 77)	6; 29 ^d
Astrocitoma	4	50	(7; 93)	7; 23
Ganglioglioma	4	50	(7; 93)	6; 13
Xantastrocitoma pleomórfico	2	50	(1,3; 99)	6
Astrocitoma pilocítico	2	0	NA	NA
Papiloma do plexo coróide	1	RP	(2,5; 100)	29 ^d
Gangliocitoma/Ganglioglioma	1	RP	(2,5; 100)	18 ^d
Carcinoma seroso de ovário de baixo grau	5	80	(28; 100)	12; 42 ^d
Adenocarcinoma do intestino delgado	4	50	(7; 93)	7; 8
Adenocarcinoma do pâncreas	3	0	NA	NA

Carcinoma misto ductal/adenoneuroendócrino	2	0	NA	NA
Carcinoma neuroendócrino do cólon	2	0	NA	NA
Ameloblastoma de mandíbula	1	RP	(2,5; 100)	30
Carcinoma combinado de pequenas células escamosas de pulmão	1	RP	(2,5; 100)	5
Adenocarcinoma seroso mucinoso-papilar de peritônio	1	RP	(2,5; 100)	8
Adenocarcinoma do ânus	1	0	NA	NA
Tumor Estromal Gastrointestinal	1	0	NA	NA

Abreviaturas: RP, resposta parcial.

^a Exclui CPCNP (n=6) e ATC (n=36) (tipos de tumor previamente aprovados para **Tafinlar**® em combinação com dimetilsulfóxido de trametinibe).

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

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

^d Indica uma DoR censurada à direita.

Estudo CTMT212X2101 (X2101)

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

A eficácia de **Tafinlar**® em combinação com dimetilsulfóxido de trametinibe foi avaliada em 48 pacientes pediátricos, incluindo 34 pacientes com GBG e 2 pacientes com GAG.

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

Outros estudos

Análise de gerenciamento de pirexia

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

- Configuração de melanoma irresssecável ou metastático (COMBI-d / v vs COMBI-i):
 - grau 3/4 de pirexia reduzida de 6,6% para 3,4%
 - hospitalização devido a pirexia reduzida de 12,3% para 6,1%
 - pirexia com complicações (desidratação, hipotensão, disfunção renal, síncope, calafrios graves) reduzida de 6,4% para 1,9%
 - as taxas de descontinuação do tratamento devido à pirexia foram comparáveis, 1,1% versus 1,9%
- Configuração de melanoma adjuvante (COMBI-AD vs COMBI-Aplus):
 - grau 3/4 de pirexia reduzida de 5,7% para 4,3%

- hospitalização devido a pirexia reduzida de 11,0% para 5,1%
- pirexia com complicações (desidratação, hipotensão, disfunção renal, síncope, calafrios graves) reduzida de 6,0% para 2,2%
- descontinuação do tratamento devido à pirexia reduzida de 6,2% para 2,5%

Referências Bibliográficas

1. [COMBI-d]: LONG G.V., Combined BRAF and MEK inhibition versus BRAF inhibition alone in melanoma. *N ENGL J MED*. November 11, 2014.
2. [COMBI-d]: SCHADENDORF, D. Health-related quality of life impact in a randomised phase III study of the combination of dabrafenib and trametinib versus dabrafenib monotherapy in patients with BRAF V600 metastatic melanoma. *Eur J Cancer* (2015), <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2015.03.004>.
3. [COMBI-v]: ROBERT, C. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *N ENGL J MED*. November 17, 2014.
4. [COMBI-v]: GROB, J.J. Comparison of dabrafenib and trametinib combination therapy with vemurafenib monotherapy on health-related quality of life in patients with unresectable or metastatic cutaneous BRAF Val600-mutation-positive melanoma (COMBI-v): results of a phase 3, open-label, randomised trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 1389–98. October, 2015.
5. Phase II Trial (BREAK-2) of the BRAF Inhibitor Dabrafenib (GSK2118436) in Patients With Metastatic Melanoma *J Clin Oncol* 31:3205-3211. © 2013.
6. Dabrafenib in patients with Val600Glu or Val600Lys BRAF-mutant melanoma metastatic to the brain (BREAK-MB): a multicentre, open-label, phase 2 trial *Lancet Oncol* 2012; 13: 1087–95.
7. Long GV, Hauschild A, Santinami M, et al. Adjuvant Dabrafenib Plus Trametinib for Stage III BRAF V600E/K-Mutant Melanoma. *New England Journal of Medicine*. 2017.
8. Planchard D. et al., Dabrafenib plus trametinib in patients with previously treated BRAFV600E-mutant metastatic non-small cell lung cancer: an open-label, multicentre phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17: 984-993.
9. Planchard D. et al., Dabrafenib plus trametinib in patients with previously untreated BRAFV600E-mutant metastatic non-small-cell lung cancer: an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18(10):1307-1316.
10. Davies MA, Saiag P, Robert C, et al (2017) Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAFV600-mutant melanoma brain metastases (COMBI-MB): a multicentre, multicohort, openlabel, phase 2 trial. *Lancet Oncol*; 18(7): 863-73.
11. Robert C, Grob JJ, Stroyakovskiy D, et al. Five-Year Outcomes with Dabrafenib plus Trametinib in Metastatic Melanoma. *N Engl J Med* 2019; 381:626-636.
12. Subbiah V, Kreitman RJ, Wainberg ZA, et al: Dabrafenib and trametinib treatment in patients with locally advanced or metastatic BRAF V600-mutant anaplastic thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2018; 36:7-13.
13. Tafinlar and Mekinist 2.5 Clinical Overview Adjuvant treatment of Stage III BRAF V600 mutation positive melanoma: 5-year efficacy update. Novartis. 19-Feb-2021.
14. Tafinlar and Mekinist 2.5 Clinical Overview in BRAF V600E Mutation-positive Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) – long term data. Novartis. 28-Jun-2021.
15. Tafinlar and Mekinist 2.5 Clinical Overview Rationale for changes to US Product Information – additional long-term efficacy in subjects with anaplastic thyroid cancer (ATC). Novartis. 17-Mar-2021.
16. Tafinlar and Mekinist. 2.5 Clinical Overview in rare BRAF V600E mutation-positive solid tumors. Novartis. 08-Mar-2022.
17. Tafinlar and Mekinist. 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy in rare BRAF V600E mutation-positive solid tumors. Novartis. 24-Feb-2022.
18. Tafinlar and Mekinist. 2.5 Clinical Overview, Rationale for changes to Core Data Sheet (CDS) / Product Information – Adjuvant treatment of Stage III BRAF V600-mutant melanoma: Final results for Study CDRB436F2301 (COMBI-AD). Novartis. 24-Apr-2024.
19. Tafinlar and Mekinist. Clinical Study Report (BRF115532/DRB436F2301): COMBI-AD: A phase III randomized double blind study of dabrafenib (GSK2118436) in COMBination with trametinib (GSK1120212) versus two placebos in the ADjuvant treatment of high-risk BRAF V600 mutation-positive melanoma after surgical resection. Novartis. 11-Jan-2024.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapêutico: Inibidores da B-Raf serina-treonina quinase (BRAF). **Código ATC:** L01EC02

Propriedades Farmacodinâmicas

Mecanismo de ação

Tafinlar® em monoterapia

O dabrafenibe é um inibidor de RAF quinase ATP-competitivo, potente e seletivo, com valores de IC₅₀ de 0,65, 0,5 e 1,84 nM para as enzimas BRAF V600E, BRAF V600K e BRAF V600D, respectivamente. As mutações oncogênicas em BRAF levam a ativação constitutiva da via RAS/RAF/MEK/ERK e estimulação do crescimento das células tumorais. As mutações de BRAF têm sido identificadas em uma alta frequência em cânceres específicos, incluindo aproximadamente 50% dos melanomas e 1-3% de CPCNP. A mutação de BRAF mais comumente observada, V600E, e a próxima mais comum, V600K, respondem por 95% das mutações de BRAF encontradas em todos os pacientes com câncer. Um número de substituições raras também ocorre incluindo V600D, V600G e V600R.

O dabrafenibe também inibe BRAF selvagem e enzimas CRAF com valores de IC₅₀ de 3,2 E 5,0 nM, respectivamente em ensaios bioquímicos. O dabrafenibe inibe o crescimento celular de melanoma mutante BRAF V600 e o crescimento da linha celular de CPCNP e CAT *in vitro* e os modelos de xenoinxertos de melanoma *in vivo*.

Tafinlar® em combinação com dimetilsulfóxido de trametinibe

O dimetilsulfóxido de trametinibe é um inibidor reversível, altamente seletivo, alostérico da ativação da quinase regulada de sinal extracelular mitógeno-ativado 1 (MEK1) e inibidor da atividade da quinase MEK 2.

Proteínas MEK são componentes da via de sinalização da quinase relacionada ao sinal extracelular (ERK). O **Tafinlar®** e o dimetilsulfóxido de trametinibe inibem duas quinases nesta via, BRAF e MEK, e a combinação proporciona inibição concomitante da via. A combinação de **Tafinlar®** com dimetilsulfóxido de trametinibe é sinérgica nas linhagens de células do melanoma, CPCNP e CAT com mutação BRAF V600E positivo *in vitro* e retarda o surgimento de resistência *in vivo* em xenoinxertos de melanoma com mutação BRAF V600 positivo.

Efeitos Farmacodinâmicos

O **Tafinlar®** demonstrou supressão de um biomarcador farmacodinâmico à jusante (ERK fosforilado) em linhagens celulares de melanoma mutante BRAF V600, *in vitro* e em modelos animais.

Em indivíduos com melanoma mutante BRAF V600, a administração de **Tafinlar®** resultou em inibição de ERK fosforilado do tumor em relação ao período basal.

Eletrofisiologia cardíaca

O efeito potencial de **Tafinlar®** no prolongamento QT foi avaliado em um estudo QT com múltiplas doses. Uma dose supraterapêutica de 300 mg de **Tafinlar®** duas vezes ao dia foi administrada em 32 indivíduos com tumores com mutação BRAF-V600 positiva. Nenhum evento clinicamente relevante de **Tafinlar®** ou seus metabólitos no intervalo QTc foi observado.

Em ensaios clínicos, o prolongamento do QTc (QT corrigido pela frequência cardíaca) para ≥500 ms ocorreu em 0.8% (2/264) dos pacientes que receberam **Tafinlar®** mais trametinibe e em 1.5% (4/264) dos pacientes que receberam **Tafinlar®** em monoterapia. O QTc aumentou em > 60 ms em relação à avaliação inicial em 3.8% (10/264) dos pacientes que receberam **Tafinlar®** mais trametinibe e 3% (8/264) dos pacientes tratados com **Tafinlar®** em monoterapia.

Propriedades Farmacocinéticas

Absorção

O **Tafinlar®** é absorvido oralmente com tempo mediano para alcançar o pico de concentração plasmática de 2 horas após a dose. A biodisponibilidade absoluta média de **Tafinlar®** oral é de 95 % (90% IC: 81;110). A exposição a **Tafinlar®** (C_{máx} e AUC) aumentou de uma forma proporcional à dose entre 12 e 300 mg seguindo a administração de dose única, mas o aumento foi menor que proporcional a dose após repetir a dose duas vezes ao dia. Houve uma diminuição na exposição observada com a repetição da dose, provavelmente devido à indução de seu próprio metabolismo. A razão de acumulação média de AUC dia 18/Dia 1 foi 0,73. Após administração de 150 mg duas vezes ao dia, a média geométrica C_{máx}, AUC_(0-τ) e a concentração pré-dose (C_τ) foram 1,478 ng/mL, 4,341 ng*hr/mL e 26 ng/mL, respectivamente. A administração de **Tafinlar®** com comida reduziu a biodisponibilidade (C_{máx} e AUC diminuíram para 51% e 31% respectivamente) e retardou a absorção de **Tafinlar®** em cápsulas, quando comparado ao estado de jejum.

Distribuição

O **Tafinlar®** liga-se a proteína plasmática humana e é 99,7% ligado. A distribuição do volume em estado de equilíbrio após administração intravenosa de microdose é 46 L.

Biotransformação/Metabolismo

O metabolismo de **Tafinlar**[®] é mediado principalmente por CYP2C8 e CYP3A4 para formar hidróxi-dabrafenibe, o qual é posteriormente oxidado via CYP3A4 para formar carboxi-dabrafenibe. Carboxi-dabrafenibe pode ser descarboxilado via um processo não enzimático para formar desmetil-dabrafenibe. Carboxi-dabrafenibe é excretado na bile e urina. Desmetil-dabrafenibe também pode ser formado no intestino e reabsorvido. Desmetil-dabrafenibe é metabolizado pelo CYP3A4 a metabólitos oxidativos. A meia-vida terminal de hidróxi-dabrafenibe corresponde àquela do parental com meia-vida de 10 horas enquanto que os metabólitos carboxi- e desmetil-exibiram meia-vidas mais longas (21-22 horas). As medianas da razão de AUC parental do metabólito após a administração de dose repetida foram 0,9, 11 e 0,7 para hidróxi-, carboxi- e desmetil-dabrafenibe, respectivamente. Com base na exposição, potência relativa e propriedades farmacocinéticas, tanto para hidróxi- e desmetil-dabrafenibe são passíveis de contribuir para a atividade clínica de **Tafinlar**[®], enquanto que a atividade do carboxi-dabrafenibe não é passível de ser significativa.

Eliminação

A meia-vida terminal seguida de microdose IV é de 2,6 horas. A meia-vida terminal de **Tafinlar**[®] é de 8 horas devido a uma fase terminal prolongada após a administração oral. O *clearance* plasmático IV é 12 L/hr.

A excreção fecal é a rota principal de eliminação após a administração oral, representando 71 % da dose radioativa enquanto a excreção urinária representa 23 % da radioatividade.

Populações Especiais

Insuficiência Hepática

A farmacocinética de **Tafinlar**[®] foi caracterizada em 65 pacientes com insuficiência hepática leve (com base na classificação do Instituto Nacional do Câncer [NCI]) incluídos em estudos clínicos, utilizando uma análise da população. O *clearance* do **Tafinlar**[®] oral não foi significativamente diferente entre estes indivíduos e indivíduos com função hepática normal (4% de diferença). Além disso, insuficiência hepática leve não teve um efeito significativo na concentração plasmática do metabólito de **Tafinlar**[®]. Não há dados disponíveis em pacientes com insuficiência hepática moderada a grave (ver “Posologia e Modo de Usar”).

Insuficiência Renal

A farmacocinética de **Tafinlar**[®] foi caracterizada em 233 pacientes com insuficiência renal leve (GFR 60-89 mL/min/1,73 m²) e em 30 pacientes com comprometimento renal moderado (GFR 30-59 mL/min/1,73 m²) incluídos em estudos clínicos utilizando análise de população. O efeito da insuficiência renal leve ou moderada no *clearance* oral de **Tafinlar**[®] foi pequeno < 6%, para ambas as categorias) e não foi clinicamente relevante. Além disso, insuficiência renal leve ou moderada não teve efeito significativo nas concentrações plasmáticas de hidróxi-carboxi- e desmetil-dabrafenibe. Não existem dados disponíveis em indivíduos com insuficiência renal grave (ver “Posologia e Modo de Usar”).

Crianças e adolescentes (abaixo de 18 anos)

A farmacocinética do **Tafinlar**[®] foi avaliada em 109 pacientes pediátricos após dose única ou repetida ajustada ao peso. As exposições farmacocinéticas de **Tafinlar**[®] na dose recomendada ajustada ao peso em pacientes pediátricos estavam dentro da faixa observada em adultos.

Pacientes geriátricos (65 anos ou mais)

Baseado na análise farmacocinética de população, a idade não tem nenhum efeito significativo na farmacocinética de **Tafinlar**[®]. Idade superior a 75 anos foi um preditor significativo das concentrações plasmáticas de carboxi- e desmetil-dabrafenibe com uma exposição 40% maior em indivíduos ≥ 75 anos de idade, em relação aos indivíduos <75 anos de idade.

Peso corporal e Sexo

Baseados na análise farmacocinética de população adulta, sexo e peso corporal mostraram influenciar o *clearance* oral de **Tafinlar**[®]; o peso também impactou a distribuição do volume oral e o *clearance* distributivo. Estas diferenças farmacocinéticas não foram consideradas clinicamente relevantes.

Raça/Etnia

A análise farmacocinética da população não mostrou diferenças significativas na farmacocinética de **Tafinlar**[®] entre pacientes asiáticos e caucasianos. Nenhum ajuste de dose é necessário em pacientes asiáticos.

Não há dados suficientes para avaliar o efeito potencial em outras raças/etnias sobre a farmacocinética de dabrafenibe.

Avaliação *in vitro* do potencial de interações medicamentosas

Efeito de Tafinlar® em outros fármacos

Em hepatócitos humanos, **Tafinlar®** produziu aumento concentração-dependente nos níveis de RNAm de CYP2B6 e CYP3A4 em até 32 vezes os níveis de controle. Dabrafenibe e seus metabólitos hidroxi-dabrafenibe, carboxi-dabrafenibe e desmetil-dabrafenibe, são inibidores do polipeptídeo transportador de ânions orgânicos humanos (OATP) 1B1, OATP1B3, transportador de ânion orgânico (OAT)1 e AOT3 e dabrafenibe e seu metabólito desmetil demonstraram ser inibidores do transportador de cátions orgânicos 2 (OCT2) *in vitro*. O risco de interação medicamentosa é mínimo com base na exposição clínica para OAT1, OAT3 e OAT2. Para OATP1B1 e OATP1B3 o risco de interação medicamentosa foi avaliado em um estudo clínico (vide “Interações medicamentosas”). **Tafinlar®** e desmetil-dabrafenibe demonstraram serem inibidores moderados da BCRP; porém, com base na exposição clínica, o risco de interação medicamentosa é mínimo. Nem dabrafenibe ou seus 3 metabólitos demonstraram ser inibidores da Pgp *in vitro*.

Efeito de outros fármacos no Tafinlar®

Resultados de estudos *in vitro* indicam que CYP2C8 e CYP3A4 são as principais enzimas CYP envolvidas no metabolismo oxidativo do **Tafinlar®**, enquanto hidroxi-dabrafenibe e desmetil-dabrafenibe são substratos do CYP3A4. Portanto, inibidores ou indutores dessas enzimas têm o potencial de afetar a farmacocinética do dabrafenibe ou de seus metabólitos (ver “Interações Medicamentosas”). O dabrafenibe é um substrato da Pgp humana e da Proteína de Resistência ao Câncer de Mama (BCRP)1 *in vitro*. Entretanto, estes transportadores tiveram um impacto mínimo na biodisponibilidade oral de **Tafinlar®** e na eliminação, e o risco de interação medicamentosa é mínimo.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Tafinlar® é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade a qualquer componente da formulação.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Quando **Tafinlar®** é usado junto com o dimetilsulfóxido de trametinibe, leia a bula completa de dimetilsulfóxido de trametinibe para a seção de Advertências e Precauções.

Teste de mutação BRAF V600: **Tafinlar®** em combinação com o dimetilsulfóxido de trametinibe não deve ser usado em pacientes com tumores sólidos BRAF selvagem ou com câncer colorretal. Experimentos *in vitro* tem demonstrado ativação paradoxal da via de sinalização MAP-quinase e aumento da proliferação celular em células BRAF selvagens quando expostas a inibidores da BRAF. A evidência de mutação BRAF V600 deve ser confirmada antes do início do tratamento com **Tafinlar®** em monoterapia ou em associação com trametinibe.

Pirexia

Pirexia foi relatada em estudos clínicos com **Tafinlar®** em monoterapia e em combinação com o dimetilsulfóxido de trametinibe (ver “Reações Adversas”). Em um estudo clínico fase III em pacientes com melanoma irresssecável ou metastático, a incidência e gravidade da pirexia foi aumentada quando **Tafinlar®** foi usado em combinação com o dimetilsulfóxido de trametinibe (57% [119/209], 7% Grau 3) em comparação a **Tafinlar®** em monoterapia (33% [69/211], 2% Grau 3). Em um estudo clínico fase III para o tratamento adjuvante de melanoma, a incidência e gravidade da pirexia foi maior no braço de **Tafinlar®** em combinação com o dimetilsulfóxido de trametinibe (67% [292/435]; 6% Grau 3/4) quando comparado ao braço placebo (15% [66/432]; <1% Grau 3). Em um estudo de Fase II em pacientes com CPCNP, a incidência e gravidade da pirexia aumentaram ligeiramente quando **Tafinlar®** foi utilizado em combinação com dimetilsulfóxido de trametinibe (55% [51/93], 5% de Grau 3) em comparação com a monoterapia com **Tafinlar®** (37% [31 / 84], 2% de Grau 3). Em um estudo de Fase II em pacientes com cânceres raros, incluindo CAT, a incidência e gravidade da pirexia foi de 35% (35/100), 4% de Grau 3 ou 4 em todas as coortes.

Em pacientes com melanoma irresssecável ou metastático que receberam a dose combinada de **Tafinlar®** 150 mg duas vezes ao dia e dimetilsulfóxido de trametinibe 2 mg uma vez ao dia e desenvolveram pirexia, aproximadamente metade das primeiras ocorrências de pirexia aconteceram dentro do primeiro mês de terapia. Cerca de um terço dos pacientes recebendo a terapia combinada que apresentaram pirexia tiveram três ou mais eventos.

A pirexia pode estar acompanhada por rigores graves, desidratação, hipotensão que em alguns casos pode levar à insuficiência renal aguda. O monitoramento sérico de creatinina e de outros indicativos de função renal deve ser feito durante e após eventos graves de pirexia. Eventos febris não infecciosos graves foram observados. Em estudos clínicos, estes eventos responderam bem a interrupção de dose e/ou redução de dose e cuidados de suporte.

Para manejo da pirexia, ver Modificações da dose, em “Posologia e Modo de Usar”.

Uma comparação de estudo cruzado em 1.810 pacientes tratados com terapia combinada demonstrou uma redução na incidência de pirexia de alto grau e outras reações adversas relacionadas à pirexia quando **Tafinlar®** e

dimetilsulfóxido de trametinibe foram interrompidos, em comparação com quando apenas **Tafinlar**[®] foi interrompido.

Portanto, a interrupção de **Tafinlar**[®] e dimetilsulfóxido de trametinibe é recomendada se a temperatura do paciente for $\geq 38^{\circ}\text{C}$ e, em caso de recorrência, a terapia também pode ser interrompida ao primeiro sintoma de pirexia (vide seções 8. Posologia e Modo de usar, 9. Reações Adversas e 2. Resultados de Eficácia).

Malignidades cutâneas

Carcinoma de células escamosas cutâneo (cuSCC)

Casos de cuSCC (que incluem aqueles classificados como queratoacantoma ou subtipo queratoacantoma misto) têm sido relatados em pacientes tratados com **Tafinlar**[®] como monoterapia ou em combinação com o dimetilsulfóxido de trametinibe (ver “Reações Adversas”). Em um estudo de fase III em pacientes com melanoma irressecável ou metastático, 10% (22/211) dos pacientes recebendo **Tafinlar**[®] como monoterapia desenvolveram cuSCC com uma mediana de tempo para início da primeira ocorrência de aproximadamente oito semanas. Em pacientes que receberam **Tafinlar**[®] em combinação com o dimetilsulfóxido de trametinibe, 3% (6/209) dos pacientes desenvolveram cuSCC e eventos ocorreram mais tarde, com uma mediana de tempo para o início da primeira ocorrência de 20 a 32 semanas. Mais de 90% dos pacientes recebendo **Tafinlar**[®] que desenvolveram cuSCC continuaram o tratamento sem modificação de dose.

Em um estudo de Fase II em pacientes com CPCNP, 18% (15/84) dos pacientes que receberam **Tafinlar**[®] em monoterapia desenvolveram cuSCC, com um tempo médio de início da primeira ocorrência de aproximadamente 11 semanas. Em pacientes que receberam **Tafinlar**[®] em combinação com dimetilsulfóxido de trametinibe, apenas 2% (2/93) dos pacientes desenvolveram cuSCC.

Em um estudo clínico de fase III para o tratamento adjuvante de melanoma, 1% (6/435) de pacientes recebendo **Tafinlar**[®] em combinação com o dimetilsulfóxido de trametinibe quando comparado a 1% (5/432) de pacientes recebendo placebo desenvolveram cuSCC. A mediana de tempo para início da primeira ocorrência de cuSCC no braço da combinação foi aproximadamente 18 semanas.

Exame de pele deve ser realizado antes do início de **Tafinlar**[®] e durante o tratamento com **Tafinlar**[®], a cada 2 meses durante a terapia. O monitoramento deve continuar a cada dois ou três meses por seis meses após a descontinuação de **Tafinlar**[®] ou até o início de outra terapia antineoplásica.

Casos de cuSCC devem ser manejados por excisão dermatológica e o tratamento com **Tafinlar**[®] deve ser continuado sem qualquer ajuste de dose. Os pacientes devem ser instruídos a informar imediatamente seu médico se desenvolverem novas lesões.

Novo melanoma primário

Novo melanoma primário tem sido relatado em pacientes tratados com **Tafinlar**[®]. Em estudos clínicos em melanoma irressecável ou metastático, estes foram identificados dentro dos 5 primeiros meses de terapia e não necessitaram de outra modificação no tratamento além da excisão. Em um estudo clínico de fase III para o tratamento adjuvante de melanoma, novos melanomas primários ocorreram em <1% (1/435) dos pacientes recebendo a combinação de **Tafinlar**[®] e dimetilsulfóxido de trametinibe em oposição a 1% (6/432) de pacientes recebendo placebo. O monitoramento para lesões de pele deve ocorrer como descrito para cuSCC.

Malignidade não cutânea

Experimentos *in vitro* têm demonstrado ativação paradoxal de MAP-quinase sinalizando em células BRAF selvagens com mutações de RAS, quando expostas a inibidores de BRAF. Isto pode levar a um risco aumentado de malignidades não cutâneas em pacientes tratados com **Tafinlar**[®]. Casos de malignidades impulsionadas pelo RAS têm sido observados com inibidores de BRAF. Em um estudo clínico de fase III para o tratamento adjuvante de melanoma comparando a combinação de **Tafinlar**[®] e dimetilsulfóxido de trametinibe com placebo, malignidades não cutâneas secundárias ou recorrentes foram observadas em 1% (5/435) dos pacientes recebendo a terapia ativa comparado a 1% (3/432) dos pacientes recebendo placebo. Os pacientes devem ser clinicamente monitorados para sinais e sintomas de malignidades não cutâneas conforme apropriado. **Tafinlar**[®] deve ser permanentemente descontinuado em pacientes que desenvolveram malignidades não cutâneas RAS positiva. Nenhuma modificação de dose do dimetilsulfóxido de trametinibe é necessária quando usado em combinação com **Tafinlar**[®].

Após a descontinuação de **Tafinlar**[®], o monitoramento para malignidades não cutâneas secundárias ou recorrentes deve continuar por até 6 meses ou até o início de outra terapia antineoplásica.

Pancreatite

Em estudos clínicos, pancreatite foi relatada em <1 % dos indivíduos com melanoma irressecável ou metastático tratados com **Tafinlar**[®] e pancreatite aguda foi relatada em 1% dos indivíduos com CPCNP tratados com **Tafinlar**[®]. Um dos eventos ocorreu no primeiro dia de dose do paciente com melanoma metastático e ocorreu

novamente após reintrodução a uma dose reduzida. No estudo para tratamento adjuvante de melanoma, pancreatite foi relatada em 1% dos pacientes recebendo **Tafinlar**[®] em combinação com dimetilsulfóxido de trametinibe, e em <1% dos pacientes recebendo placebo.

Dores abdominais sem explicação devem ser investigadas prontamente e incluídas medições de amilase e lipase sérica. Os pacientes devem ser monitorados de perto quando reiniciarem o tratamento com **Tafinlar**[®] após um episódio de pancreatite.

Uveíte

O tratamento com **Tafinlar**[®] tem sido associado ao desenvolvimento de uveíte (incluindo irites e iridociclites). Em estudos clínicos, estas reações oftalmológicas foram reportadas em pacientes tratados com dabrafenibe em monoterapia e em combinação com trametinibe. Os pacientes devem ser rotineiramente monitorados para sinais ou sintomas visuais (tais como, alterações na visão, fotofobia e dor ocular) durante a terapia (ver “Posologia e Modo de Usar”). Casos de panuveíte biocular ou iridociclite biocular sugestivos de síndrome semelhante a Vogt-Koyanagi-Harada foram relatados em pacientes tratados com **Tafinlar**[®] em combinação com Mekinist[®]. O tratamento sistêmico com corticoides pode ser considerado em tais casos.

Hemorragia

Eventos hemorrágicos, incluindo eventos hemorrágicos importantes, ocorreram em pacientes recebendo **Tafinlar**[®] em combinação com dimetilsulfóxido de trametinibe (ver “Reações adversas”). Dos 559 pacientes com melanoma irressecável ou metastático tratados com **Tafinlar**[®] em combinação com dimetilsulfóxido de trametinibe, houve seis casos fatais de hemorragia intracraniana (1%). Três casos foram do estudo MEK115306 (COMBI-d) e três casos foram do estudo MEK116513 (COMBI-v). Nenhum evento hemorrágico fatal ocorreu no estudo de fase III para o tratamento adjuvante de melanoma. Dois dos 93 pacientes (2%) que receberam **Tafinlar**[®] em combinação com dimetilsulfóxido de trametinibe em um estudo de fase II em pacientes com CPCNP metastático tiveram eventos hemorrágicos intracranianos fatais. Se os pacientes desenvolverem sintomas de hemorragia, eles devem procurar ajuda médica imediatamente.

Tromboembolismo venoso (TEV)

TEV, incluindo trombose venosa profunda (TVP) e embolia pulmonar (EP) podem ocorrer quando **Tafinlar**[®] for utilizado em combinação com dimetilsulfóxido de trametinibe. Os pacientes devem ser aconselhados a procurar cuidados médicos imediatamente se desenvolverem sintomas de TEV.

Toxicidade na pele

Reações adversas cutâneas severas

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

Linfocitose hemofagocítica (LHH)

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

Síndrome de Lise Tumoral (SLT)

Foram notificados casos de SLT, incluindo casos fatais, em pacientes tratados com **Tafinlar**[®] em associação com dimetilsulfóxido de trametinibe (vide seção 9. Reações Adversas). Os fatores de risco para SLT incluem tumores de crescimento rápido, alta carga tumoral, disfunção renal e desidratação. Pacientes com fatores de risco para SLT devem ser monitorados de perto, a profilaxia deve ser considerada (por exemplo, hidratação intravenosa e tratamento de níveis elevados de ácido úrico antes de iniciar o tratamento) e tratados conforme indicação clínica.

Cardiomiopatia

Pode ocorrer cardiomiopatia com **Tafinlar**[®].

No estudo MEK115306 (COMBI-d), todos os pacientes tiveram que fazer um ecocardiograma na avaliação inicial para documentar fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) normal e ecocardiogramas seriais na semana 4, semana 12 e a cada 12 semanas a partir de então. Nesse estudo, a cardiomiopatia, definida como diminuição da FEVE $\geq 10\%$ em relação a avaliação inicial e abaixo do limite inferior da normalidade institucional, ocorreu em

6% (12/206) dos pacientes que receberam **Tafinlar**[®] com trametinibe e 2.9% (6/207) dos pacientes que receberam **Tafinlar**[®] em monoterapia. O tempo mediano para o início da cardiomiopatia no braço de **Tafinlar**[®] mais trametinibe foi de 8.2 meses (faixa: 28 dias a 24.9 meses), e de 4.4 meses (faixa: 28 dias a 19.1 meses) no braço de **Tafinlar**[®]. No estudo MEK115306 (COMBI-d), a cardiomiopatia foi identificada nos primeiros meses após o início de **Tafinlar**[®] com trametinibe em 2 dos 12 pacientes, e em 2 dos 6 pacientes recebendo **Tafinlar**[®] em monoterapia. O desenvolvimento da cardiomiopatia em pacientes que receberam **Tafinlar**[®] e trametinibe levou à interrupção da dose de **Tafinlar**[®] (4.4%) ou descontinuação de **Tafinlar**[®] (1.0%). Em pacientes que receberam **Tafinlar**[®] em monoterapia, o desenvolvimento da cardiomiopatia levou à interrupção da dose (2.4%), redução da dose (0.5%) ou descontinuação (1.0%). A cardiomiopatia se resolveu em 10 dos 12 pacientes que receberam **Tafinlar**[®] com trametinibe, e em 3 dos 6 pacientes que receberam **Tafinlar**[®] em monoterapia.

No estudo BRF113928, todos os pacientes tiveram que fazer um ecocardiograma na avaliação inicial para documentar a fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) normal e ecocardiogramas seriados na semana 6, semana 15 e a cada 9 semanas a partir de então. A cardiomiopatia, definida como diminuição da FEVE abaixo do limite inferior da normalidade institucional com uma redução absoluta da FEVE >10% abaixo da avaliação inicial, ocorreu em 9% (8/93) dos pacientes que receberam **Tafinlar**[®] com trametinibe. O tempo mediano para o início da cardiomiopatia foi de 6.7 meses (faixa: 1.4 meses a 14.1 meses). A cardiomiopatia em pacientes que receberam **Tafinlar**[®] e trametinibe levou à interrupção da dose e descontinuação permanente de **Tafinlar**[®] em 3.2% e 2.2% pacientes, respectivamente. A cardiomiopatia se resolveu em 4 dos 8 pacientes que receberam **Tafinlar**[®] e trametinibe.

Avaliar a FEVE por ecocardiograma ou ventriculografia radioisotópica (MUGA) antes de iniciar o tratamento com **Tafinlar**[®] e trametinibe, um mês depois de iniciar **Tafinlar**[®] e depois em intervalos de 2 a 3 meses durante o tratamento.

Não administre **Tafinlar**[®] se houver cardiomiopatia sintomática ou disfunção assintomática do VE de >20% em relação a avaliação inicial que esteja abaixo do limite inferior da normalidade (LIN) institucional. Reinicie **Tafinlar**[®] no mesmo nível de dose após a recuperação da função cardíaca até pelo menos o LIN institucional para FEVE e redução absoluta ≤10% em relação a avaliação inicial (ver “Posologia e Modo de Usar”).

Populações especiais

Ver Populações Especiais de Pacientes, em “Características Farmacológicas”.

Carcinogenicidade/Mutagenicidade

Estudos carcinogênicos com **Tafinlar**[®] não foram conduzidos. O **Tafinlar**[®] não foi mutagênico ou clastogênico em testes *in vitro* em bactérias e cultura de células de mamíferos, e em ensaio *in vivo* de micronúcleo de roedores.

Toxicologia Reprodutiva

Desenvolvimento embrionário e fertilidade

Em estudos combinados de fertilidade feminina e estudos de desenvolvimento embrionário e embrionário precoce em ratos, o número de corpos lúteos do ovário foram reduzidos em fêmeas grávidas de 300 mg/kg/dia (aproximadamente 3 vezes a exposição clínica humana com base na AUC), mas não houve efeitos sobre o ciclo estral, acasalamento ou fertilidade. A toxicidade para o desenvolvimento incluindo embrio-letalidade, defeitos de septo ventricular e variações da forma do timo foram vistos em 300 mg/kg/dia, e atraso no desenvolvimento esquelético e redução do peso corporal fetal em ≥ 20 mg/kg/dia (≥ 0,5 vezes a exposição clínica humana com base na AUC) (ver também Gravidez, lactação, Homens e Mulheres com Potencial Reprodutivo, abaixo).

Estudos com fertilidade masculina com **Tafinlar**[®] não foram conduzidos. Todavia, em estudos de dose repetida, depleção/degeneração testicular foi visto em ratos e cachorros (≥ 0,2 vezes a exposição clínica humana com base na AUC). Alterações testiculares em ratos e cachorros ainda estavam presentes após um período de recuperação de 4 semanas.

Estudos em animais jovens

Em estudos de toxicidade juvenil em ratos, efeitos no crescimento (menor comprimento dos ossos longos), toxicidade renal (depósitos tubulares, aumento da incidência de cistos corticais e basofilia tubular e aumentos reversíveis nas concentrações de ureia e/ou creatinina) e toxicidade testicular (degeneração e dilatação tubular) foram observados (≥ 0,2 vezes a exposição clínica humana em adultos com base na AUC).

Segurança, Farmacologia e Toxicologia de Dose Repetida

Os efeitos cardiovasculares, incluindo degeneração/necrose arterial coronariana e/ou hemorragia, hemorragia/hipertrofia da válvula atrioventricular cardíaca e proliferação fibrovascular atrial foram vistos em cachorros (≥ 2 vezes a exposição clínica com base na AUC). Inflamação arterial/perivascular focal em vários tecidos foi observada em camundongos e um aumento na incidência de degeneração arterial hepática e degeneração dos cardiomiócitos espontânea com inflamação (cardiomiopatia espontânea) foram observados em ratos (≥ 0,5 e

0,6 vezes a exposição clínica para ratos e camundongos, respectivamente). Efeitos hepáticos, incluindo necrólise hepatocelular e inflamação foram observados em camundongos (0,6 vezes a exposição clínica). Inflamação bronco alveolar dos pulmões foi observada em diversos cachorros com ≥ 20 mg/kg/dia (≥ 9 vezes a exposição clínica humana com base na UAC) e foi associado com respiração difícil e/ou superficial.

Efeitos hematológicos reversíveis têm sido observados em cachorros e ratos que fizeram uso de **Tafinlar**[®]. Em estudos de até 13 semanas, diminuição da contagem de reticulócitos e /ou massa de células vermelhas foram observados em cachorros e ratos (≥ 10 e 1,4 vezes a exposição clínica, respectivamente).

Tafinlar[®] foi fototóxico em um estudo de fototoxicidade oral realizado com camundongos sem pelos e com testes *in vitro* 3T3 *Neutral Red Uptake* (NRU) com fibroblasto de ratos e *in vivo* a doses ≥ 100 mg/kg (> 44 vezes a exposição clínica com base no $C_{\text{máx}}$). Embora **Tafinlar**[®] tenha sido fototóxico em estudos não clínicos e, com base nos dados de segurança clínicos, há um baixo risco de fototoxicidade em pacientes fazendo uso de **Tafinlar**[®].

Terapia em combinação dose não fixa

Tafinlar[®] em combinação com dimetilsulfóxido de trametinibe

Os cães que receberam **Tafinlar**[®] e dimetilsulfóxido de trametinibe em combinação por 4 semanas demonstraram toxicidades semelhantes às observadas em estudos de monoterapia comparáveis. Consulte a bula para informações de prescrição completas do dimetilsulfóxido de trametinibe.

Gravidez, Lactação, Homens e Mulheres com Potencial Reprodutivo

Gravidez

Resumo do Risco

Tafinlar[®] pode causar danos fetais quando administrado a uma mulher grávida. Não existem estudos adequados e bem controlados de **Tafinlar**[®] em mulheres grávidas. Estudos reprodutivos em animais (ratos) têm mostrado que **Tafinlar**[®] induziu embriotoxicidade e teratogenicidade. Aumento na incidência de atrasos no desenvolvimento ósseo e reduzido peso corporal fetal foi observado após exposição pré-natal de **Tafinlar**[®] em concentrações de 0,5 vezes a exposição em humanos na maior dose recomendada de 150 mg duas vezes ao dia. Embrio-letalidade, defeitos septais ventriculares, e variação da forma do timo foram observados após exposição pré-natal ao **Tafinlar**[®] em concentrações de três vezes a exposição em humanos na maior dose recomendada de 150 mg duas vezes ao dia. Mulheres grávidas tomando **Tafinlar**[®] devem ser aconselhadas sobre o risco potencial ao feto.

Dados animais

Em um estudo combinado de desenvolvimento embriofetal em ratos, os animais receberam doses orais de **Tafinlar**[®] de até 300 mg/kg/dia durante o período de organogênese. Em ≥ 20 mg/kg/dia, a exposição maternal sistêmica (AUC) foi 4,1 microgramas*h/mL, correspondendo a aproximadamente 0,5 vezes a exposição humana na maior dose recomendada de 150 mg duas vezes ao dia. Toxicidade de desenvolvimento consistiu em atrasos no desenvolvimento ósseo e reduzido peso corporal fetal. Na dose de 300 mg/kg/dia, a exposição sistêmica maternal (AUC) foi 22,6 microgramas*h/mL correspondendo a aproximadamente três vezes a exposição humana na maior dose recomendada de 150 mg duas vezes. Toxicidade de desenvolvimento consistiu em embrio-letalidade, defeitos septais ventriculares e variação da forma do timo.

Lactação

Resumo do Risco

Não há dados sobre os efeitos de **Tafinlar**[®] no lactente, ou os efeitos deste na produção de leite. Uma vez que muitos fármacos são transferidos para o leite humano e devido ao potencial de reações adversas em lactentes devido ao **Tafinlar**[®], uma mulher lactante deve ser aconselhada sobre os riscos potenciais para a criança. Os benefícios do desenvolvimento e saúde do lactente devem ser considerados, assim como a necessidade clínica da mãe para uso de **Tafinlar**[®] e qualquer efeito adverso potencial para o lactente devido ao **Tafinlar**[®] ou às condições maternas subjacentes.

Uso contraindicado no aleitamento ou na doação de leite humano: Este medicamento é contraindicado durante o aleitamento ou doação de leite, pois pode ser excretado no leite humano e pode causar reações indesejáveis no bebê. Seu médico ou cirurgião-dentista deve apresentar alternativas para o seu tratamento ou para a alimentação do bebê.

Homens e Mulheres com Potencial Reprodutivo

Contracepção

Mulheres

Mulheres com potencial reprodutivo devem ser informadas que estudos em animais mostraram **Tafinlar**[®] como sendo perigoso para o feto em desenvolvimento. Mulheres sexualmente ativas com potencial reprodutivo são

recomendadas a usar contracepção efetiva (métodos que resultem em menos de 1% de taxas de gravidez) durante tratamento com **Tafinlar**[®] e por, pelo menos, 2 semanas após a interrupção do tratamento. Se estiver tomando **Tafinlar**[®] em associação com o dimetilsulfóxido de trametinibe, recomenda-se que as mulheres sexualmente ativas com potencial reprodutivo usem métodos contraceptivos eficazes e por, pelo menos, 16 semanas após a interrupção do tratamento.

Tafinlar[®] pode diminuir a eficácia de contraceptivos hormonais orais ou sistêmicos e um método alternativo de contracepção eficaz deve ser usado (ver “Interações Medicamentosas”).

Homens

Pacientes do sexo masculino (incluindo aqueles que fizeram vasectomia) com parceiras sexuais que estão grávidas, possivelmente grávidas ou que possam engravidar devem usar preservativos durante a relação sexual enquanto estiverem em monoterapia com **Tafinlar**[®] e por, pelo menos, 2 semanas após a interrupção do tratamento com **Tafinlar**[®]. Se estiverem tomando **Tafinlar**[®] em combinação com dimetilsulfóxido de trametinibe, os pacientes do sexo masculino devem usar preservativos durante a relação sexual e por, pelo menos, 16 semanas após a interrupção do tratamento.

Infertilidade

Feminina

Não há dados em humanos. Pacientes do sexo feminino com potencial reprodutivo devem ser informadas que **Tafinlar**[®] pode prejudicar a fertilidade. Uma redução da fertilidade foi observada em ratas fêmeas com exposições de dose equivalente à exposição humana na dose recomendada. Uma redução do número de corpos lúteos foi observada em ratas grávidas com exposições a doses cerca de três vezes a exposição humana na dose recomendada (ver Toxicologia reprodutiva, acima).

Masculina

Não há dados em humanos. Pacientes do sexo masculino devem ser informados sobre o risco potencial de comprometimento na espermatogênese, que pode ser irreversível. Os efeitos sobre a espermatogênese foram observados em animais tratados com **Tafinlar**[®] com exposições a doses até cerca de três vezes a exposição humana na dose recomendada (ver Toxicologia reprodutiva, acima).

Categoria D de risco na gravidez.

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

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e/ou operar máquinas

Tafinlar[®] tem uma pequena influência sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas. Deve-se ter em mente o estado clínico do paciente e o perfil de reações adversas de dabrafenibe ao considerar a capacidade do paciente de realizar tarefas que requeiram habilidades de discernimento, motoras ou cognitivas. Os pacientes devem estar cientes da possibilidade de que a fadiga e os problemas oculares afetem essas atividades.

Atenção: Contém os corantes óxido de ferro vermelho, dióxido de titânio e óxido de ferro preto.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Efeitos de outros fármacos em Tafinlar[®]

Baseado em estudos *in vitro*, **Tafinlar**[®] mostrou ser metabolizado principalmente pelo citocromo P450 (CYP) CYP2C8 e CYP3A4 (ver “Características farmacológicas”). Dados farmacocinéticos demonstraram um aumento na C_{máx} (33%) de **Tafinlar**[®] quando em doses repetidas e na AUC (71%) com a coadministração de cetoconazol (inibidor de CYP3A4); e aumentos de 82% e 68% nas AUC de hidroxí- e desmetil-dabrafenibe, respectivamente. Um decréscimo na AUC foi observado para carboxi-dabrafenibe (decréscimo de 16%). A coadministração de **Tafinlar**[®] e genfibrozila (um inibidor de CYP2C8) resultou em um aumento da AUC de dabrafenibe em doses repetidas (47%) e nenhuma alteração significativa nas concentrações dos metabólitos. Dados de farmacocinética em doses repetidas de **Tafinlar**[®] apresentaram uma diminuição na C_{máx} (diminuição de 27%) e AUC (diminuição de 34%) mediante coadministração com rifampicina (indutor CYP3A4/ CYP2C8). Nenhuma alteração relevante na AUC fora verificada para hidroxí-dabrafenibe, e teve um aumento de 73% na AUC para carboxi-dabrafenibe e uma diminuição de 30% a AUC para desmetil-dabrafenibe. Medicamentos que são forte inibidores ou indutores de CYP2C8 ou CYP3A4 são susceptíveis de aumentar ou diminuir, respectivamente, as concentrações de **Tafinlar**[®]. Agentes alternativos devem ser considerados durante a administração com **Tafinlar**[®], quando possível. Tenha cuidado com inibidores fortes (por exemplo, cetoconazol, nefazodona, claritromicina, ritonavir, genfibrozila) ou indutores (por exemplo, rifampicina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital, Erva de São João) de CYP2C8 ou CYP3A4 quando coadministrados com **Tafinlar**[®].

Fármacos que afetam o pH gástrico

A administração concomitante de doses repetidas de **Tafinlar**[®] 150mg duas vezes ao dia e o agente de elevação de pH, rabeprazol 40mg uma vez ao dia, resultou em um aumento na AUC de 3% e uma diminuição de 12% na C_{máx}. Essas alterações na AUC e C_{máx} para o **Tafinlar**[®] não são consideradas clinicamente significativas. Medicamentos que alteram o pH do trato gastrointestinal superior (por exemplo, inibidores de bomba de prótons, antagonistas de receptores H2 e antiácidos) não são esperados que diminuam a biodisponibilidade do **Tafinlar**[®].

Efeito do Tafinlar[®] em outros fármacos

O **Tafinlar**[®] induz o metabolismo mediado por CYP3A4 e CYP2C9 (ver “Características farmacológicas”) e pode induzir outras enzimas incluindo CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19 e UDP glucuronosiltransferase (UGT). O **Tafinlar**[®] também pode induzir transportadores [por exemplo, glicoproteína P (P-gp)].

Em um estudo clínico com 16 pacientes usando uma dose única de midazolam, um substrato da CYP3A4, a C_{máx} e AUC tiveram diminuição em 47% e 65%, respectivamente com a coadministração de doses repetidas de **Tafinlar**[®] duas vezes ao dia. Em um estudo separado com 14 pacientes, doses repetidas de **Tafinlar**[®] diminuíram a AUC da S-varfarina em dose única (um substrato da CYP2C9) e da R-varfarina (um substrato de CYP3A4/CYP1A2) em 37% e 33%, respectivamente, com um pequeno aumento da C_{máx} (18 e 19% respectivamente). A coadministração de **Tafinlar**[®] e medicamentos que são afetados pela indução da CYP3A4 ou CYP2C9, tais como contraceptivos hormonais (ver Gravidez, lactação, homens e mulheres com potencial reprodução), varfarina, ou dexametasona podem resultar em concentrações diminuídas ou perda de eficácia (Se a coadministração destes medicamentos for necessária, monitorar os indivíduos para perda de eficácia ou considerar a substituição desses medicamentos). **Tafinlar**[®] inibe OAT91B1 e OATP1B3 (ver “Características farmacológicas”). Após coadministração de dose única de rosuvastatina (substratos OATP1B1 e OATP0B3) com dose repetida de **Tafinlar**[®] 150mg duas vezes ao dia em 16 pacientes, AUC foi minimamente alterada (aumento de 7%) e C_{max} aumentou 156%. O monitoramento para reações adversas é recomendado se **Tafinlar**[®] for coadministrado com medicamentos que são substratos OATP1B1 ou OATP1B3 com um índice terapêutico estreito em relação aos altos picos de concentrações.

Terapia em combinação e terapia em combinação de dose não fixa

Combinação com dimetilsulfóxido de trametinibe

A coadministração de dose repetida de **Tafinlar**[®] 150 mg duas vezes ao dia e dimetilsulfóxido de trametinibe 2 mg uma vez ao dia resultou em um aumento de 16% no C_{máx} de **Tafinlar**[®] e um aumento de 23% da AUC de **Tafinlar**[®]. Uma pequena diminuição na biodisponibilidade do dimetilsulfóxido de trametinibe, correspondendo a uma diminuição na AUC de 12%, foi estimado quando **Tafinlar**[®] foi administrado em combinação com dimetilsulfóxido de trametinibe usando uma análise da população farmacocinética. Essas mudanças na C_{máx} e AUC de **Tafinlar**[®] ou dimetilsulfóxido de trametinibe foram consideradas não clinicamente relevantes. Leia a bula de dimetilsulfóxido de trametinibe para orientações sobre interações medicamentosas associadas a dimetilsulfóxido de trametinibe.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Cuidados de armazenamento

Mantenha o produto na embalagem original e em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação, impressa na embalagem externa do produto. Não remover o dessecante.

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

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

Aspectos físicos / Características organolépticas

As cápsulas de 50 mg são opacas, compostas por um corpo vermelho escuro e uma tampa vermelha escura. São gravadas com ‘GS TEW’ em uma das faces e ‘50 mg’ na outra. O conteúdo da cápsula é um sólido branco a quase branco.

As cápsulas de 75 mg são opacas, compostas por um corpo rosa escuro e uma tampa rosa escura. São gravadas com ‘GS LHF’ em uma das faces e ‘75 mg’ na outra. O conteúdo da cápsula é um sólido branco a quase branco.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

O tratamento com **Tafinlar**[®] deve ser iniciado por um médico com experiência em terapias antineoplásicas.

Tafinlar[®] em combinação com dimetilsulfóxido de trametinibe não deve ser utilizado em pacientes com tumores sólidos BRAF selvagem ou câncer colorretal (ver “Resultados de Eficácia” e “Características Farmacológicas”).

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

Quando **Tafinlar**[®] for administrado em combinação com dimetilsulfóxido de trametinibe, por favor, leia a bula completa de dimetilsulfóxido de trametinibe, posologia e modo de usar, para instruções de dosagem.

Posologia

População alvo geral

Pacientes adultos

A dose recomendada para **Tafinlar**[®] em pacientes adultos (tanto em monoterapia como em combinação com dimetilsulfóxido de trametinibe) é de 150 mg por via oral duas vezes ao dia (correspondendo a uma dose diária total de 300 mg), independente do peso corporal.

As reduções recomendadas de nível de dose de **Tafinlar**[®] em pacientes adultos são fornecidos na Tabela 12.

Tabela 12 - Reduções recomendadas do nível da dose para Tafinlar[®] em pacientes adultos

Nível de reduções de dose	Dose inicial recomendada
Dose inicial	150 mg por via oral duas vezes ao dia
Primeira redução da dose	100 mg por via oral duas vezes ao dia
Segunda redução da dose	75 mg por via oral duas vezes ao dia
Terceira redução da dose	50 mg por via oral duas vezes ao dia
Descontinuar permanentemente se não conseguir tolerar Tafinlar [®] 50 mg por via oral duas vezes ao dia.	

Pacientes pediátricos

A dose recomendada de **Tafinlar**[®] em pacientes pediátricos, que pesam pelo menos 26 kg, é baseada no peso corporal (Tabela 13). A dose recomendada de **Tafinlar**[®] para pacientes com peso inferior à 26 kg não foi estabelecida.

Tabela 13 - Dose recomendada baseada no peso para Tafinlar[®] em pacientes pediátricos

Peso corporal	Dose inicial recomendada
26 a 37 kg	75 mg por via oral duas vezes ao dia
38 a 50 kg	100 mg por via oral duas vezes ao dia
51 kg ou mais	150 mg por via oral duas vezes ao dia

As reduções recomendadas do nível da dose de **Tafinlar**[®] em pacientes pediátricos são fornecidas na Tabela 14.

Tabela 14 - Reduções recomendadas do nível da dose para Tafinlar[®] em pacientes pediátricos

Reduções do nível da dose	Dose inicial recomendada		
	75 mg por via oral duas vezes ao dia	100 mg por via oral duas vezes ao dia	150 mg por via oral duas vezes ao dia

Primeira redução da dose	50 mg por via oral duas vezes ao dia	75 mg por via oral duas vezes ao dia	100 mg por via oral duas vezes ao dia
Segunda redução da dose	-	50 mg por via oral duas vezes ao dia	75 mg por via oral duas vezes ao dia
Terceira redução da dose	-	-	50 mg por via oral duas vezes ao dia
Descontinuar permanentemente se não conseguir tolerar um máximo de três reduções de dose ou Tafinlar [®] 50 mg por via oral duas vezes ao dia.			

Duração do tratamento

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

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

Dose perdida

Se uma dose de **Tafinlar**[®] for perdida, ela não deve ser tomada a não ser que o tempo até a próxima dose programada seja maior que 6 horas.

Ajustes da dose

Monoterapia ou em combinação com dimetilsulfóxido de trametinibe

O gerenciamento dos eventos/reações adversas pode necessitar interrupções no tratamento, redução de dose ou descontinuação do tratamento.

Modificações de dose ou interrupções não são recomendadas para as reações adversas de carcinoma de células escamosas cutâneo (cuSCC) ou novo melanoma primário (ver “Advertências e Precauções”).

Para obter orientações sobre como lidar com a pirexia, consulte a seção abaixo.

O esquema de modificação da dose recomendada é fornecido na Tabela 15. Quando a reação adversa do indivíduo está sobre um manejo efetivo, o re-escalonamento da dose seguindo as mesmas etapas de dose como o de-escalonamento pode ser considerado. A dose de **Tafinlar**[®] não deve exceder 150 mg duas vezes ao dia.

Tabela 15 - Cronograma de modificação de dose para Tafinlar[®] (excluindo pirexia)

Grau (CTC-AE)*	Modificações de dose
Grau 1 ou Grau 2 (Tolerável)	Continuar o tratamento e monitorar como indicado clinicamente.
Grau 2 (Intolerável) ou Grau 3	Interrupção da terapia até a toxicidade ser grau 0-1 e reduzir em um nível de dose quando retomar a terapia.
Grau 4	Descontinuar permanentemente, ou interromper a terapia até grau 0-1 e reduzir em um nível de dose quando retomar a terapia.

* A intensidade do evento adverso clínico é graduada pelos Critérios de Terminologia Comum para Eventos Adversos (CTC-AE) v 4.0

Exceções em que as modificações da dose são necessárias para **Tafinlar**[®] (mesilato de dabrafenibe) somente:

- Pirexia
- Uveíte

Controle da pirexia: A terapia deve ser interrompida (**Tafinlar**[®] quando usado como monoterapia, e **Tafinlar**[®] e dimetilsulfóxido de trametinibe quando usados em combinação) se a temperatura do paciente for $\geq 38^{\circ}\text{C}$. Em caso de recorrência, a terapia também pode ser interrompida ao primeiro sintoma de pirexia. Iniciar o tratamento com antipiréticos como ibuprofeno ou paracetamol. Os pacientes devem ser avaliados quanto a sinais e sintomas de infecção (veja advertências e precauções).

Tafinlar[®], ou ambos (**Tafinlar**[®] e dimetilsulfóxido de trametinibe) quando usados em combinação, devem ser reiniciados se o paciente estiver sem sintomas por pelo menos 24 horas:

- no mesmo nível de dose;
- ou, reduzido por um nível de dose se a pirexia for recorrente e/ou tiver sido acompanhada de outros sintomas graves, incluindo desidratação, hipotensão ou insuficiência renal.

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

Controle de uveíte: modificações de dose não são necessárias, enquanto eficazes terapias locais puderem controlar a inflamação ocular. Se uveíte não responde à terapia ocular local, não utilizar **Tafinlar**[®] até a resolução da inflamação ocular e então reiniciar o uso de **Tafinlar**[®] reduzido em um nível de dose. Nenhuma modificação de dose do dimetilsulfóxido de trametinibe é necessária quando usado em combinação com **Tafinlar**[®].

Leia a bula do dimetilsulfóxido de trametinibe para orientações sobre modificações de dose nos casos de ocorrência das seguintes toxicidades: redução da FEVE/disfunção do ventrículo esquerdo, oclusão da veia retiniana (OVR) e descolamento do epitélio pigmentado da retina (DEPR) e pneumonite/doença pulmonar intersticial (DPI). Nos casos de ocorrência destas toxicidades, não são necessárias modificações de dose de dabrafenibe quando administrado em combinação com trametinibe.

Populações Especiais

Pacientes pediátricos (abaixo de 18 anos)

A eficácia e segurança de **Tafinlar**[®] em pacientes pediátricos menores de 6 anos de idade não foram estabelecidas. **Tafinlar**[®] não é recomendado para essa faixa etária.

Pacientes geriátricos (65 anos de idade ou acima)

Nenhum ajuste de dose é necessário para pacientes acima de 65 anos (ver Propriedades Farmacocinéticas, em “Características Farmacológicas”).

Insuficiência renal

Nenhum ajuste de dose é exigido para pacientes com comprometimento renal leve a moderado. Baseada na análise de farmacocinética da população, comprometimento renal leve a moderado não teve nenhum efeito significativo no *clearance* oral de **Tafinlar**[®] ou na concentração de seus metabólitos (ver Propriedades Farmacocinéticas, em “Características Farmacológicas”). Não existe nenhum dado clínico em indivíduos com comprometimento renal grave e a potencial necessidade de ajuste de dose não pode ser determinada. **Tafinlar**[®] deve ser usado com cautela em pacientes com insuficiência renal grave.

Insuficiência hepática

Nenhum ajuste de dose é exigido para pacientes com comprometimento hepático leve. Baseada na análise de farmacocinética da população, comprometimento hepático leve não teve nenhum efeito significativo no *clearance* oral de **Tafinlar**[®] ou na concentração de seus metabólitos (ver Propriedades Farmacocinéticas, em “Características Farmacológicas”). Não existe nenhum dado clínico em indivíduos com comprometimento hepático moderado à grave e a potencial necessidade de ajuste de dose não pode ser determinada. O metabolismo hepático e a secreção biliar são as rotas primárias de eliminação de **Tafinlar**[®] e seus metabólitos e pacientes com comprometimento hepático moderado à grave podem ter um aumento de exposição. **Tafinlar**[®] deve ser usado com cautela em pacientes com comprometimento hepático moderado à grave.

Modo de uso

Tafinlar[®] deve ser tomado pelo menos uma hora antes, ou duas horas após as refeições (ver “Características farmacológicas”), deixando um intervalo de aproximadamente 12 horas entre as doses. **Tafinlar**[®] deve ser tomado sempre no mesmo horário todos os dias.

Se um paciente vomitar após tomar **Tafinlar**[®], o paciente não deve retomar a dose e deve tomar a próxima dose programada.

Quando **Tafinlar**[®] e dimetilsulfóxido de trametinibe forem tomados em combinação, a dose diária única de dimetilsulfóxido de trametinibe deve ser tomada no mesmo horário todos os dias junto da dose matinal ou da dose noturna de **Tafinlar**[®].

As cápsulas de **Tafinlar**[®] devem ser engolidas inteiras com um copo de água. As cápsulas não devem ser mastigadas ou esmagadas.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do Perfil de Segurança

Melanoma irressecável ou metastático

Tafinlar® em monoterapia

Dados de segurança para **Tafinlar®** em monoterapia foram integrados de cinco estudos clínicos de monoterapia (BRF113683 (BREAK-3), BRF113929 (BREAK-MB), BRF113710 (BREAK-2), BRF113220 e BRF112680) e incluíram 578 pacientes com melanoma metastático ou irressecável com mutação de BRAF V600. Aproximadamente 30% dos pacientes receberam tratamento com **Tafinlar®** por mais de 6 meses. Na população integrada de segurança de **Tafinlar®**, as reações adversas mais comuns ($\geq 15\%$) foram hiperqueratose, dor de cabeça, febre, artralgia, fadiga, náuseas, papiloma cutâneo, alopecia, erupções cutâneas e vômitos.

Tafinlar® e dimetilsulfóxido de trametinibe como terapia combinada

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

Resumo dos eventos adversos relatados nos estudos clínicos em melanoma irressecável ou metastático:

Os eventos adversos relatados dos estudos clínicos em pacientes com melanoma irressecável ou metastático são listados pela classe de órgão do sistema MedDRA na Tabelas 16 e 17 de **Tafinlar®** como monoterapia e **Tafinlar®** em combinação com dimetilsulfóxido de trametinibe, respectivamente. Dentro de cada classe de órgão do sistema, os eventos adversos são classificados pela frequência, com os eventos adversos mais frequentes primeiro. Além disso, a categoria da frequência para cada evento adverso é baseada na seguinte convenção (CIOMS III): muito comum ($\geq 1/10$); comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); incomum ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$); raro ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$); muito raro ($< 1/10,000$).

Tabela 16 - Reações adversas de Tafinlar® em monoterapia

Reações adversas	Categoria de frequência Dados de segurança integrados N = 578
Infecções e infestações	
Nasofaringite	Comum
Neoplasias benignas, malignas (incluindo cistos e pólipos)	
Papiloma	Muito Comum
Acrocórdon (marcas na pele), carcinoma escamocelular cutâneo (SCC), incluindo SCC da pele, SCC in situ (doença de Bowen) e ceratoacantoma, queratose seborréica	Comum
Novo melanoma primário	Incomum
Distúrbios do sistema imunológico	
Hipersensibilidade	Incomum
Distúrbios da nutrição e do metabolismo	
Diminuição do apetite	Muito comum
Hipofosfatemia	Comum
Hiperglicemia	Comum
Distúrbios do sistema nervoso	
Dor de cabeça	Muito comum
Distúrbios dos olhos	
Uveíte	Incomum
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais	
Tosse	Muito comum
Distúrbios gastrointestinais	
Náusea, vômito e diarreia	Muito comum
Constipação	Comum

Pancreatite	Incomum
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo	
Efeitos de pele (<i>rash</i> cutâneo, hiperqueratose), alopecia, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar	Muito comum
Efeitos de pele (queratose actínica, lesão cutânea, pele seca, eritema, prurido)	Comum
Paniculite	Incomum
Fotosensibilidade ¹⁾	Comum
Distúrbios musculoesqueléticos e dos tecidos conectivos	
Artralgia, mialgia e dor nas extremidades	Muito comum
Distúrbios renais	
Insuficiência renal, insuficiência renal aguda	Incomum
Nefrite tubulointersticial	Incomum
Distúrbios gerais e condições do local de administração	
Astenia, calafrios, fadiga, pirexia	Muito comum
Doença semelhante à gripe	Comum
Prolongamento do intervalo QT	Incomum
1) Casos de fotosensibilidade foram também observados na experiência pós-comercialização. Todos os casos reportados em estudos clínicos (<i>BRF113683 (BREAK-3)</i> , <i>BRF113929 (BREAK-MB)</i> , <i>BRF113710 (BREAK-2)</i> , <i>BRF113220 e BRF112680</i>) foram Grau 1 e nenhuma modificação de dose foi necessária.	

Tabela 17 - Reações adversas de Tafenlar® em combinação com o dimetilsulfóxido de trametinibe do estudo de combinação de fase III randomizado duplo-cego MEK115306 (N=209), e dados de segurança integrados de dois estudos de combinação de fase III randomizados, MEK115306 (N=209) e MEK116513(N=350).

Reações adversas	Categoria de frequência	
	MEK115306 (COMBI-d) N = 209	MEK115306 + MEK116513 Dados integrados N = 559
Infecções e infestações		
Infecção do trato urinário	Muito comum	Comum
Nasofaringite	Muito comum	Muito comum
Celulite	Comum	Comum
Foliculite	Comum	Comum
Paroníquia	Comum	Comum
Erupção cutânea pustular	Comum	Comum
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo cistos e pólipos)		
Carcinoma escamocelular cutâneo (<i>Squamous cell carcinoma</i> , SCC), incluindo SCC da pele, SCC in situ (doença de Bowen) e ceratoacantoma	Comum	Comum
Papiloma, incluindo papiloma de pele	Comum	Comum
Ceratose seborreica	Comum	Comum
Acrocórdon (pólipos fibroepiteliais)	Comum	Incomum
Novo melanoma primário	Incomum	Incomum
Doenças sanguíneas e do sistema linfático		
Neutropenia	Muito comum	Comum
Anemia	Comum	Comum
Trombocitopenia	Comum	Comum
Leucopenia	Comum	Comum
Distúrbios do sistema imunológico		
Hipersensibilidade	Incomum	Incomum
Distúrbios metabólicos e nutricionais		
Diminuição do apetite	Muito comum	Muito comum
Desidratação	Comum	Comum
Hiperglicemia	Comum	Comum
Hiponatremia	Comum	Comum
Hipofosfatemia	Comum	Comum
Distúrbios do sistema nervoso		
Cefaleia	Muito comum	Muito comum
Tontura	Muito comum	Muito comum
Distúrbios oftalmológicos		
Visão turva	Comum	Comum
Comprometimento da visão	Comum	Comum
Coriorretinopatia	Incomum	Incomum
Uveíte	Incomum	Incomum
Deslocamento de retina	Incomum	Incomum
Edema periorbital	Incomum	Incomum
Distúrbios cardíacos		
Fração de ejeção reduzida	Comum	Comum
Bradicardia	Comum	Comum
Disfunção do ventrículo esquerdo	NR	Incomum
Insuficiência cardíaca	NR	Incomum

Distúrbios vasculares		
Hipertensão	Muito comum	Muito comum
Hemorragia A maioria dos eventos de sangramento foi leve. Houve relatos de eventos importantes, definidos como sangramento sintomático em uma área ou órgão essencial, e hemorragias intracranianas fatais.	Muito comum	Muito comum
Hipotensão	Comum	Comum
Linfedema	Incomum	Comum
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino		
Tosse	Muito comum	Muito comum
Dispneia	Comum	Comum
Pneumonite	Incomum	Incomum
Doença pulmonar intersticial	NR	Incomum
Distúrbios gastrintestinais		
Dor abdominal	Muito comum	Muito comum
Constipação	Muito comum	Muito comum
Diarreia	Muito comum	Muito comum
Náusea	Muito comum	Muito comum
Vômitos	Muito comum	Muito comum
Boca seca	Comum	Comum
Estomatite	Comum	Comum
Pancreatite	Incomum	Incomum
Perfuração gastrointestinal	Não reportado	Incomum
Colite	Incomum	Incomum
Distúrbios dos tecidos cutâneo e subcutâneo		
Pele seca	Muito comum	Muito comum
Prurido	Muito comum	Muito comum
Erupção cutânea	Muito comum	Muito comum
Dermatite acneiforme	Muito comum	Comum
Eritema	Comum	Comum
Ceratose actínica	Comum	Comum
Sudorese noturna	Comum	Comum
Hiperqueratose	Comum	Comum
Alopecia	Comum	Comum
Síndrome da eritrodisestesia palmoplantar	Comum	Comum
Lesão cutânea	Comum	Comum
Hiperidrose	Comum	Comum
Fissuras da pele	Comum	Comum
Paniculite	Comum	Comum
Fotossensibilidade ²⁾	Comum	Comum
Distúrbios músculo-esqueléticos e dos tecidos conjuntivos		
Artralgia	Muito comum	Muito comum
Mialgia	Muito comum	Muito comum
Dor nas extremidades	Muito comum	Muito comum
Espasmos musculares	Comum	Comum
Aumento de creatinofosfoquinase sérica	Comum	Comum
Rabdomiólise	NR	Incomum
Disfunções renais		
Insuficiência renal	Incomum	Comum
Nefrite	Incomum	Incomum
Insuficiência renal aguda	NR	Incomum

Distúrbios gerais e problemas no local de administração		
Fadiga	Muito comum	Muito comum
Edema periférico	Muito comum	Muito comum
Pirexia	Muito comum	Muito comum
Calafrios	Muito comum	Muito comum
Astenia	Muito comum	Muito comum
Inflamação da mucosa	Comum	Comum
Doença semelhante à influenza	Comum	Comum
Edema facial	Comum	Comum
Investigações		
Aumento da alanina aminotransferase	Muito comum	Muito comum
Aumento do aspartato aminotransferase	Muito comum	Muito comum
Aumento da fosfatase alcalina no sangue	Comum	Comum
Aumento da gama-glutamilttransferase	Comum	Comum
1) A maioria dos eventos sanguíneos foram leves. Os eventos maiores, definidos como sangramento sintomático em uma área ou órgão crítico, foram reportados como hemorragias intracraniana fatal. 2) Casos de fotossensibilidade também foram observados na experiência pós-comercialização. Todos os casos relatados nos estudos clínicos COMBI-d e COMBI-v foram de Grau 1 e nenhuma modificação da dose foi necessária.		

Pacientes com melanoma metastático com metástases cerebrais

O perfil de segurança observado no estudo BRF117277/DRB436B2204 (COMBI-MB) em pacientes com melanoma metastático com metástases cerebrais é consistente com o perfil de segurança de **Tafinlar**[®] em combinação com dimetilsulfóxido de trametinibe em melanoma metastático ou irressecável (veja resultados de eficácia).

Tratamento adjuvante de melanoma

Tafinlar[®] em combinação com dimetilsulfóxido de trametinibe

A segurança de **Tafinlar**[®] em combinação com dimetilsulfóxido de trametinibe foi avaliada em um estudo de fase III, randomizado, duplo-cego, de **Tafinlar**[®] em combinação com dimetilsulfóxido de trametinibe versus dois placebos no tratamento adjuvante de melanoma estágio III com mutação BRAF V600 positiva após ressecção cirúrgica (ver “Resultados de Eficácia”).

No braço de **Tafinlar**[®] 150 mg duas vezes ao dia e dimetilsulfóxido de trametinibe 2 mg uma vez ao dia, as reações adversas mais comuns (≥20%) foram pirexia, fadiga, náusea, dor de cabeça, erupção cutânea, calafrios, diarreia, vômitos, artralgia e mialgia.

A Tabela 18 lista as reações adversas no estudo BRF115532 (COMBI-AD) ocorrendo a uma incidência de ≥10% para todos os graus de reações adversas ou a uma incidência de ≥2% para reações adversas de Grau 3 e Grau 4 ou reações adversas clinicamente significativas no braço de **Tafinlar**[®] em combinação com dimetilsulfóxido de trametinibe.

As reações adversas estão listadas pela classe de órgão do sistema MedDRA. Dentro de cada classe de órgão do sistema, as reações adversas foram classificadas por frequência, com as reações mais frequentes primeiro. Além disso, a categoria correspondente à classificação para cada reação adversa é baseada na seguinte convenção (CIOMS III): muito comum (≥1/10); comum (≥1/100 to <1/10); incomum (≥1/1,000 to <1/100); raro (≥1/10,000 to <1/1,000); muito raro (<1/10,000).

Tabela 18 – Tratamento adjuvante de melanoma – Reações adversas para Tafenlar® em combinação com dimetilsulfóxido de trametinibe versus placebo

Reações adversas	Tafinlar® em combinação com dimetilsulfóxido de trametinibe N=435		Placebo N=432		Categoria de frequência (braço da combinação, todos os graus)
	Todos os graus %	Graus 3/4 %	Todos os graus %	Graus 3/4 %	
Infecções e infestações					
Nasofaringite ¹⁾	12	<1	12	NR	Muito comum
Distúrbios sanguíneos e do sistema linfático					
Neutropenia ²⁾	10	5	<1	NR	Muito comum
Distúrbios do metabolismo e nutricionais					
Diminuição do apetite	11	<1	6	NR	Muito comum
Distúrbios do sistema nervoso					
Dor de cabeça ³⁾	39	1	24	NR	Muito comum
Tontura ⁴⁾	11	<1	10	NR	Muito comum
Distúrbios oculares					
Uveíte	1	<1	<1	NR	Comum
Coriorretinopatia ⁵⁾	1	<1	<1	NR	Comum
Descolamento da retina ⁶⁾	1	<1	<1	NR	Comum
Distúrbios vasculares					
Hemorragia ⁷⁾	15	<1	4	<1	Muito comum
Hipertensão ⁸⁾	11	6	8	2	Muito comum
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais					
Tosse ⁹⁾	17	NR	8	NR	Muito comum
Distúrbios gastrointestinais					
Nausea	40	<1	20	NR	Muito comum
Diarreia	33	<1	15	<1	Muito comum
Vômitos	28	<1	10	NR	Muito comum
Dor abdominal ¹⁰⁾	16	<1	11	<1	Muito comum
Constipação	12	NR	6	NR	Muito comum
Distúrbios de pele e tecido subcutâneo					
Erupção cutânea ¹¹⁾	37	<1	16	<1	Muito comum
Pele seca ¹²⁾	14	NR	9	NR	Muito comum
Dermatite acneforme	12	<1	2	NR	Muito comum
Eritema ¹³⁾	12	NR	3	NR	Muito comum
Prurido ¹⁴⁾	11	<1	10	NR	Muito comum
Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar	6	<1	1	<1	Comum
Distúrbio do tecido musculoesquelético e conjuntivo					
Artralgia	28	<1	14	NR	Muito comum
Mialgia ¹⁵⁾	20	<1	14	NR	Muito comum
Dor nas extremidades	14	<1	9	NR	Muito comum
Espasmos musculares ¹⁶⁾	11	NR	4	NR	Muito comum
Rabdomiolise	<1	<1	NR	NR	Incomun

Reações adversas	Tafinlar® em combinação com dimetilsulfóxido de trametinibe N=435		Placebo N=432		Categoria de frequência (braço da combinação, todos os graus)
	Todos os graus %	Graus 3/4 %	Todos os graus %	Graus 3/4 %	
Distúrbio renal e urinário					
Insuficiência Renal	<1	NR	NR	NR	Incomun
Distúrbios gerais e condições no local de administração					
Pirexia ¹⁷⁾	63	5	11	<1	Muito comum
Fadiga ¹⁸⁾	59	5	37	<1	Muito comum
Calafrios	37	1	4	NR	Muito comum
Edema periférico ¹⁹⁾	16	<1	6	NR	Muito comum
Doença semelhante à gripe	15	<1	7	NR	Muito comum
Investigações					
Aumento da alanina aminotransferase ²⁰⁾	17	4	2	<1	Muito comum
Aumento da aspartato aminotransferase ²¹⁾	16	4	2	<1	Muito comum
Aumento da fosfatase alcalina	7	<1	<1	<1	Comum
Diminuição da fração de ejeção	5	NR	2	<1	Comum
¹⁾ Nasofaringite também inclui faringite ²⁾ Neutropenia também inclui neutropenia febril e casos de diminuição da contagem neutrofílica que atinge o critério de neutropenia. ³⁾ Dor de cabeça também inclui dor de cabeça tensional. ⁴⁾ Tontura também inclui vertigem. ⁵⁾ Corioretinopatia também inclui distúrbio corioretiniano. ⁶⁾ Descolamento de retina também inclui descolamento do epitélio pigmentar da retina macular e descolamento do epitélio pigmentar da retina. ⁷⁾ Hemorragia inclui extensa lista de centenas de termos de eventos que capturam eventos sanguíneos. ⁸⁾ Hipertensão inclui crise hipertensiva. ⁹⁾ Tosse também inclui tosse produtiva. ¹⁰⁾ Dor abdominal também inclui dor abdominal superior e dor abdominal inferior. ¹¹⁾ Erupção cutânea inclui também erupção cutânea maculo-papular, erupção cutânea macular, erupção cutânea generalizada, erupção cutânea eritematosa, erupção cutânea papular, erupção cutânea prurítica, erupção cutânea nodular, erupção cutânea vesicular e erupção cutânea postular. ¹²⁾ Pele seca inclui também xerose e xeroderma. ¹³⁾ Eritema inclui eritema generalizado. ¹⁴⁾ Prurido também inclui prurido generalizado e prurido genital. ¹⁵⁾ Mialgia também inclui dor musculoesquelética e dor no peito musculoesquelética. ¹⁶⁾ Espasmos musculares também inclui rigidez musculoesquelética. ¹⁷⁾ Pirexia também inclui hiperpirexia. ¹⁸⁾ Fadiga também inclui astenia e mal-estar. ¹⁹⁾ Edema periférico também inclui inchaço periférico. ²⁰⁾ Aumento de alanina aminotransferase inclui aumento de enzima hepática, aumento do teste de função do fígado, teste anormal da função hepática e hipertransaminasemia. ²¹⁾ Aumento da aspartatoaminotransferase inclui também aumento da enzima hepática, aumento do teste de função do fígado, teste da função do fígado anormal e hipertransaminasemia. NR: não relatado.					

Câncer de pulmão avançado de células não pequenas

Tafinlar® em monoterapia:

A segurança da monoterapia com **Tafinlar®** foi avaliada em um estudo de fase II, multicêntrico, multi-coorte, não randomizado e aberto de pacientes com CPCNP metastático de mutação BRAF V600E positiva (ver item “2. Resultados de eficácia”).

No braço de monoterapia de **Tafinlar®** 150 mg ao dia (N = 84), as reações adversas mais comuns ($\geq 20\%$) foram pirexia, astenia, fadiga, hiperqueratose, tosse, papiloma da pele, pele seca, síndrome da eritrodisestesia palmo-plantar, alopecia, náusea e dispneia.

Tafinlar® em combinação com dimetilsulfóxido de trametinibe:

A segurança de **Tafinlar®** em combinação com dimetilsulfóxido de trametinibe foi avaliada em um estudo de fase II, multicêntrico, multi-coorte, não randomizado e aberto, em pacientes com CPCNP metastático com mutação BRAF V600E positiva (ver item “2. Resultados de eficácia”).

No braço de **Tafinlar®** 150 mg por via oral, duas vezes ao dia e dimetilsulfóxido de trametinibe 2 mg por via oral uma vez por dia (Coortes B e C), os eventos adversos mais comuns ($\geq 20\%$) relatados para a terapia combinada com **Tafinlar®** e dimetilsulfóxido de trametinibe foram pirexia, náuseas, vômitos, edema periférico, diarreia, diminuição do apetite, astenia, pele seca, calafrios, tosse, fadiga, erupção cutânea e dispneia.

A Tabela 19 enumera as reações adversas do medicamento para **Tafinlar®** em combinação com dimetilsulfóxido de trametinibe ocorrendo em uma incidência de 10% para reações adversas a todos os níveis ou em uma incidência $\geq 2\%$ para reações ou eventos adversos de grau 3 e grau 4 que são clinicamente significativos em coorte B e C do estudo BR113928.

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

Tabela 19 - Reações adversas de Tafinlar® em combinação com o dimetilsulfóxido de trametinibe – CPCNP avançado

Reações adversas	Tafinlar® em combinação com dimetilsulfóxido de trametinibe N=93		
	Todos os graus %	Graus 3/4 %	Categoria Frequência
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo cistos e pólipos)			
Carcinoma cutâneo de células escamosas	3	2	Comum
Doenças sanguíneas e do sistema linfático			
Neutropenia ¹	15	8	Muito Comum
Leucopenia	6	2	Comum
Distúrbios metabólicos e nutricionais			
Hiponatremia	14	9	Muito comum
Desidratação	8	3	Comum
Distúrbios oftalmológicos			
Deslocamento de retina/epitélio de pigmento da retina	2	NR	Comum
Distúrbios do sistema nervoso			
Dor de cabeça	16	NR	Muito Comum
Tontura	14	NR	Muito Comum
Distúrbios Cardíacos			
Fração de ejeção reduzida	9	4	Comum
Distúrbios Vasculares			
Hemorragia ²	26	3	Muito Comum
Hipotensão	15	2	Muito Comum
Hipertensão	8	6	Comum
Embolismo pulmonar	4	2	Comum

Distúrbios Gastrointestinais			
Náusea	46	NR	Muito Comum
Vômitos	37	3	Muito Comum
Diarreia	33	2	Muito Comum
Diminuição do apetite	28	NR	Muito Comum
Constipação	16	NR	Muito Comum
Pancreatite aguda	1	NR	Comum
Distúrbios dos tecidos cutâneo e subcutâneo			
Eritema	10	NR	Muito Comum
Pele seca	32	1	Muito Comum
Erupção cutânea	31	3	Muito Comum
Prurido	15	2	Muito Comum
Hiperqueratose	13	1	Muito Comum
Distúrbios músculo-esqueléticos e dos tecidos conjuntivos			
Espasmos musculares	10	NR	Muito Comum
Artralgia	16	NR	Muito Comum
Mialgia	13	NR	Muito Comum
Disfunções renais e urinárias			
Insuficiência renal	3	1	Comum
Nefrite Túbulo-Intersticial	2	2	Comum
Distúrbios gerais e problemas no local de administração			
Pirexia	55	5	Muito Comum
Astenia ⁶	47	6	Muito Comum
Edema ⁷	35	NR	Muito Comum
Calafrios	24	1	Muito Comum
Investigações			
Aumento da fosfatase alcalina no sangue	12	NR	Muito Comum
Aumento da aspartato aminotransferase	11	2	Muito Comum
Aumento da alanina aminotransferase	10	4	Muito Comum
¹ Neutropenia inclui neutropenia e diminuição da contagem de neutrófilos. A contagem de neutrófilos diminui em decorrência da neutropenia. ² A hemorragia inclui casos de hemoptise, hematoma, epistaxe, púrpura, hematúria, hemorragia subaracnoide, hemorragia gástrica, hemorragia da bexiga urinária, contusão, hematoquezia, hemorragia no local da injeção, melena, hemorragia pulmonar e retroperitoneal. ³ A erupção cutânea inclui erupções cutâneas, erupções cutâneas generalizadas, erupções cutâneas, erupções cutâneas maculares, erupções maculopapulares e erupções cutâneas pustulares. ⁴ O prurido inclui prurido, prurido generalizado e prurido ocular. ⁵ A hiperqueratose inclui hiperqueratose, queratose actínica, queratose seborreica e queratose pilar. ⁶ Astenia também inclui fadiga e mal-estar. ⁷ O edema inclui edema generalizado e edema periférico. NR: Não relatado			

Câncer anaplásico de tireoide localmente avançado ou metastático

Tafinlar® em combinação com dimetilsulfóxido de trametinibe:

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

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

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

A Tabela 20 lista as reações adversas ao medicamento para **Tafinlar®** em combinação com dimetilsulfóxido de trametinibe ocorrendo com uma incidência de $\geq 10\%$ para as reações adversas de todos os graus ou com uma incidência de $\geq 2\%$ para reações adversas de grau 3 e 4 ou eventos que são clinicamente significativos no Estudo BRF117019.

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

Tabela 20 - Câncer anaplásico da tireoide - Reações adversas de Tafinlar® em combinação com dimetilsulfóxido de trametinibe na população ATS

Reações adversas	Tafinlar® em combinação com dimetilsulfóxido de trametinibe		
	Todos os graus n = 100 %	Grau 3/4 n = 100 %	Categoria de frequência
Distúrbios do sangue e do sistema linfático			
Neutropenia ¹⁾	15	6	Muito comum
Anemia	14	2	Muito comum
Leucopenia ²⁾	13	NR	Muito comum
Distúrbios do metabolismo e nutrição			
Hiperglicemia	12	3	Muito comum
Diminuição de apetite	11	NR	Muito comum
Hipofosfatemia	6	3	Comum
Hiponatremia	3	3	Comum
Distúrbios do sistema nervoso			
Dor de cabeça	20	2	Muito comum
Tontura ³⁾	13	NR	Muito comum
Distúrbios oculares			
Descolamento do epitélio pigmentar da retina	1	NR	Comum
Distúrbios vasculares			
Hemorragia ⁴⁾	16	NR	Muito comum
Hipertensão	4	2	Comum
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino			
Tosse ⁵⁾	21	NR	Muito comum
Distúrbios gastrointestinais			
Náusea	31	1	Muito comum
Vômitos	22	1	Muito comum
Diarréia	17	1	Muito comum
Constipação	15	NR	Muito comum
Boca seca	11	NR	Muito comum
Distúrbios do tecido cutâneo e subcutâneo			
Erupção cutânea ⁶⁾	31	4	Muito comum

Reações adversas	Tafinlar® em combinação com dimetilsulfóxido de trametinibe		
	Todos os graus n = 100 %	Grau3/4 n = 100 %	Categoria de frequência
Distúrbios musculoesqueléticos e dos tecidos conjuntivos			
Mialgia ⁷⁾	11	1	Muito comum
Artralgia	11	NR	Muito comum
Rabdomiólise	1	1	Comum
Distúrbios gerais e condições no local de administração			
Fadiga ⁸⁾	45	5	Muito comum
Pirexia	35	4	Muito comum
Arrepios	25	1	Muito comum
Oedema ⁹⁾	17	NR	Muito comum
Investigações			
Alanina aminotransferase aumentada	13	3	Muito comum
Aspartato aminotransferase aumentada	12	2	Muito comum
Fosfatase alcalina no sangue aumentada	11	3	Muito comum
Fração de ejeção diminuída	3	1	Comum
¹⁾ A neutropenia inclui neutropenia, diminuição da contagem de neutrófilos e neutropenia febril. A diminuição da contagem de neutrófilos é qualificada como um evento de neutropenia. ²⁾ Leucopenia inclui leucopenia, diminuição da contagem de leucócitos e linfopenia. ³⁾ A tontura inclui tontura, vertigem e vertigem posicional. ⁴⁾ A hemorragia inclui hematúria, púrpura, epistaxe, contusão ocular, sangramento gengival, hemoptise, melena, petéquias, tempo de protrombina prolongado, hemorragia retal, hemorragia retinal e hemorragia vaginal. ⁵⁾ Tosse inclui tosse e tosse produtiva. ⁶⁾ A erupção cutânea inclui erupção cutânea, erupção cutânea maculo-papular, erupção cutânea generalizada e erupção cutânea papular. ⁷⁾ Mialgia inclui mialgia e dor musculoesquelética. ⁸⁾ A fadiga inclui fadiga, astenia e mal-estar. ⁹⁾ Edema inclui edema e edema periférico. NR: não relatado			

Tumores irresssecáveis ou metastáticos

Tafinlar® em combinação com dimetilsulfóxido de trametinibe:

A segurança adicional de **Tafinlar®** em combinação com dimetilsulfóxido de trametinibe foi avaliada, como parte do Estudo BRF117019, um estudo aberto, não randomizado, multicêntrico, multi-coorte, em pacientes adultos com câncer com a mutação BRAF V600E. Um total de 206 pacientes foram inscritos no estudo, 36 dos quais foram inscritos na coorte CAT, 105 em coortes de tumores sólidos e 65 em coortes de malignidade hematológica (veja resultados de eficácia). Os pacientes receberam **Tafinlar®** 150 mg por via oral duas vezes ao dia e dimetilsulfóxido de trametinibe 2 mg por via oral uma vez ao dia até progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

Entre esses 206 pacientes, 103 (50%) foram expostos ao **Tafinlar®** por ≥ 1 ano e 101 (49%) foram expostos ao dimetilsulfóxido de trametinibe por ≥ 1 ano. A idade mediana foi de 60 anos (variação: 18 a 89); 56% eram do sexo masculino; 79% eram brancos; e 34% tinham status de desempenho ECOG inicial 0 e 60% tinham status de desempenho ECOG 1.

O perfil de reações adversas entre todos os pacientes no Estudo BRF117019 foi semelhante ao observado em outras indicações aprovadas.

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

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

Tabela 21 - RAMs a partir da experiência pós-comercialização e estudos clínicos agrupados entre as indicações

Reações adversas ao medicamento	Tafinlar® em combinação com dimetilsulfóxido de trametinibe® Categoria de frequência	Tafinlar® em monoterapia Categoria de frequência
Desordens do sistema imunológico		
Sarcoidose	Incomum	-
Linfocitose hemofagocítica	Desconhecido	-
Distúrbios do metabolismo e da nutrição		
Síndrome de lise tumoral	Desconhecido	-
Distúrbios do sistema nervoso		
Neuropatia periférica	Comum	Comum
Síndrome de Guillain-Barré	Incomum	-
Disfunções cardíacas		
Bloqueio atrioventricular ¹	Comum	-
Bloqueio de ramo ²	Incomum	-
Desordens vasculares		
Tromboembolismo venoso (TEV) ³	Comum	-
Distúrbios dos tecidos cutâneos e subcutâneos		
Dermatose neutrofílica febril aguda (síndrome de Sweet)	Desconhecido	-
Reação cutânea associada à tatuagem	Desconhecido	-
¹) Bloqueio atrioventricular inclui bloqueio atrioventricular, bloqueio atrioventricular de primeiro grau, bloqueio atrioventricular de segundo grau e bloqueio atrioventricular total. ²) Bloqueio de ramo inclui bloqueio de ramo direito e bloqueio de ramo esquerdo. ³) TEV inclui embolia pulmonar, trombose venosa profunda, embolia e trombose venosa.		

Populações especiais

Pacientes pediátricos

Tafinlar® em combinação com dimetilsulfóxido de trametinibe:

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

O perfil de segurança geral na população pediátrica foi semelhante ao perfil de segurança observado em adultos.

As RAMs mais frequentemente relatadas ($\geq 20\%$) foram pirexia, erupção cutânea, dor de cabeça, vômito, fadiga, pele seca, diarreia, hemorragia, náusea, dermatite acneiforme, dor abdominal, neutropenia, tosse e as transaminases aumentaram.

Uma RAM de aumento de peso foi identificada no agrupamento de segurança pediátrica com uma frequência de 16% (muito comum). Sessenta e um dos 171 pacientes (36%) tiveram um aumento da linha de base de ≥ 2 categorias de percentil de IMC para idade.

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

Tabela 22 - RAMs de Grau 3/4 mais frequentes ($\geq 2\%$) para Tafenlar® em combinação com dimetilsulfóxido de trametinibe em pacientes pediátricos

Reações adversas ao medicamento	Tafenlar® em combinação com dimetilsulfóxido de trametinibe N=171
	Grau 3/4 n (%)
Neutropenia ¹	25 (15)
Pirexia	19 (11)
Transaminases aumentadas ²	11 (6)
Aumento de peso	7 (4)
Dor de cabeça	5 (3)
Vômito	5 (3)
Hipotensão	4 (2)
Erupção cutânea ⁴	4 (2)
Fosfatase alcalina sanguínea aumentada	4 (2)

1. Neutropenia inclui neutropenia, contagem de neutrófilos diminuída e neutropenia febril.

2. O aumento das transaminases inclui aumento da aspartato aminotransferase, aumento da alanina aminotransferase, hipertransaminasemia e aumento das transaminases.

3. Erupção cutânea inclui erupção cutânea, erupção cutânea maculopapular, erupção cutânea pustulosa, erupção cutânea eritematosa, erupção cutânea papular e erupção cutânea macular.

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

10. SUPERDOSE

Sinais e Sintomas

Atualmente há uma experiência muito limitada sobre superdosagem de **Tafenlar®**. A dose máxima administrada de **Tafenlar®** durante os estudos clínicos foi de 600 mg (300 mg duas vezes ao dia).

Como dabrafenibe liga-se extensamente a proteínas plasmáticas, é provável que a hemodiálise seja ineficaz no tratamento de superdose com **Tafenlar®**.

Tratamento

Não existe nenhum antídoto específico para superdosagem com **Tafenlar®**. Os pacientes que desenvolveram reações adversas devem receber tratamento sintomático apropriado. No caso de suspeita de superdosagem, **Tafenlar®** deve ser suspenso e deve ser instituído tratamento de suporte. O manejo adicional deve ser como clinicamente indicado ou como recomendado pelo centro nacional de envenenamento, onde disponível.

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

DIZERES LEGAIS

Registro: 1.0068.1135

Importado e Registrado por:

Novartis Biociências S.A.
Av. Prof. Vicente Rao, 90
São Paulo - SP

CNPJ: 56.994.502/0001-30
Indústria Brasileira

Produzido por:

Siegfried Barbera S.L., Barberà del Vallès, Espanha ou Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC, Ljubljana, Eslovênia (vide cartucho).

® = Marca registrada de Novartis AG, Basileia, Suíça.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 27/08/2025



CDS 31.07.25
2025-PSB/GLC-1492-s
VPS25

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
12/06/2017	1169519/17-6	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	26/12/2016	2661652/16-1	MEDICAMENTO NOVO – Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (operação comercial)	11/06/2017 (início da vigência do registro)	- Dizeres Legais	VP1	50 MG CAP DURA CT FR PLAS OPC X 28 50 MG CAP DURA CT FR PLAS OPC X 120 75 MG CAP DURA CT FR PLAS OPC X 28
							- Dizeres Legais	VPS1	75 MG CAP DURA CT FR PLAS OPC X 120
30/06/2017	1333154/17-0	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/06/2017	1333154/17-0	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/06/2017	- Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP2	50 MG CAP DURA CT FR PLAS OPC X 28 50 MG CAP DURA CT FR PLAS OPC X 120
							- Reações Adversas	VPS2	75 MG CAP DURA CT FR PLAS OPC X 28 75 MG CAP DURA CT FR PLAS OPC X 120
04/09/2017	1876328/17-6	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	04/09/2017	1876328/17-6	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	04/09/2017	- O que devo saber antes de usar este medicamento?	VP3	50 MG CAP DURA CT FR PLAS OPC X 28 50 MG CAP DURA CT FR PLAS OPC X 120
							- Características farmacológicas - Interações medicamentosas	VPS3	75 MG CAP DURA CT FR PLAS OPC X 28 75 MG CAP DURA CT FR PLAS OPC X 120

18/06/2018	0486029/18-2	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	31/01/2018	0080158/18- 5	NOVO – Inclusão de Nova Indicação Terapêutica	28/05/2018	- Para que este medicamento é indicado? - Como devo usar este medicamento? - Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP4	50 MG CAP DURA CT FR PLAS OPC X 28 50 MG CAP DURA CT FR PLAS OPC X 120 75 MG CAP DURA CT FR PLAS OPC X 28 75 MG CAP DURA CT FR PLAS OPC X 120
							- Indicações - Resultados de Eficácia - Características Farmacológicas - Advertências e Precauções - Interações Medicamentosas - Posologia e Modo de Usar - Reações Adversas	VPS4	
16/07/2018	0567996/18-6	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	31/08/2017	1859920/17-6	NOVO – Inclusão de Nova Indicação Terapêutica	02/07/2018	- Para que este medicamento é indicado? - O que devo saber antes de usar este medicamento? - Como devo usar este medicamento? - Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP5	50 MG CAP DURA CT FR PLAS OPC X 28 50 MG CAP DURA CT FR PLAS OPC X 120 75 MG CAP DURA CT FR PLAS OPC X 28 75 MG CAP DURA CT FR PLAS OPC X 120
							- Indicações - Resultados de Eficácia - Características Farmacológicas - Advertências e Precauções - Posologia e Modo de Usar - Reações Adversas - Superdose	VPS5	

11/12/2018	1168699/18-5	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	11/12/2018	1168699/18-5	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	11/12/2018	- O que devo saber antes de usar este medicamento? - Como devo usar este medicamento? - Quais os males que este medicamento pode me causar? - O que fazer se alguém usar uma quantidade maior do que a indicada deste medicamento?	VP6	50 MG CAP DURA CT FR PLAS OPC X 28 50 MG CAP DURA CT FR PLAS OPC X 120 75 MG CAP DURA CT FR PLAS OPC X 28 75 MG CAP DURA CT FR PLAS OPC X 120
							- Advertências e Precauções - Reações Adversas	VPS6	
05/09/2019	2115863/19-1	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/09/2019	2115863/19-1	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/09/2019	- Apresentações - O que devo saber antes de usar este medicamento? - Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP7	50 MG CAP DURA CT FR PLAS OPC X 120 75 MG CAP DURA CT FR PLAS OPC X 120
							- Apresentações - Advertências e Precauções - Reações Adversas	VPS7	
30/06/2020	2098178203	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/06/2020	2098178203	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/06/2020	- NA	VP7	50 MG CAP DURA CT FR PLAS OPC X 120 75 MG CAP DURA CT FR PLAS OPC X 120
							- Resultados de Eficácia - Reações Adversas	VPS8	
09/10/2020	3493543206	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/10/2020	3493543206	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/10/2020	- Quais os males que este medicamento pode me causar? - Dizeres Legais	VP8	50 MG CAP DURA CT FR PLAS OPC X 120 75 MG CAP DURA CT FR PLAS OPC X 120
							- Reações Adversas - Dizeres Legais	VPS9	

20/04/2021	1511854211	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	20/04/2021	1511854211	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	20/04/2021	- NA	VP8	50 MG CAP DURA CT FR PLAS OPC X 120 75 MG CAP DURA CT FR PLAS OPC X 120
							- Características Farmacológicas - Reações Adversas	VPS10	
02/07/2021	2570891/21-5	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	04/12/2021	4321760/20-5	11121 - RDC 73/2016 - NOVO – Inclusão de nova indicação terapêutica	10/06/2021	- Composição - Para que este medicamento é indicado? - Como este medicamento funciona? - O que devo saber antes de usar este medicamento?	VP9	50 MG CAP DURA CT FR PLAS OPC X 120 75 MG CAP DURA CT FR PLAS OPC X 120
							- Composição - Indicações - Resultados de Eficácia - Características Farmacológicas - Advertências e Precauções - Posologia e Modo de Usar - Reações Adversas	VPS11	
28/07/2021	2945543214	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	18/12/2020	4521178/20-7	11023 - RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão de local de fabricação de medicamento de liberação convencional	28/06/2021	- Dizeres Legais	VP10	50 MG CAP DURA CT FR PLAS OPC X 120 75 MG CAP DURA CT FR PLAS OPC X 120
				4521201/20-5	11017 - RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão de local de embalagem primária do medicamento		- Dizeres Legais	VPS12	
				4521207/20-4	11011 - RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão de local de embalagem				

					secundária do medicamento				
30/09/2021	3860626213	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	31/08/2021	3428607/21-1	11005 - RDC 73/2016 - NOVO - Alteração de razão social do local de fabricação do medicamento	31/08/2021	- Apresentações - Composição - Quando não devo usar este medicamento? - O que devo saber antes de usar este medicamento? - Como devo usar este medicamento? - Dizeres legais	VP11	50 MG CAP DURA CT FR PLAS OPC X 120 75 MG CAP DURA CT FR PLAS OPC X 120
							- Apresentações - Contraindicações - Advertências e precauções - Posologia e modo de usar - Dizeres legais	VPS13	
21/10/2021	4159248217	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	21/10/2021	4159248217	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	21/10/2021	- NA	VP11	50 MG CAP DURA CT FR PLAS OPC X 120 75 MG CAP DURA CT FR PLAS OPC X 120
							- NA	VPS13	
09/02/2022	0489197221	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	09/02/2022	0489197221	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	09/02/2022	- NA	VP11	50 MG CAP DURA CT FR PLAS OPC X 120 75 MG CAP DURA CT FR PLAS OPC X 120
							- Resultados de Eficácia	VPS14	

30/11/2022	4995600221	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	30/11/2022	4995600221	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	30/11/2022	- O que devo saber antes de usar este medicamento? - Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP12	50 MG CAP DURA CT FR PLAS OPC X 120 75 MG CAP DURA CT FR PLAS OPC X 120
							- Advertências e precauções - Reações adversas	VPS15	
09/08/2023	0834335/23-9	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	09/08/2023	0834335/23-9	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	09/08/2023	- Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP13	50 MG CAP DURA CT FR PLAS OPC X 120 75 MG CAP DURA CT FR PLAS OPC X 120
							- Reações adversas	VPS16	
04/10/2023	1058536231	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	07/11/2022	4908120/22-9	RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão de nova indicação terapêutica	04/09/2023	- Para que este medicamento é indicado? - Como este medicamento funciona? - O que devo saber antes de usar este medicamento? - Como devo usar este medicamento? - Quais os males que este medicamento pode me causar - Dizeres legais	VP14	50 MG CAP DURA CT FR PLAS OPC X 120 75 MG CAP DURA CT FR PLAS OPC X 120
			04/09/2023	0939249/23-1	RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão de local de fabricação de medicamento de liberação convencional	01/09/2023	- Indicações - Resultados de eficácia - Características farmacológicas - Advertências e precauções - Interações medicamentosas - Posologia e modo de usar - Reações adversas - Dizeres legais	VPS17	
05/12/2023	1379563232	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de	05/12/2023	1379563232	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de	05/12/2023	- O que devo saber antes de usar este medicamento? - Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP15	50 MG CAP DURA CT FR PLAS OPC X 120 75 MG CAP DURA CT FR PLAS

		Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12			Bula – publicação no Bulário RDC 60/12		- Advertências e precauções - Reações adversas	VPS18	OPC X 120
19/04/2024	0506310248	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	19/04/2024	0506310248	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	19/04/2024	- Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP16	50 MG CAP DURA CT FR PLAS OPC X 120
							- Reações adversas	VPS19	75 MG CAP DURA CT FR PLAS OPC X 120
15/05/2024	0647561247	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	15/05/2024	0647561247	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	15/05/2024	- Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP17	50 MG CAP DURA CT FR PLAS OPC X 120
							- Reações adversas	VPS20	75 MG CAP DURA CT FR PLAS OPC X 120
19/06/2024	0836653246	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	19/06/2024	0836653246	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	19/06/2024	- NA	VP17	50 MG CAP DURA CT FR PLAS OPC X 120
							- Resultados de eficácia	VPS21	75 MG CAP DURA CT FR PLAS OPC X 120
01/10/2024	1350378/24-1	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto	01/10/2024	1350378/24-1	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no	01/10/2024	- Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP18	50 MG CAP DURA CT FR PLAS OPC X 120 75 MG CAP DURA CT FR PLAS OPC X 120

		de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12			Bulário RDC 60/12		- Advertências e precauções - Reações adversas	VPS22	
10/04/2025	0492556253	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	10/04/2025	0492556253	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	10/04/2025	- O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? - DIZERES LEGAIS	VP19	50 MG CAP DURA CT FR PLAS OPC X 120 75 MG CAP DURA CT FR PLAS OPC X 120
							- ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - DIZERES LEGAIS	VPS23	
09/05/2025	0632754257	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	09/05/2025	0632754257	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	09/05/2025	- DIZERES LEGAIS	VP20	50 MG CAP DURA CT FR PLAS OPC X 120 75 MG CAP DURA CT FR PLAS OPC X 120
							- DIZERES LEGAIS	VPS24	
27/08/2025	1149454/25-3	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	27/08/2025	1149454/25-3	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	27/08/2025	- QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? - O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? - QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VP21	50 MG CAP DURA CT FR PLAS OPC X 120 75 MG CAP DURA CT FR PLAS OPC X 120

							- CONTRAINDICAÇÕES - ADVERTÊNCIAS - PRECAUÇÕES - REAÇÕES ADVERSAS	VPS25	
29/09/2025	Gerado no momento do peticionamento	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	29/09/2025	Gerado no momento do peticionamento	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	29/09/2025	Submissão de ajuste	VP21 VPS25	50 MG CAP DURA CT FR PLAS OPC X 120 75 MG CAP DURA CT FR PLAS OPC X 120