

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

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

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Mekinist 0,5 mg comprimidos revestidos por película

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

Mekinist 2 mg comprimidos revestidos por película

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

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.

Mekinist 0,5 mg comprimidos revestidos por película

Comprimidos revestidos por película, amarelos, ovais modificados, biconvexos, com aproximadamente 4,8 x 8,9 mm, com ‘GS’ gravado numa das faces e ‘TFC’ na face oposta.

Mekinist 2 mg comprimidos revestidos por película

Comprimidos revestidos por película, cor-de-rosa, redondos, biconvexos, com aproximadamente 7,5 mm, com ‘GS’ gravado numa das faces e ‘HMJ’ na face oposta.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

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

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

4.2 Posologia e modo de administração

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

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

Posologia

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

Omissão de doses

Se uma dose de trametinib for omitida, apenas tomar a dose se faltarem mais de 12 horas até à próxima dose prevista.

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

Duração do tratamento

Recomenda-se que os doentes continuem o tratamento com trametinib até que os doentes já não retirem benefício ou até ao desenvolvimento de toxicidade inaceitável.

Ajuste posológico

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

Não estão recomendadas alterações de dose para reações adversas de carcinoma de células escamosas (CCE) ou melanoma primário *de novo* (ver RCM de dabrafenib para mais detalhes).

Tabela 1 Reduções do nível posológico recomendadas

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

Tabela 2 Esquema de modificação da dose com base nos Graus de acontecimentos adversos (AA)

Grau (CTC-AE)*	Modificações de dose de trametinib recomendadas Utilizado em monoterapia ou em associação com dabrafenib
Grau 1 ou Grau 2 (Tolerável)	Continuar o tratamento e monitorizar como clinicamente indicado.
Grau 2 (Intolerável) ou Grau 3	Interromper o tratamento até toxicidade de Grau 0 a 1 e reduzir um nível posológico quando retomar a terapêutica.
Grau 4	Descontinuar permanentemente, ou interromper o tratamento até Grau 0-1 e reduzir um nível posológico quando retomar a terapêutica.
* A intensidade dos acontecimentos adversos clínicos é classificada pelos Critérios de Terminologia Comum para Acontecimentos Adversos (CTC-AE) v4.0	

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

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

Exceções às modificações posológicas (onde apenas umas das terapêuticas reduz a dose) para reações adversas selecionadas

Pirexia

Quando trametinib é utilizado em associação com dabrafenib e a temperatura do doente for $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ consultar o RCM de dabrafenib (secção 4.2) para alterações da dose de dabrafenib. Não é necessária alteração da dose de trametinib quando tomado em associação com dabrafenib.

Uveíte

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

Neoplasias não cutâneas com mutação RAS

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

Prolongamento do QT

Se durante o tratamento o QTc exceder 500 msec, consultar o RCM de dabrafenib (secção 4.2) para alterações da dose de dabrafenib. Não são necessárias alterações da dose de trametinib quando tomado em associação com dabrafenib.

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

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

Com disfunção cardíaca ventricular esquerda de Grau 3 ou 4 ou se a LVEF não recuperar, o trametinib deve ser permanentemente descontinuado (ver secção 4.4).

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

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

Tabela 3 Modificações da dose recomendadas para trametinib para DEPR

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

Doença pulmonar intersticial (DPI)/Pneumonite

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

Compromisso renal

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

Compromisso hepático

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

Doentes de raça não-caucasiana

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

Idosos

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

População pediátrica

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

Modo de administração

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

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

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

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

4.3 Contraindicações

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

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

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

Testes de BRAF V600

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

Trametinib em monoterapia comparada com inibidores do BRAF

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

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

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

Trametinib em associação com dabrafenib em doentes com metástases cerebrais

A segurança e a eficácia da associação de trametinib e dabrafenib não foram avaliadas em doentes com melanoma positivo para a mutação BRAF V600 que tenha metastizado para o cérebro.

Novas neoplasias

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

Carcinoma cutâneo de células escamosas (CCCE)

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

Melanoma primário de novo

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

Neoplasias não cutâneas

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

Hemorragias

Observaram-se casos de hemorragia, incluindo casos de hemorragia graves e hemorragias fatais, em doentes a tomar trametinib em monoterapia e em associação com dabrafenib (ver secção 4.8). A maioria dos casos de hemorragia foi ligeira. Ocorreram hemorragias intracranianas fatais com trametinib em associação com dabrafenib em 1 % (3/209) dos doentes no estudo MEK115306 e em <1 % (3/350) dos doentes no estudo MEK116513. Nestes estudos clínicos, a mediana de tempo até início da primeira ocorrência de acontecimentos hemorrágicos foi de 94 dias em ambos os estudos da associação de trametinib e dabrafenib. O potencial destes acontecimentos em doentes com metástases cerebrais instáveis e/ou sintomáticas ou plaquetas baixas (<75.000) não está estabelecido dado que doentes com estas condições foram excluídos dos ensaios clínicos. O risco de hemorragia pode estar aumentado com a utilização concomitante de terapêutica anticoagulante ou antiplaquetária. Se ocorrer hemorragia, os doentes devem ser tratados conforme clinicamente indicado.

Redução da LVEF/Disfunção ventricular esquerda

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

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

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

Pirexia

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

Quando trametinib é utilizado em associação com dabrafenib e a temperatura do doente for $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ consultar o RCM de dabrafenib (secção 4.2) para alterações da dose para dabrafenib. Não é necessária alteração da dose de trametinib quando tomada em associação com dabrafenib.

Hipertensão

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

Doença pulmonar intersticial (DPI)/Pneumonite

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

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

Insuficiência visual

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

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

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

Erupção cutânea

Foi observada erupção cutânea em cerca de 60 % dos doentes nos estudos de trametinib em monoterapia e em cerca de 25 % de doentes nos estudos com a associação de trametinib e dabrafenib MEK115306 e MEK116513 (ver secção 4.8). A maioria destes casos foram de Grau 1 ou 2 e não necessitaram de quaisquer interrupções da dose ou reduções da dose.

Rabdomiólise

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

Insuficiência renal

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

Pancreatite

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

Prolongamento de QT

Se durante o tratamento o QTc exceder 500 msec, consultar a secção 4.4 do RCM de dabrafenib.

Acontecimentos hepáticos

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

Compromisso hepático

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

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

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

Doenças gastrointestinais

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

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Efeitos de outros medicamentos no trametinib

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

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

Efeitos de trametinib noutros medicamentos

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

Associação com dabrafenib

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

Efeito dos alimentos no trametinib

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

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar / Contraceção em mulheres

As doentes do sexo feminino com potencial para engravidar devem ser aconselhadas a utilizar contraceção altamente eficaz durante o tratamento com trametinib e até 4 semanas após o tratamento.

Atualmente não se sabe se os contraceptivos hormonais são afetados pelo trametinib. Para prevenir uma gravidez, as doentes a utilizarem contraceção hormonal são aconselhadas a utilizar um método adicional ou alternativo durante o tratamento e durante 4 meses após a descontinuação de trametinib.

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

Gravidez

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

Amamentação

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

Fertilidade

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

Homens a tomar trametinib em associação com dabrafenib

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

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

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

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A segurança de trametinib em monoterapia foi avaliada na população de segurança integrada de 329 doentes com melanoma metastático tratada com 2 mg de trametinib uma vez por dia. Destes doentes, 211 doentes foram tratados com trametinib para o melanoma mutante BRAF V600 num estudo de fase III, aberto, aleatorizado (ver secção 5.1). As reações adversas mais frequentes ($\geq 20\%$) para trametinib incluem erupção cutânea, diarreia, fadiga, edema periférico, náuseas e dermatite acneiforme.

A segurança de trametinib em associação com dabrafenib foi avaliada em 2 estudos de Fase III, MEK115306 e MEK116513, em que foi realizada uma análise de segurança de trametinib em associação com dabrafenib em 209 e 350 doentes respetivamente, com melanoma metastático ou irrecetável positivo para a mutação BRAF V600 a receber a terapêutica de associação de trametinib (2 mg uma vez por dia) e dabrafenib (150 mg duas vezes por dia) (ver secção 5.1 terapêutica de associação). As reações adversas mais frequentes ($\geq 20\%$) da terapêutica de associação de trametinib e dabrafenib incluem pirexia, fadiga, náuseas, dor de cabeça, calafrios, diarreia, erupção cutânea, artralgia, hipertensão, vômitos e tosse.

Resumo em tabela das reações adversas

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

A seguinte convenção tem sido utilizada na classificação da frequência:

Muito frequentes $\geq 1/10$

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

Pouco frequentes $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$

Raros $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$

Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)

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

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

Trametinib em monoterapia

Tabela 4 Reações adversas que ocorreram em doentes tratados com trametinib na população de segurança integrada (n=329)

Classe de Sistemas de Órgãos	Frequência (todos os Graus)	Reações adversas
Doenças do sangue e do sistema linfático	Frequentes	Anemia
Doenças do sistema imunitário	Frequentes	Hipersensibilidade ^a
Doenças do metabolismo e da nutrição	Frequentes	Desidratação
Afecções oculares	Frequentes	Visão turva
		Edema periorbitário
		Insuficiência visual
	Pouco frequentes	Coriorretinopatia
		Edema papilar
		Descolamento da retina
Oclusão de veia da retina		
Doenças cardíacas	Frequentes	Disfunção ventricular esquerda
		Fração de ejeção diminuída
		Bradicardia
	Pouco frequentes	Insuficiência cardíaca
Vasculopatias	Muito frequentes	Hipertensão
		Hemorragia ^b
	Frequentes	Linfedema
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Muito frequentes	Tosse
		Dispneia
	Frequentes	Pneumonite
	Pouco frequentes	Doença pulmonar intersticial
Doenças gastrointestinais	Muito frequentes	Diarreia
		Náuseas
		Vômitos
		Obstipação
		Dor abdominal
		Boca seca
	Frequentes	Estomatite
	Pouco frequentes	Perfuração gastrointestinal
	Colite	
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Muito frequentes	Erupção cutânea
		Dermatite acneiforme
		Pele seca
		Prurido
		Alopécia
	Frequentes	Eritema
		Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar
		Fissuras cutâneas
		Pele fissurada
Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Pouco frequentes	Rabdomiólise

Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequentes	Fadiga
		Edema periférico
		Pirexia
	Frequentes	Edema facial
		Inflamação da mucosa
Astenia		
Infecções e infestações	Frequentes	Foliculite
		Paroníquia
		Celulite
		Erupção pustulosa
Exames complementares de diagnóstico	Muito frequentes	Aumento da aspartato aminotransferase
	Frequentes	Alanina aminotransferase aumentada
		Aumento da fosfatase alcalina sanguínea
		Creatinina fosfoquinase sérica aumentada
		Frequência cardíaca diminuída
<p>^a Pode apresentar-se com sintomas como febre, erupção cutânea, aumento das transaminases hepáticas e perturbações visuais</p> <p>^b Os acontecimentos incluem mas não se limitam a: epistaxe, hematoquezia, hemorragia gengival, hematúria, hemorragia rectal, hemorroidal, gástrica, vaginal, conjuntival, intracraniana e pós-procedimento.</p>		

Terapêutica de associação de trametinib e dabrafenib

Tabela 5 Reações adversas que ocorreram nos dois estudos aleatorizados de Fase III com a associação MEK115306 (n=209) e MEK116513^a (n=350)

Classe de Sistemas de Órgãos	Frequência (todos os Graus)	Reações adversas
Infecções e infestações	Muito frequentes	Infeção do trato urinário
		Nasofaringite
	Frequentes	Celulite
		Foliculite
		Paroníquia
Neoplasias benignas malignas e não especificadas (incl.quistos e polipos)	Frequentes	Carcinoma cutâneo de células escamosas ^b
		Papiloma ^c
		Queratose seborreica
		Acrocordon (pólipo fibroepitelial)
Pouco frequentes	Melanoma primário <i>de novo</i>	
Doenças do sangue e do sistema linfático	Muito frequentes	Neutropenia
	Frequentes	Anemia
		Trombocitopenia
		Leucopenia
Doenças do sistema imunitário	Pouco frequentes	Hipersensibilidade aos medicamentos
Doenças do metabolismo e da nutrição	Muito frequentes	Diminuição do apetite
	Frequentes	Desidratação
		Hiponatremia
		Hipofosfatemia
		Hiperglicemia
Doenças do sistema nervoso	Muito frequentes	Cefaleia
		Tonturas

Afeções oculares	Frequentes	Visão turva
		Insuficiência visual
	Pouco frequentes	Corioretinopatia
		Uveíte
		Descolamento da retina
Cardiopatias	Frequentes	Fração de ejeção diminuída
	Desconhecido	Bradicardia
Vasculopatias	Muito frequentes	Hipertensão
		Hemorragia ^d
	Frequentes	Hipotensão
	Pouco frequentes	Linfedema ^a
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Muito frequentes	Tosse
	Frequentes	Dispneia
	Pouco frequentes	Pneumonite
Doenças gastrointestinais	Muito frequentes	Dor abdominal
		Obstipação
		Diarreia
		Náuseas
	Frequentes	Vômitos
		Boca seca
	Pouco frequentes	Estomatite
Pancreatite		
Perfuração gastrointestinal		
Afeções hepatobiliares	Muito frequentes	Colite
		Alanina aminotransferase aumentada
	Frequentes	Aspartato aminotransferase aumentada
		Fosfatase alcalina sanguínea aumentada
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Muito frequentes	Gama-glutamyltransferase aumentada
		Pele seca
		Prurido
		Erupção cutânea
	Frequentes	Dermatite acneiforme
		Eritema
		Queratose actínica
		Suores noturnos
		Hiperqueratose
		Alopecia
		Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar
		Lesão da pele
		Hiperhidrose
		Paniculite
Pele fissurada		
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Muito frequentes	Artralgia
		Mialgia
		Dor na extremidade
	Frequentes	Espasmos musculares ^a
		Creatina fosfoquinase sérica aumentada

Doenças renais e urinárias	Pouco frequentes	Insuficiência renal ^a
		Nefrite
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequentes	Fadiga
		Arrepios
		Astenia
		Edema periférico
		Pirexia
	Frequentes	Inflamação da mucosa
		Estado gripal
		Edema facial
Exames complementares de diagnóstico	Frequentes	Frequência cardíaca diminuída
<p>^a O perfil de segurança de MEK116513 é geralmente semelhante ao de MEK115306 com as seguintes exceções: 1) As seguintes reações adversas têm uma frequência mais alta comparativamente a MEK115306: espasmos musculares (muito frequentes); insuficiência renal e linfedema (frequentes); insuficiência renal aguda (pouco frequentes); 2) as seguintes reações adversas ocorreram no MEK116513 mas não no MEK115306: insuficiência cardíaca, disfunção ventricular esquerda, doença pulmonar intersticial, rabdomiólise (pouco frequentes).</p> <p>^b CCCE: CCE da pele, SCC <i>in situ</i> (Doença de Bowen) e queratoacantoma</p> <p>^c Papiloma, papiloma da pele</p> <p>^d Hemorragias de várias origens, incluindo hemorragia intracraniana e hemorragia fatal</p>		

Notificação de suspeitas de reações adversas

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

Descrição de reações adversas selecionadas

Novas neoplasias

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

Hemorragia

Ocorreram acontecimentos hemorrágicos, incluindo casos hemorrágicos graves e hemorragias fatais em doentes a tomar trametinib em monoterapia e em associação com dabrafenib. A maioria dos casos de hemorragia foi ligeira. Ocorreram hemorragias intracranianas fatais com trametinib em associação com dabrafenib em 1 % (3/209) dos doentes no estudo MEK115306 e em <1 % (3/350) dos doentes no estudo MEK116513. O risco de hemorragia pode estar aumentado com a utilização concomitante de terapêutica antiplaquetária e anticoagulante. Se ocorrer hemorragia, tratar conforme clinicamente indicado (ver secção 4.4).

Diminuição da LVEF/Disfunção ventricular esquerda

Tem sido notificado que o trametinib diminui a LVEF quando utilizado em monoterapia ou em associação com dabrafenib. Em ensaios clínicos, a mediana de tempo até à primeira ocorrência de disfunção ventricular esquerda, insuficiência cardíaca e diminuição da LVEF foi entre 2 a 5 meses. Em 2 estudos de fase III foi notificada diminuição da LVEF em 6 a 8 % dos doentes tratados com trametinib em associação com dabrafenib, sendo a maioria dos casos assintomáticos e reversíveis. Doentes com LVEF mais baixa do que o limite inferior do normal institucional não foram incluídos nos ensaios clínicos com trametinib. O trametinib deve ser utilizado com precaução em doentes com condições que podem comprometer a função ventricular esquerda (ver secções 4.2 e 4.4).

Pirexia

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

Acontecimentos hepáticos

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

Hipertensão

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

Doença pulmonar intersticial (DPI)/Pneumonite

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

Insuficiência visual

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

Erupção cutânea

Foi observada erupção cutânea em cerca de 60 % dos doentes quando receberam a monoterapia e em cerca de 25 % dos doentes com associação trametinib e dabrafenib nos estudos MEK115306 e MEK116513. A maioria destes casos foram de Grau 1 ou 2 e não requereram quaisquer interrupções da dose ou reduções da dose (ver secções 4.2 e 4.4).

Rabdomiólise

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

Pancreatite

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

Insuficiência renal

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

Populações especiais

População idosa

No estudo de Fase III com trametinib em doentes com melanoma metastático ou irressecável (n = 211), 49 doentes (23 %) tinham ≥ 65 anos de idade, e 9 doentes (4 %) tinham ≥ 75 anos de idade. A proporção de indivíduos que experimentou acontecimentos adversos (AE) e acontecimentos adversos graves (SAE) foram semelhantes em indivíduos com <65 anos e naqueles com ≥ 65 anos. É mais provável que os doentes com ≥ 65 anos tenham AE que levem à descontinuação permanente do medicamento, redução da dose e interrupção da dose do que aqueles com <65 anos.

Nos estudos de Fase III MEK115306 (n=209) e MEK116513 (n=350) com trametinib em associação com dabrafenib em doentes com melanoma metastático ou irressecável, 56 doentes (27 %) e 77 doentes (22 %) respetivamente tinha ≥ 65 anos de idade; 11 doentes (5 %) e 21 doentes (6 %) respetivamente tinham ≥ 75 anos de idade. A proporção de doentes que tiveram acontecimentos adversos foi semelhante aos com idade <65 anos e nos com idade ≥ 65 anos em ambos os estudos. Os doentes com ≥ 65 anos tiveram com mais probabilidade SAE e AE que levassem à descontinuação permanente do medicamento, redução da dose e interrupção da dose do que os doentes com <65 anos.

Compromisso renal

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

Compromisso hepático

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

4.9 Sobredosagem

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

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Agentes antineoplásicos, inibidores da proteína quinase; Código ATC: L01XE25

Mecanismo de ação

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

Associação com dabrafenib

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

Determinação do estado da mutação BRAF

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

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

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

Efeitos farmacodinâmicos

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

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

Eficácia e segurança clínicas

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

Trametinib em associação com dabrafenib

Treatmento de doentes naïve

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

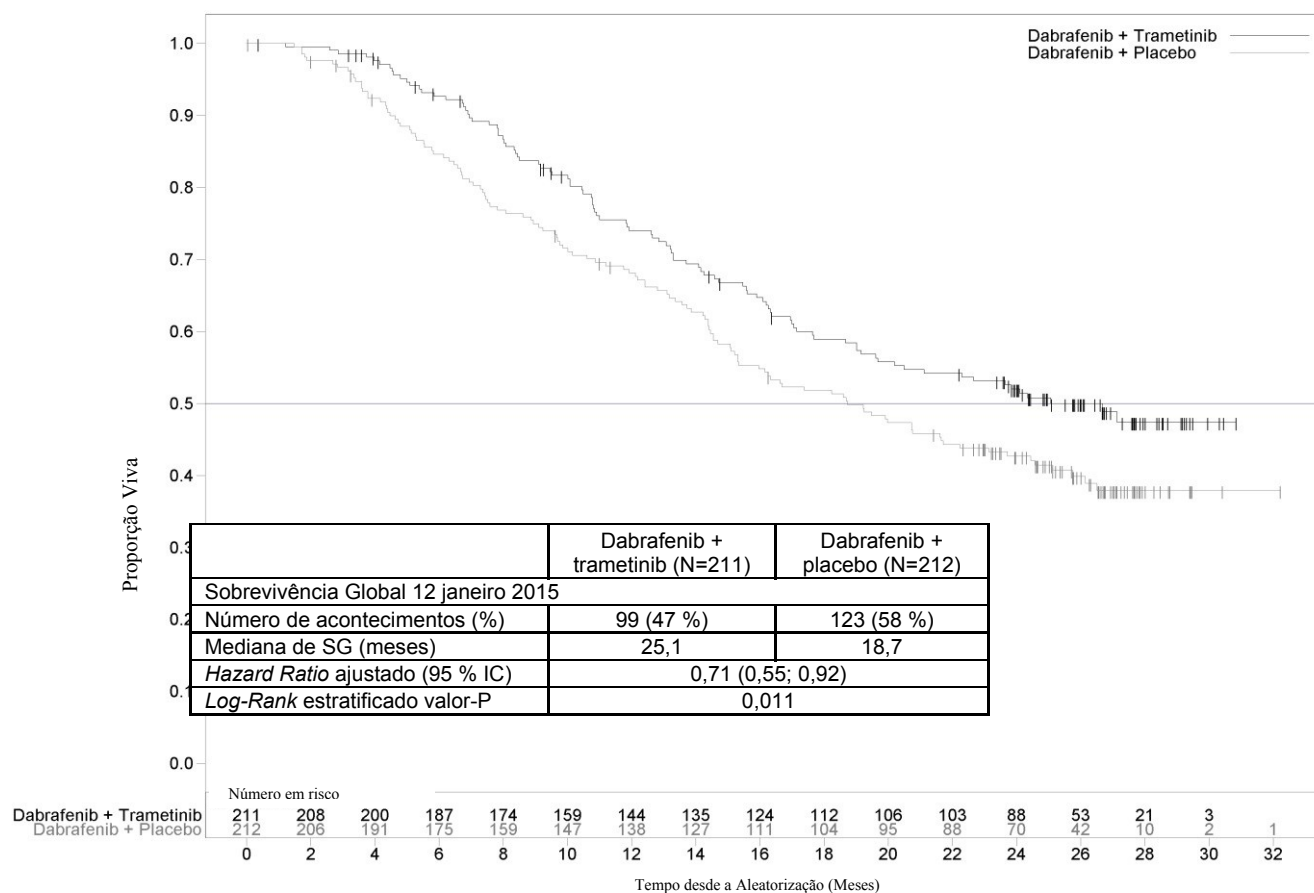
MEK115306 (COMBI-d):

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

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

A análise da SG final (12 janeiro 2015) demonstrou uma melhoria estatisticamente significativa da SG para a associação comparativamente com dabrafenib em monoterapia (Figura 1). As estimativas de SG a 1-ano (74 %) e 2-anos (51 %) para o grupo da associação foram superiores às para dabrafenib em monoterapia (68 % e 42 % respetivamente).

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



Observaram-se melhorias com significado estatístico no objetivo primário de SLP e no objetivo secundário de Taxa de Resposta Global (ORR). Observou-se também uma maior duração de resposta (Tabela 6).

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

Objetivo	Dabrafenib + Trametinib (N=211)	Dabrafenib + Placebo (N=212)	Dabrafenib + Trametinib (N=211)	Dabrafenib + Placebo (N=212)
Data de <i>cut off</i> dos dados	26 agosto 2013		12 janeiro 2015	
SLP ^a				
Progressão da doença ou morte, n (%)	102 (48)	109 (51)	139 (66)	162 (76)
Mediana de SLP (meses) (95 % IC)	9,3 (7,7; 11,1)	8,8 (5,9; 10,9)	11,0 (8,0; 13,9)	8,8 (5,9; 9,3)
Hazard Ratio (95 % IC)	0,75 (0,57; 0,99)		0,67 (0,53; 0,84)	
Valor p	0,035		<0,001	
ORR ^b (95 % IC)	67 (59,9; 73,0)	51 (44,5; 58,4)	69 (61,8; 74,8)	53 (46,3; 60,2)
ORR difference (95 % IC)	15 ^e (5,9; 24,5)		15 ^e (6,0; 24,5)	
Valor p	0,0015		0,0014	
DoR ^c (meses)				
Mediana (95 % IC)	9,2 ^d (7,4; NR)	10,2 ^d (7,5; NR)	12,9 (9,4; 19,5)	10,6 (9,1; 13,8)
a – Sobrevivência livre de progressão (Avaliação pelo investigador)				
b – Taxa de Resposta Global=Resposta Completa + Resposta Parcial				
c – Duração da resposta				
d – À data do relatório a maioria (≥59 %) das respostas avaliadas pelo investigador ainda se encontravam em curso				
e – Diferença de ORR calculada com base no resultado da ORR não arredondado				
NR=Não atingido				

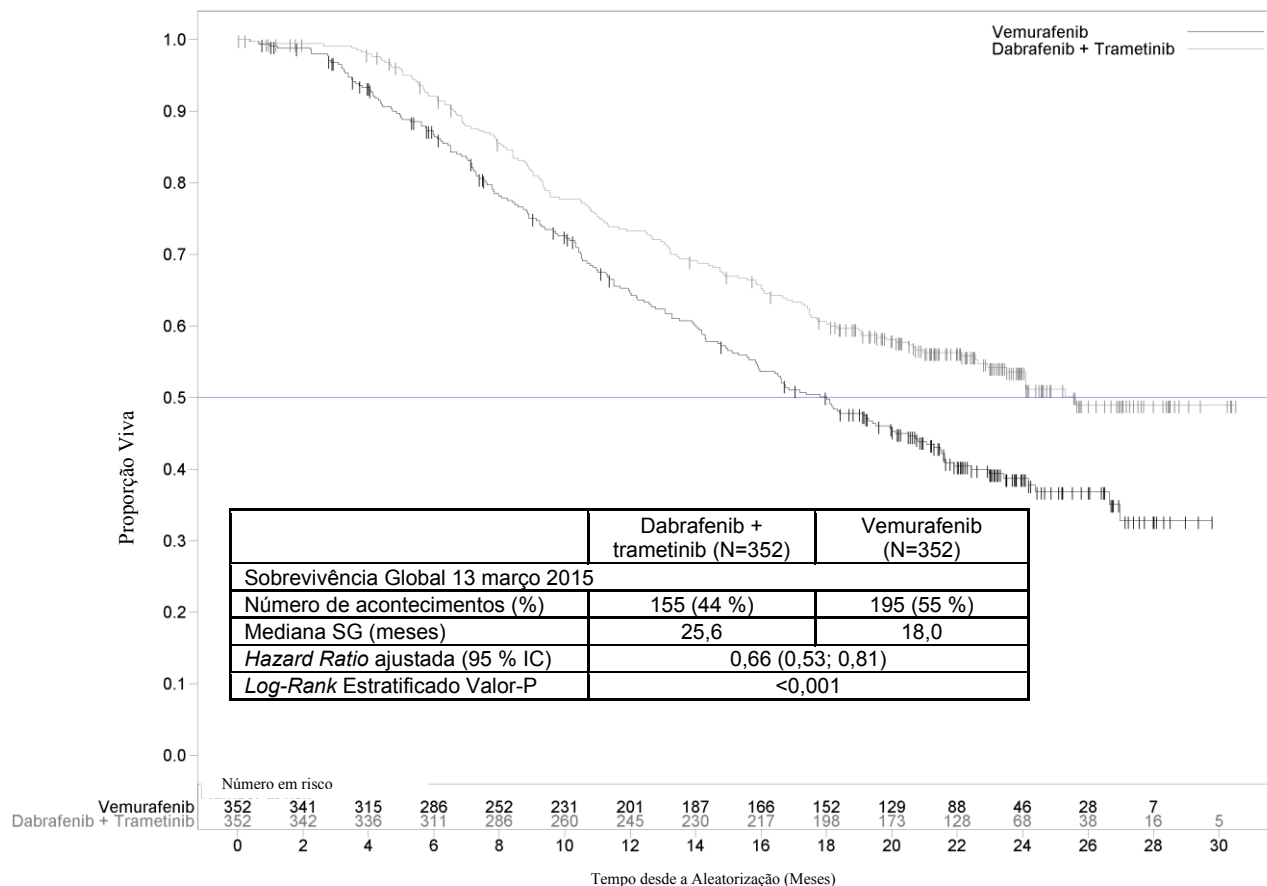
MEK116513 (COMBI-v):

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

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

A análise de OS atualizada (13 março 2015) demonstrou uma melhoria com significado estatístico da SG para a associação comparativamente com vemurafenib em monoterapia (Figura 2). A estimativa de SG aos 12-meses foi 72 % para a terapêutica de associação e 65 % para vemurafenib.

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



Observam-se melhorias com significado estatístico nos objetivos secundários de SLP e ORR. Observa-se igualmente uma duração de resposta mais longa (Tabela 7).

Tabela 7 Resultados de eficácia para o Estudo MEK116513 (COMBI-v)

Objetivo	Dabrafenib + Trametinib (N=352)	Vemurafenib (N=352)
SLP		
Progressão de doença ou morte, n (%)	166 (47)	217 (62)
SLP mediana (meses) (95 % IC)	11,4 (9,9; 14,9)	7,3 (5,8; 7,8)
<i>Hazard Ratio</i> (95 % IC)	0,56 (0,46; 0,69)	
Valor p	<0,001	
ORR (95 % IC)	226 (64) (59,1; 69,4)	180 (51) (46,1; 56,8)
Diferença ORR (95 % IC)	13 (5,7; 20,2)	
Valor P	0,0005	
DoR (meses) Mediana (95 % IC)	13,8 (11,0; NR)	7,5 (7,3; 9,3)

Tratamento prévio com inibidor BRAF

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

A Parte B do estudo BR113220 incluiu um *cohort* de 26 doentes que tinham progredido após um inibidor BRAF. A associação de trametinib 2 mg uma vez por dia e dabrafenib 150 mg duas vezes por dia demonstrou atividade clínica limitada em doentes que progrediram sob um inibidor do BRAF (ver secção 4.4). A taxa de resposta confirmada, avaliada pelo investigador, foi de 15 % (95 % IC: 4,4; 34,9) e a mediana da SLP foi 3,6 meses (95 % IC: 1,9; 5,2). Resultados semelhantes foram observados nos 45 doentes que transitaram do dabrafenib em monoterapia para a associação de trametinib 2 mg uma vez por dia e dabrafenib 150 mg duas vezes por dia na Parte C deste estudo. Nestes doentes foi observada uma taxa de resposta confirmada de 13 % (95 % IC: 5,0; 27,0) com uma SLP mediana de 3,6 meses (95 % IC: 2; 4).

Trametinib em monoterapia

Doentes sem tratamento prévio

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

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

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

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

Os resultados de eficácia na população de eficácia primária foram consistentes com aqueles na população ITT; como tal, apenas os dados de eficácia para a população ITT são apresentados na Tabela 8. As curvas Kaplan-Meier do investigador que avaliou a sobrevivência global (análise subsequente a 20 de maio de 2013) são apresentadas na Figura 3.

Tabela 8 Investigador que avaliou os resultados de eficácia (população ITT)

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

O resultado PFS foi consistente no subgrupo de doentes com melanoma positivo para a mutação V600K (HR=0.50; [IC 95 %: 0,18, 1,35], p=0,0788).

Foi realizada uma análise de sobrevivência global adicional com base no corte de dados de 20 de maio de 2013, ver Tabela 9.

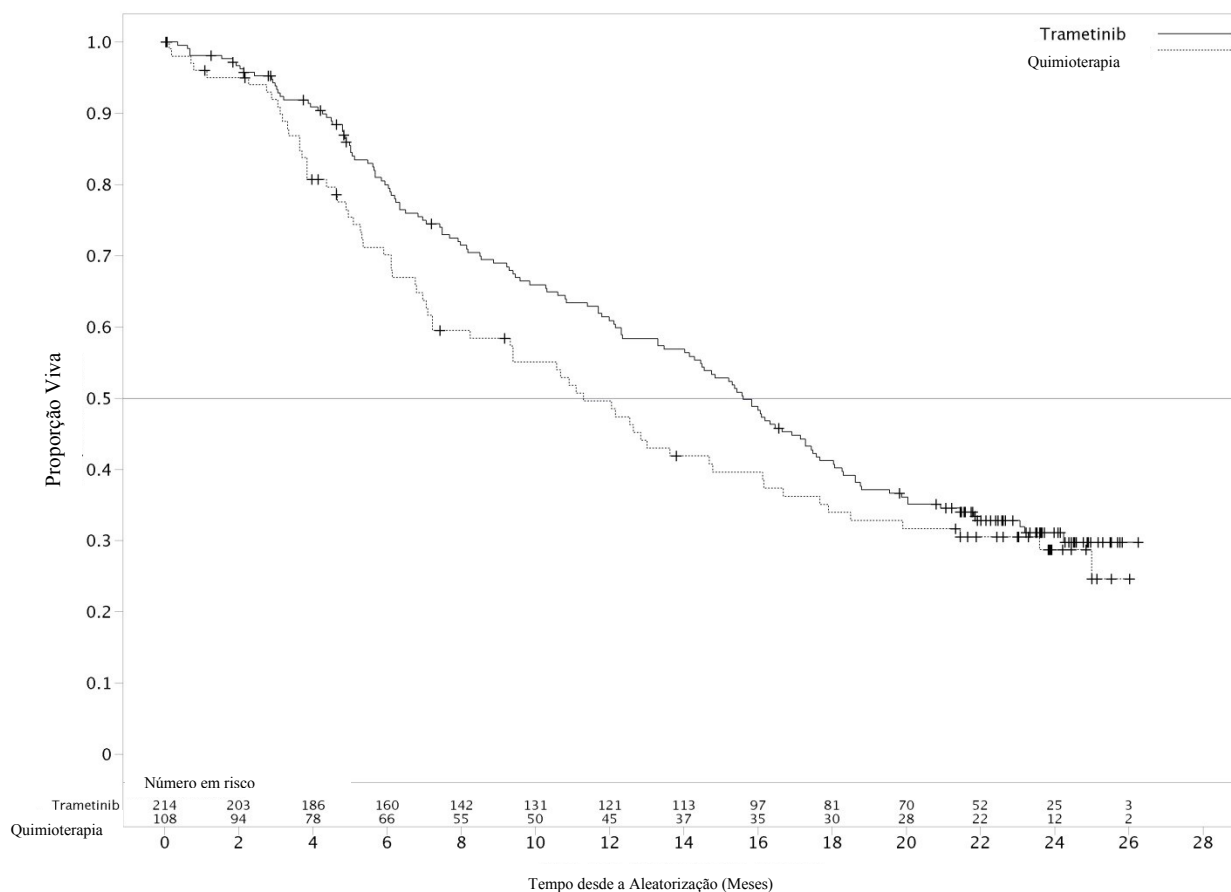
Em outubro de 2011, 47 % dos indivíduos havia trocado, enquanto em maio de 2013, 65 % dos indivíduos havia trocado.

Tabela 9 Dados de sobrevivência das análises primárias e das análises subsequentes

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

NA=não atingido

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



Tratamento prévio com inibidor BRAF

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

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

População pediátrica

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

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

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

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

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

Distribuição

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

Biotransformação

Estudos *in vitro* demonstraram que o trametinib é metabolizado predominantemente através de deacetilação sem ou com mono-oxigenação ou em associação com vias de biotransformação de glucuroconjugação. A oxidação do CYP3A4 é considerada uma via menor de metabolismo. A deacetilação é mediada por carboxilo-esterases (i.e. carboxilesterase 1 b/c e 2) e pode também ser mediada por outras enzimas hidrolíticas.

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

Eliminação

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

A recuperação da dose total é baixa após um período de colheita de 10 dias (<50 %) após a administração de uma dose única oral de trametinib marcado radioativamente como uma solução, devido à longa semivida de eliminação. A excreção fecal é a principal via de eliminação após uma dose oral de [14C]-trametinib, contabilizando >80 % da radioatividade excretada recuperada enquanto a excreção urinária contabiliza <19 % da radioatividade excretada recuperada. Menos de 0,1 % da dose excretada foi recuperada como componente principal na urina.

Populações especiais

Compromisso hepático

Uma análise farmacocinética populacional indica que os níveis de bilirrubina e/ou AST moderadamente elevados (com base na classificação do Instituto Nacional do Cancro [NCI]) não afetaram significativamente a depuração oral de trametinib. Não estão disponíveis dados em doentes com compromisso hepático moderado a grave. Uma vez que a excreção hepática e biliar são as principais vias de eliminação de trametinib, a administração de trametinib deve ser efetuada com precaução em doentes com compromisso hepático moderado a grave (ver secção 4.2).

Compromisso renal

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

Idosos

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

Raça

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

População pediátrica

Não foram realizados estudos para investigar a farmacocinética de trametinib em doentes pediátricos.

Sexo/Peso

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

Interações medicamentosas

Efeitos de trametinib em enzimas que metabolizam os fármacos e transportadores: Dados *in vitro* e *in vivo* sugerem que é pouco provável que o trametinib afete a farmacocinética de outros medicamentos. Com base em estudos *in vitro*, o trametinib não é um inibidor do CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2D6 e CYP3A4. Sabe-se que o trametinib é um inibidor *in vitro* do CYP2C8, CYP2C9 e CYP2C19, um indutor do CYP3A4 e um inibidor dos transportadores OAT1, OAT3, OCT2, MATE1, OATP1B1, OATP1B3, gp-P e BCRP. Contudo, com base na baixa dose e baixa exposição sistémica clínica relativa aos valores da potência de inibição ou indução *in vitro*, o trametinib não é considerado um inibidor ou um indutor *in vivo* destas enzimas ou transportadores embora possa ocorrer inibição transitória dos substratos BCRP (ver secção 4.5).

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

5.3 Dados de segurança pré-clínica

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

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

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

Em estudos de toxicidade reprodutiva em ratos e coelhos, o trametinib induziu toxicidade maternal e de desenvolvimento. Nos ratos, foram vistas diminuições nos pesos fetais e aumentos de perda pós-implantação com exposições abaixo ou ligeiramente acima das exposições clínicas, com base na AUC. Em coelhas prenhas, foram vistos diminuição do peso corporal fetal, aumento dos abortos, aumento da incidência da ossificação incompleta e malformações esqueléticas com exposições subclínicas com base na AUC).

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

Nos ratinhos, foram observados frequência cardíaca, peso do coração e função ventricular esquerda mais baixos sem histopatologia cardíaca após 3 semanas a $\geq 0,25$ mg/kg/dia de trametinib (aproximadamente 3 vezes a exposição clínica humana com base na AUC) durante até 3 semanas. Em ratos adultos, a mineralização de múltiplos órgãos foi associada com um aumento no fósforo sérico e foi cautelosamente associada com necrose no coração, fígado e rim e hemorragia nos pulmões em exposições comparáveis à exposição clínica humana. Nos ratos, foram observados hipertrofia epifisária e aumento da perda óssea, mas não se espera que a hipertrofia epifisária seja clinicamente relevante para humanos adultos. Nos ratos e cães, administrados com trametinib a ou abaixo da exposição clínica, foram observados necrose da medula óssea, atrofia linfóide no timo e GALT, e necrose linfóide nos nódulos linfáticos, baço e timo, que têm o potencial para comprometer a função imunitária. Em ratos jovens, observou-se aumento do peso do coração sem histopatologia com 0,35 mg/kg/dia (aproximadamente 2 vezes a exposição clínica no ser humano adulto com base na AUC).

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

Associação com dabrafenib

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

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Mekinist 0,5 mg comprimidos revestidos por película

Núcleo do comprimido

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

Revestimento por película do comprimido

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

Mekinist 2 mg comprimidos revestidos por película

Núcleo do comprimido

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

Revestimento por película do comprimido

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

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

Frasco por abrir: 18 meses

Frasco aberto: 30 dias

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C - 8°C).

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

Manter o frasco bem fechado.

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

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

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

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

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Reino Unido

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

Mekinist 0,5 mg comprimidos revestidos por película

EU/1/14/931/001

EU/1/14/931/002

Mekinist 2 mg comprimidos revestidos por película

EU/1/14/931/005

EU/1/14/931/006

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

Data da primeira autorização: 30 de junho de 2014

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

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

ANEXO II

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

A. FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço dos fabricantes responsáveis pela libertação do lote

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

Novartis Pharmaceuticals UK Limited
Frimley Business Park
Frimley
Camberley, Surrey GU16 7SR
Reino Unido

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nuremberga
Alemanha

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

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

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

• Relatórios Periódicos de Segurança

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

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

• Plano de Gestão do Risco (PGR)

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

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

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

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

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

Mekinist 0,5 mg comprimidos revestidos por película
trametinib

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

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

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

Comprimido revestido por película

7 comprimidos revestidos por película
30 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Contém dessecante, não remova nem coma.

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico (2°C a 8°C).

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

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Reino Unido

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

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

mekinist 0,5 mg

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

RÓTULO DO FRASCO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Mekinist 0,5 mg comprimidos revestidos por película
trametinib

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

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

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido revestido por película

7 comprimidos
30 comprimidos

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico (2°C a 8°C) no frasco original. Manter o frasco bem fechado.

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

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

Novartis Europharm Limited

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

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

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

Mekinist 2 mg comprimidos revestidos por película
trametinib

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

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

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

Comprimido revestido por película

7 comprimidos revestidos por película
30 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Contém dessecante, não remova nem coma.

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico (2°C a 8°C).

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

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Reino Unido

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

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

mekinist 2 mg

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

Mekinist 2 mg comprimidos revestidos por película
trametinib

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

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

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

Comprimido revestido por película

7 comprimidos revestidos por película
30 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

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

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico (2°C a 8°C) no frasco original. Manter o frasco bem fechado.

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

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

Novartis Europharm Limited

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

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

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

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos secundários que tenha. Para saber como comunicar efeitos secundários, veja o final da secção 4.

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

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

O que contém este folheto:

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

1. O que é Mekinist e para que é utilizado

Mekinist é um medicamento que contém a substância ativa trametinib. É utilizado isoladamente ou em associação com outro medicamento contendo dabrafenib para tratar um tipo de cancro da pele chamado melanoma

- que tem uma alteração especial (mutação) num gene chamado BRAF, e
- que se espalhou para outras partes do corpo ou não pode ser removido por cirurgia.

Esta mutação no gene pode ter feito com que o melanoma se desenvolva. O seu medicamento tem como alvo proteínas feitas a partir deste gene modificado e desacelera ou para o desenvolvimento do seu cancro.

2. O que precisa de saber antes de tomar Mekinist

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

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

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

Não tome Mekinist:

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

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

Advertências e precauções

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

- se tem quaisquer **problemas no fígado**. O seu médico pode retirar amostras de sangue para monitorizar a função do seu fígado enquanto está a tomar este medicamento.
- se tem ou alguma vez teve **problemas nos rins**.
- se tem ou alguma vez teve **problemas nos pulmões ou respiratórios**
- se tem problemas cardíacos tais como insuficiência cardíaca ou problemas na forma como o seu coração bate.
- se tem problemas nos olhos incluindo obstrução da veia que drena o olho (oclusão da veia da retina) ou inchaço do olho que pode ser provocado por obstrução de líquido (coriorretinopatia).

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

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

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

Situações que necessita de observar

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

Hemorragia

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

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

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

Doença cardíaca

Mekinist pode causar problemas cardíacos, ou piorar problemas cardíacos existentes (ver também 'Condições cardíacas' na secção 4)

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

Febre (temperatura alta)

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

Fale com o médico imediatamente se tiver temperatura acima de 38,5°C enquanto estiver a tomar o medicamento.

Alterações na pele que possam indicar novo cancro da pele

Tomar a associação de Mekinist e dabrafenib pode causar um diferente tipo de cancro de pele chamado *carcinoma cutâneo de células escamosas (CCEcu)*. Geralmente, esta lesão permanece local e pode ser removida através de cirurgia e as pessoas podem continuar o tratamento.

Algumas pessoas a tomar Mekinist em associação com dabrafenib também podem notar que apareceram novos melanomas. Estas lesões são geralmente removidas através de cirurgia e as pessoas podem continuar o tratamento.

O seu médico vai verificar a sua pele antes de iniciar o tratamento e periodicamente a partir daí. **Fale com o seu médico imediatamente** se notar quaisquer alterações na pele enquanto estiver a tomar este medicamento ou após o tratamento (ver também secção 4).

Problemas no fígado

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

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

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

Problemas oculares

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

Problemas nos pulmões ou respiratórios

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

Dor muscular

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

- dor muscular
- urina escura devido a lesão renal

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

→ **Leia a informação ‘Efeitos secundários possíveis graves’ na secção 4 deste folheto.**

Perfuração do estômago ou intestino

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

Crianças e adolescentes

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

Outros medicamentos e Mekinist

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

Mekinist com alimentos e bebidas

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

Gravidez, amamentação e fertilidade

Mekinist não é recomendado para uso durante a gravidez.

- Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento. Mekinist pode prejudicar o seu bebé.
- Se é uma mulher que pode ficar grávida, deve utilizar um método de contraceção que lhe ofereça garantias enquanto está a tomar Mekinist e durante 4 meses após parar de o tomar.
- Os contraceptivos que contêm hormonas (como as pilulas, os injetáveis ou os adesivos) podem não funcionar tão bem enquanto estiver a tomar Mekinist ou o tratamento em associação (Mekinist e dabrafenib). Pode necessitar de utilizar outro método de contraceção de confiança como um método de barreira (p. ex. preservativo) para que não engravide enquanto está a tomar este medicamento. Fale com o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico para que a aconselhem.
- Se ficar grávida enquanto está a tomar Mekinist, informe o seu médico imediatamente.

Mekinist não é recomendado durante a amamentação

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

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

Fertilidade – homens e mulheres

Mekinist pode comprometer a fertilidade dos homens e das mulheres.

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

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

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

Condução de veículos e utilização de máquinas

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

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

Leia toda a informação deste folheto para orientação.

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

3. Como tomar Mekinist

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

Que quantidade tomar

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

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

Não tome mais Mekinist do que o recomendado pelo seu médico.

Como tomar

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

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

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

Tome Mekinist aproximadamente à mesma hora cada dia.

Se tomar mais Mekinist do que deveria

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

Caso se tenha esquecido de tomar Mekinist

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

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

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

Se parar de tomar Mekinist

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

Caso ainda tenha dúvidas sobre como tomar Mekinist, fale com o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico.

Como tomar Mekinist em associação com dabrafenib

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

- Se tomar demasiado Mekinist ou dabrafenib, contacte imediatamente o seu médico, enfermeira ou farmacêutico. Leve os comprimidos Mekinist e as cápsulas de dabrafenib consigo se possível. Se possível, mostre-lhes a embalagem de Mekinist e dabrafenib com o folheto informativo.
- Se sentir efeitos secundários o seu médico pode decidir que deve tomar doses mais baixas de Mekinist e dabrafenib. Tome as doses de Mekinist e dabrafenib exatamente como o seu médico, enfermeira ou farmacêutico lhe disser.

4. Efeitos secundários possíveis

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

Efeitos secundários possíveis graves

Condições cardíacas

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

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

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

Pressão arterial elevada

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

Problemas de hemorragia

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

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

Problemas oculares (com a visão)

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

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

Problemas cutâneos

Se notar qualquer alteração na pele ao tomar este medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeira o mais depressa possível.

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

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

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

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

Verifique a sua pele regularmente enquanto estiver a tomar dabrafenib.

Se notar algum dos seguintes:

- Nova verruga
 - Inflamação da pele ou inchaço avermelhado que sangra ou não cicatriza
 - Alteração de uma verruga em tamanho ou coloração
- ➔ **Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeira o mais depressa possível** se sentir algum destes sintomas - pela primeira vez ou se estes piorarem.

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

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

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

Dor muscular

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

- dor muscular
- urina escura devido a dano nos rins

Problemas pulmonares ou respiratórios

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

- falta de ar
- tosse
- fadiga

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

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

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

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

- Inflamação dos folículos capilares na pele
- Erupção cutânea com bolhas com pus (ver também ‘Problemas cutâneos’ mais acima na secção 4)
- Vermelhidão, gretas ou descamação da pele
- Infecção da pele (celulite)
- Afeções das unhas como alterações do leito da unha, infecção e inchaço das cutículas
- Mãos e pés vermelhos, dolorosos
- Hemorragias nasais
- Desidratação (níveis baixos de água ou fluidos)
- Boca inflamada ou úlceras (feridas) na boca, inflamação das mucosas
- Inflamação do pulmão (pneumonite ou doença pulmonar intersticial)
- Inchaço da face, inchaço dos tecidos localizados
- Inchaço ao redor dos olhos
- Visão turva
- Problemas com a visão (ver também ‘Problemas oculares (com a visão)’, mais acima na secção 4)
- Alterações na forma como o coração bombeia sangue (disfunção ventricular esquerda) (ver também ‘Condições cardíacas’, mais acima na secção 4)
- Frequência cardíaca mais baixa do que o normal e/ou diminuição da frequência cardíaca
- Resultados anormais das análises ao sangue relacionadas com o fígado, diminuição dos glóbulos vermelhos (anemia), análises anormais relacionadas com a creatina fosfoquinase, uma enzima encontrada principalmente no coração, cérebro, e músculo esquelético
- Reação alérgica (hipersensibilidade)

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

- Bloqueio da veia que drena o olho (oclusão de veia da retina) (ver também ‘Problemas oculares (com a visão)’, mais acima na secção 4)
- Inchaço no olho causado por vazamento de fluido (coriorretinopatia) (ver também ‘Problemas oculares (com a visão)’, mais acima na secção 4)
- Quebra do músculo que pode causar dor muscular e dano no rim (rabdomiólise)
- Inchaço dos nervos na parte de trás do olho (edema papilar) (ver também ‘Problemas oculares (com a visão)’, mais acima na secção 4)

- Separação da membrana sensível à luz na parte de trás do olho (a retina) das suas camadas de suporte (descolamento da retina) (ver também ‘Problemas oculares (com a visão)’, mais acima na secção 4).
- Coração a bombear de forma menos eficaz, causando falta de ar, cansaço extremo e inchaço dos tornozelos e das pernas (insuficiência cardíaca)
- Perfuração do estômago ou intestino
- Inflamação do intestino (colite)

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico.

Efeitos secundários quando Mekinist e dabrafenib são tomados juntamente

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

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

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

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

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

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

- Tonturas
- Arrepios
- Temperatura alta
- Erupção cutânea, pele seca, comichão, problemas tipo acne
- Diminuição do apetite
- Dor de cabeça
- Tensão arterial alta
- Tosse
- Dor de estômago
- Sensação de enjôo (*náuseas*), estar enjoado (*vómitos*)
- Diarreia
- Obstipação
- Dor nas articulações, dor muscular, ou dor nas mãos ou pés
- Falta de energia, sensação de fraqueza
- Inchaço das mãos ou pés
- Inflamação do nariz e da garganta
- Sangramento (*hemorragia*)
- Infecção do sistema urinário

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

- Níveis baixos de glóbulos brancos
- Resultados da análise ao sangue anormais relacionados com o fígado

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

- Tensão arterial baixa
- Suor excessivo
- Efeitos na pele incluindo manchas rugosas e descamativas da pele, erupção cutânea com bolhas com pus, espessamento castanho ou amarelado da pele, manchas na pele, pele gretada, aparecimento de verrugas ou vermelhidão e inchaço das palmas das mãos, dedos e solas dos pés, carcinoma cutâneo de células escamosas (um tipo de cancro da pele), inflamação da camada de gordura por debaixo da pele, papiloma (um tipo de tumor da pele que geralmente é inofensivo), infecção da pele (celulite), inflamação dos folículos capilares na pele
- Afeções das unhas como alterações do leito da unha, infecção e inchaço das cutículas
- Queda de cabelo involgar ou cabelo mais fino
- Desidratação (níveis baixos de água ou fluidos)
- Visão turva, problemas de visão
- Falta de ar
- Boca inflamada ou úlceras na boca, inflamação das mucosas
- Boca seca
- Estado tipo gripal
- Espasmos musculares
- Inchaço da face
- Suores noturnos
- Coração a bombear de forma menos eficaz
- Frequência cardíaca mais baixa do que o normal e/ou diminuição da frequência cardíaca

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

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

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

- Reações alérgicas
- Alterações nos olhos incluindo inchaço do olho provocado por derrame de líquido (coriorretinopatia), inflamação do olho (uveíte), separação da membrana sensível à luz na parte de trás do olho (a retina) das suas camadas de suporte (descolamento da retina) e inchaço em redor dos olhos
- Inchaço da face, inchaço de tecidos localizados
- Inflamação do pâncreas
- Insuficiência renal, inflamação dos rins
- Inflamação do pulmão (pneumonite)
- Novo melanoma primário
- Perfuração do estômago ou intestino
- Inflamação do intestino (colite)

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

- Inflamação do músculo cardíaco (miocardite) que pode provocar falta de ar, febre, palpitações e dor no peito.

Comunicação de efeitos secundários

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

5. Como conservar Mekinist

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

Não tome Mekinist após o prazo de validade (EXP) impresso no frasco e na embalagem exterior. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2°C a 8°C).

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

Manter o frasco bem fechado. O frasco contém um dessecante num recipiente com a forma de um pequeno cilindro. Não remova ou coma o dessecante.

O frasco não deve ser retirado das condições refrigeradas por mais de 30 dias.

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

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Mekinist

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

Qual o aspeto de Mekinist e conteúdo da embalagem

Os comprimidos revestidos por película de Mekinist 0,5 mg são amarelos, ovais modificados, biconvexos, com ‘GS’ gravado numa das faces e ‘TFC’ na face oposta.

Os comprimidos revestidos por película de Mekinist 2 mg são cor-de-rosa, redondos, biconvexos, com ‘GS’ gravado numa das faces e ‘HMJ’ na face oposta.

Os comprimidos revestidos por película são disponibilizados em frascos de plástico com fechos de plástico roscados.

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

Um frasco contém 7 ou 30 comprimidos.

Titular de Autorização de Introdução no Mercado

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Reino Unido

Fabricante

Glaxo Wellcome, S.A., Avda. Extremadura, 3,09400, Aranda De Duero, Burgos, Espanha
Novartis Pharmaceuticals UK Limited, Frimley Business Park, Frimley, Camberley, Surrey GU16
7SR, Reino Unido
Novartis Pharma GmbH, Roonstrasse 25, D-90429 Nuremberga, Alemanha

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

België/Belgique/Belgien

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

България

Novartis Pharma Services Inc.
Тел: +359 2 489 98 28

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +370 5 269 16 50

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 555

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +371 67 887 070

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

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

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

ANEXO IV

**CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS DA ALTERAÇÃO DOS TERMOS
DAS AUTORIZAÇÕES DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Conclusões científicas

Tendo em conta o relatório de avaliação do PRAC sobre o RPS para trametinib, as conclusões científicas do CHMP são as seguintes:

No total, existem três casos notificados de miocardite em doentes a receber trametinib em associação com dabrafenib. Os três casos são notificados como tendo relação causal com a associação de trametinib/dabrafenib e classificados como graves. Um caso foi fatal e nos dois casos não fatais houve recuperação após interrupção da associação de trametinib/dabrafenib. Com base nos dados apresentados o PRAC considerou provável a relação causal entre miocardite e a associação trametinib/dabrafenib em cada um dos dois casos não fatais com base na relação temporal, ausência de exposição positiva e ausência de evidência de causas alternativas.

Além disso, sendo a miocardite um evento com potencial de risco de vida que pode ser mal diagnosticada, o PRAC recomendou que a precaução existente sobre redução da fração de ejeção ventricular esquerda (LVEF)/disfunção ventricular esquerda deve ser atualizada para incluir referência específica a estes casos de miocardite de modo a aumentar o conhecimento sobre a possibilidade desta reação adversa entre os prescritores e sublinhar que a interrupção do tratamento resolveu a miocardite.

Assim, com base nos dados apresentados na revisão do RPS, o PRAC considera justificadas as alterações introduzidas na informação do medicamento contendo trametinib.

O CHMP concorda com as conclusões científicas do PRAC.

Fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado

Com base nas conclusões científicas relativas a trametinib, o CHMP considera que o perfil de benefício-risco do(s) medicamento(s) que contém trametinib se mantém inalterado na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do medicamento.

O CHMP recomenda a alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado.