

TafinlarTM

GlaxoSmithKline Brasil Ltda.

Cápsulas Duras

50 mg e 75 mg

LEIA ATENTAMENTE ESTA BULA ANTES DE INICIAR O TRATAMENTO

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Tafinlar™
mesilato de dabrafenibe

APRESENTAÇÕES

Cápsulas duras de 50 ou 75 mg em cartuchos com 28 ou 120 cápsulas.

USO ORAL

USO ADULTO ACIMA DE 18 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada cápsula dura de 50 mg de **Tafinlar™** contém:
mesilato de dabrafenibe.....59,25 mg (equivalentes a 50 mg de dabrafenibe)
excipientes*.....q.s.p..... 1 cápsula

* celulose microcristalina, estearato de magnésio, dióxido de silício coloidal, óxido de ferro vermelho, dióxido de titânio, hipromelose, óxido de ferro preto, goma laca, álcool N-butil, álcool isopropílico, propilenoglicol, hidróxido de amônio.

Cada cápsula dura de 75 mg de **Tafinlar™** contém:
mesilato de dabrafenibe.....88,88 mg (equivalentes a 75 mg de dabrafenibe)
excipientes*.....q.s.p..... 1 cápsula

* celulose microcristalina, estearato de magnésio, dióxido de silício coloidal, óxido de ferro vermelho, dióxido de titânio, hipromelose, óxido de ferro preto, goma laca, álcool N-butil, álcool isopropílico, propilenoglicol, hidróxido de amônio.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Tafinlar™ é indicado para o tratamento de pacientes com melanoma metastático ou irressecável com mutação de BRAF V600E.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudos clínicos

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

Pacientes não tratados previamente

A segurança e eficácia de **Tafinlar™** foram avaliadas em um estudo fase III, randomizado, aberto, [BREAK-3] comparando **Tafinlar™** a dacarbazina (DTIC) em pacientes com melanoma positivo para mutação BRAF V600 avançado (irressecável Estágio III) ou metastático (Estágio IV) não tratados previamente. A triagem incluiu teste central da mutação de BRAF V600E usando um ensaio de mutação de BRAF realizado na amostra do tumor mais recente disponível.

O estudo incluiu 250 pacientes randomizados 3:1 para receber ou **Tafinlar™** 150 mg duas vezes ao dia ou DTIC intravenoso 1000 mg/m² a cada 3 semanas. O objetivo primário para este estudo era avaliar a eficácia do **Tafinlar™** comparado ao DTIC com relação à sobrevida livre de progressão (PFS) para pacientes com melanoma metastático com mutação positiva para BRAF V600E. Aos pacientes no braço do DTIC foi permitido receber **Tafinlar™** independente após confirmação radiográfica de progressão inicial. As características do período basal foram balanceadas entre os grupos de tratamento. Sessenta por cento dos pacientes eram homens e 99,6% eram caucasianos, a idade média era de 52 anos com 21% dos pacientes sendo ≥ 65 anos, 98,4% tinham condição de ECOG de 0 ou 1, e 97% dos pacientes tinham doença metastática.

A análise primária foi baseada em 118 eventos no momento de corte de dados. A avaliação do investigador para os dados de eficácia estão resumidos na Tabela 1 e Figura 1.

Tabela 1: Eficácia em pacientes não tratados previamente (Estudo BREAK-3)

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

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

^a Estimado a partir de curvas de Kaplan-Meier de 6 meses; Com a mediana de tempo de seguimento de 4,9 meses (alcançe = 0 a

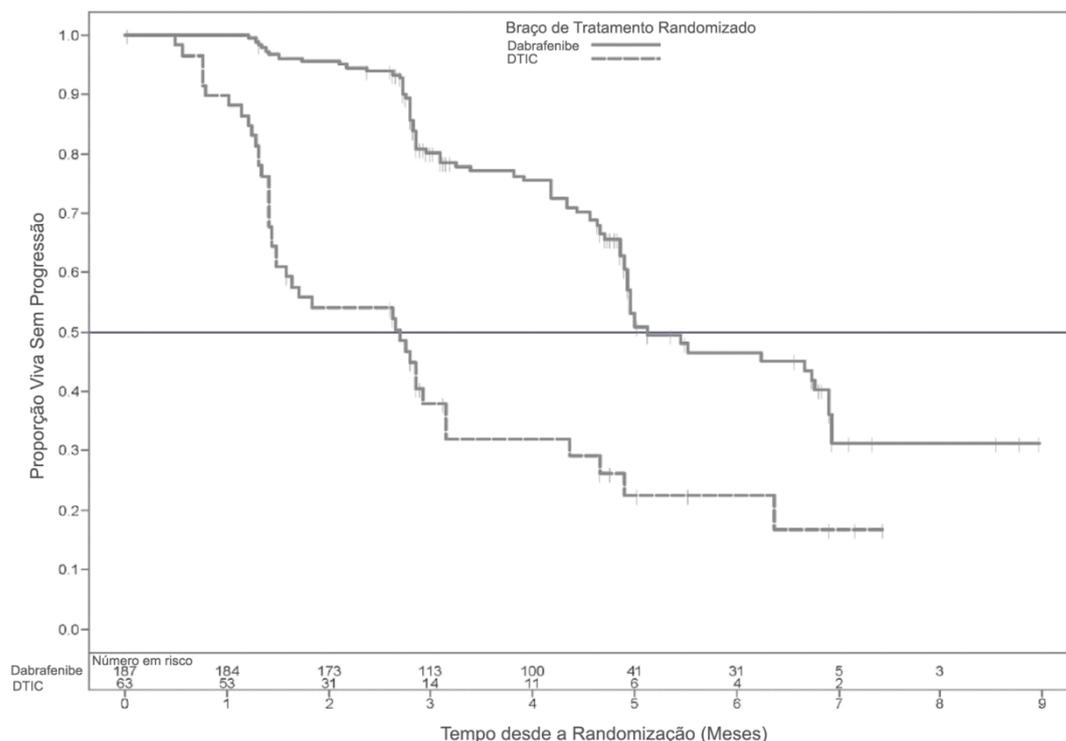
9,9 meses) e 30 mortes, dados de sobrevida global ainda não estão maduros e mediana de sobrevida global não foi atingida por nenhum dos braços. Indivíduos são resumidos pelo tratamento randomizado; as estimativas incluem dados da fase de cruzamento para indivíduos randomizados para DTIC e, portanto, reflete qualquer benefício de segunda linha de Tafinlar™.

^b. Definida como resposta completa+resposta parcial.

^c. Resposta confirmada.

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

Sobrevida livre de progressão – pacientes não tratados previamente (população ITT)



Pacientes com metástases cerebrais

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

O endpoint primário do estudo era a taxa de resposta intracraniana global (OIRR), como avaliada pelo investigador, em indivíduos com melanoma com mutação positiva BRAF V600E metastático para o cérebro. A confirmação de OIRR e outros resultados de eficácia por avaliação do investigador são apresentados na Tabela 2.

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

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

Sobrevida Global, mediana, meses (95% IC)				
Mediana, meses	7,6 (5,9, NR)	7,2 (5,9, NR)	3,7 (1,6, 5,2)	5,0 (3,5, NR)

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

^a – Resposta confirmada.

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

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

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

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

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Mecanismo de ação

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

O dabrafenibe também inibe BRAF selvagem e enzimas CRAF com valores de IC₅₀ DE 3,2 E 5,0 nM, respectivamente. O dabrafenibe inibe o crescimento celular de melanoma mutante BRAF V600 *in vitro* e *in vivo*.

Efeitos Farmacodinâmicos

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

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

Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética do dabrafenibe foi determinada em pacientes com melanoma metastático positivo para mutação em BRAF após dose única e após repetir a dose em 150 mg duas vezes ao dia com intervalo entre as doses de aproximadamente 12 horas.

Absorção

O dabrafenibe é absorvido oralmente com tempo mediano para alcançar o pico de concentração plasmática de 2 horas após a dose. A biodisponibilidade absoluta média de dabrafenibe oral é de 95 % (90% IC: 81;110%). A exposição ao dabrafenibe (C_{máx} e AUC) aumentou de uma forma proporcional à dose entre 12 e 300 mg seguindo a administração de dose única, mas o aumento foi menor que proporcional a dose após repetir a dose duas vezes ao dia. Houve uma diminuição na exposição observada com a repetição da dose, provavelmente devido à indução de seu próprio metabolismo. A razão de acumulação média de AUC dia 18/Dia 1 foi 0,73. Após administração de 150 mg duas vezes ao dia, a média geométrica C_{máx}, AUC_(0-∞) e a concentração pré-dose (C₋) foram 1478 ng/mL, 4341 ng*hr/mL e 26 ng/mL, respectivamente.

A administração de **Tafinlar™** com comida reduziu a biodisponibilidade (C_{máx} e AUC diminuíram para 51% e 31% respectivamente) e retardou a absorção de dabrafenibe em cápsulas, quando comparado ao estado de jejum.

Distribuição

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

Metabolismo

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

Eliminação

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

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

Populações Especiais de Pacientes

Insuficiência hepática

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

Insuficiência Renal

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

Idade

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

Peso corporal e Sexo

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

Raça

Não há dados suficientes para avaliar o potencial efeito da raça sobre a farmacocinética de dabrafenibe.

Interações medicamentosas

Efeito de Tafinlar™ em outras drogas

Em hepatócitos humanos, dabrafenibe produziu aumento dose-dependente nos níveis de RNAm de CYP2B6 e CYP3A4 em até 32 vezes os níveis de controle e foi demonstrado ser um indutor moderado de CYP3A4 *in vivo*. Em um estudo clínico em 12 indivíduos usando uma dose única de midazolam, um substrato da CYP3A4, C_{max} e AUC foram diminuídas em 61% e 74%, respectivamente, com a coadministração de dose repetida de dabrafenibe de 150 mg 2 vezes ao dia. Portanto, dabrafenibe é um indutor moderado do metabolismo mediado por CYP3A4 e pode induzir outras enzimas incluindo CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 e CYP2C19 (ver Interações Medicamentosas).

Embora dabrafenibe e seus metabólitos hidroxi-dabrafenibe, carboxi-dabrafenibe e desmetil-dabrafenibe, sejam inibidores do polipeptídeo transportador de ânions orgânicos humanos (OATP) 1B1 (OATP1B1), OATP1B3, transportador de ânion orgânico (OAT)1 e AOT3 *in vitro*, o risco de interação medicamentosa é mínimo com base na exposição clínica.

O dabrafenibe e desmetil-dabrafenibe demonstraram serem inibidores moderados da proteína de resistência ao câncer de mama humano (BCRP); porém, com base na exposição clínica, o risco de interação medicamentosa é mínimo.

Nem dabrafenibe ou seus 3 metabólitos demonstraram ser inibidores da glicoproteína-P (Pgp) *in vitro*.

Efeito de outras drogas no Tafinlar™:

Estudos em microsomas hepáticos humanos sugerem que CYP2C8 e CYP3A4 são as principais enzimas CYP envolvidas no metabolismo oxidativo do dabrafenibe *in vitro* enquanto hidroxi-dabrafenibe e desmetil-dabrafenibe são substratos do CYP3A4. Os dados farmacocinéticos mostraram um aumento modesto em C_{max} (26 %) e AUC (57 %) na dose repetida de dabrafenibe com cetoconazol, e aumentos na AUC de hidroxi- e desmetil-dabrafenibe (aumentos de 48 e 61 % respectivamente). Uma redução na AUC foi notada para carboxi-dabrafenibe (redução de 33 %) (ver Interações Medicamentosas).

O dabrafenibe é um substrato para a glicoproteína-P humana (Pgp) e BCRP1 *in vitro*. Entretanto, estes transportadores tiveram um impacto mínimo na biodisponibilidade oral de dabrafenibe e na eliminação, e o risco de interação medicamentosa é mínimo.

4. CONTRAINDICAÇÕES

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

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Pirexia e eventos febris não infecciosos graves

Febre foi relatada em estudos clínicos. Em uma minoria de casos, a febre foi acompanhada por rigores graves, desidratação, hipotensão que em alguns casos levaram à insuficiência renal aguda. O início desses eventos febris não infecciosos graves foi tipicamente dentro do primeiro mês de terapia. Os eventos febris não infecciosos graves foram vistos em 1% dos pacientes em estudos clínicos e responderam bem a interrupção de dose e/ou redução de dose e cuidados de suporte.

A terapia com **Tafinlar™** deve ser interrompida se a temperatura do paciente for ≥38,5°C. Os pacientes devem ser avaliados para sintomas ou sinais de infecção. **Tafinlar™** pode ser reiniciado uma vez que a febre se resolva com a profilaxia apropriada, usando medicamentos anti-inflamatórios não-esteróides ou paracetamol. Se a febre for associada com outros sintomas ou sinais graves, **Tafinlar™** deve ser reiniciado em uma dose reduzida uma vez que a febre for resolvida e como clinicamente apropriado.

Carcinoma de células escamosas cutâneo (cuSCC)

Casos de cuSCC (que incluem aqueles classificados como queratoacantoma ou subtipo queratoacantoma misto) têm sido relatados em pacientes tratados com **Tafinlar™** (ver Reações Adversas). Exame de pele deve ser realizado antes do início de **Tafinlar™** e durante o

tratamento com **Tafinlar™**, a cada 2 meses para os primeiros 6 meses de terapia e, então em intervalos de 3 meses daí em diante. Um exame adicional deve ser considerado 2 meses após a descontinuação do **Tafinlar™**.

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

Novo melanoma primário

Novo melanoma primário tem sido relatado em pacientes tratados com **Tafinlar™**. Estes foram identificados dentro dos 5 primeiros meses de terapia e não necessitaram de outra modificação no tratamento além da excisão. O monitoramento para lesões de pele deve ocorrer como descrito para cuSCC.

Malignidade não cutânea

Experimentos *in vitro* têm demonstrado ativação paradoxal de MAP-quinase sinalizando em células BRAF selvagens que foram expostas a inibidores de BRAF. Isto pode levar a um risco aumentado de malignidades não cutâneas, incluindo aquelas com mutações de RAS, em pacientes tratados com **Tafinlar™**. Os pacientes devem ser monitorados como clinicamente apropriado.

Uveíte

Reações oftalmológicas, incluindo uveíte e irites têm sido relatadas. Monitorar os pacientes para sinais ou sintomas visuais (tais como, alterações na visão, fotofobia e dor ocular) durante a terapia.

Populações especiais

Ver Populações Especiais de Pacientes em Características Farmacológicas.

Carcinogenicidade/Mutagenicidade

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

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

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

Farmacologia e/ou Toxicologia Animal

Os efeitos cardiovasculares, incluindo degeneração/necrose arterial coronariana e/ou hemorragia, hemorragia/hipertrofia da válvula atrioventricular cardíaca e proliferação fibrovascular atrial foram vistos em cachorros (≥ 2 vezes a exposição clínica com base na AUC). Em ratos, um aumento na incidência de degeneração arterial hepática e degeneração dos cardiomiócitos espontânea com inflamação foram observados ($\geq 0,5$ vezes a exposição clínica). Inflamação bronco alveolar (cardiomiopatia espontânea) dos pulmões foi observadas em diversos cachorros com ≥ 20 mg/kg/dia (≥ 9 vezes a exposição clínica humana com base na UAC) e foi associado com respiração difícil e/ou superficial.

Efeitos hematológicos reversíveis têm sido observados em cachorros e ratos com dabrafenibe. Em estudos de até 13 semanas, diminuição da contagem de reticulócitos e/ou massa de células vermelhas foram observados em cachorros e ratos (≥ 10 e 1,4 vezes a exposição clínica, respectivamente).

Gravidez e Lactação

Fertilidade

Não existem dados em humanos. Efeitos adversos em órgãos reprodutivos masculinos têm sido observados em animais (ver Carcinogenicidade/Mutagenicidade, acima). Pacientes do sexo masculino devem ser informados do risco potencial para comprometimento da espermatogênese, o qual pode ser irreversível.

Gravidez

Não existem estudos adequados e bem controlados de **Tafinlar™** em mulheres grávidas. Estudos em animais têm mostrado toxicidade reprodutiva (ver Farmacologia e/ou Toxicologia Animal, acima). **Tafinlar™** não deve ser administrado em mulheres grávidas ou amamentando. Mulheres em idade fértil devem usar métodos efetivos de contracepção durante a terapia e por 4 semanas após a descontinuação. **Tafinlar™** pode diminuir a eficácia de contraceptivos hormonais e um método alternativo de contracepção, tais como métodos de barreira, devem ser usados (ver Interações Medicamentosas). Se **Tafinlar™** for usado durante a gravidez, ou se a paciente ficar grávida enquanto está tomando **Tafinlar™**, a paciente deve ser informada do potencial perigo ao feto.

Lactação

Não se sabe se dabrafenibe é excretado no leite humano. Como muitos produtos medicinais são excretados no leite humano, um risco para o lactante não pode ser excluído. Uma decisão deve ser tomada sobre descontinuar a amamentação ou descontinuar **Tafinlar™**, levando em conta a importância de dabrafenibe para a mãe.

Categoria D de risco na gravidez.

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

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Não há estudos para investigar o efeito de **Tafinlar™** no desempenho de dirigir ou habilidade de operar máquinas. Um efeito prejudicial sobre estas atividades não pode ser antecipado pela farmacologia de **Tafinlar™**. O estado clínico do paciente e o perfil de eventos adversos de **Tafinlar™** devem ser avaliados quando considerando a capacidade do paciente para realizar tarefas que exigem julgamentos, habilidades cognitivas ou motoras.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Efeitos de Outros Medicamentos em Tafinlar™

Baseado em estudos pré-clínicos *in vitro*, dabrafenibe mostrou ser metabolizado principalmente por CYP2C8 e CYP3A4. A coadministração de cetoconazol (inibidor de CYP3A4) aumentou a AUC de dabrafenibe em 57% (ver Características Farmacocinéticas). Produtos medicinais que são inibidores ou indutores fortes de CYP2C8 ou CYP3A4 são susceptíveis de aumentar ou diminuir, respectivamente, as concentrações de dabrafenibe.

Agentes alternativos devem ser considerados durante a administração com Tafinlar™ quando possível. Tenha cuidado com inibidores fortes (por exemplo, cetoconazol, nefazodona, claritromicina, ritonavir) ou indutores (por exemplo, rifampicina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital) de CYP2C8 ou CYP3A4 quando coadministrados com Tafinlar™.

Efeito do Tafinlar™ em Outros Medicamentos

O dabrafenibe induz o metabolismo mediado por CYP3A4 e pode induzir outras enzimas incluindo CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, e CYP2C19. A AUC de midazolam (substrato de CYP3A4) foi diminuída com a coadministração de dabrafenibe (ver Propriedades Farmacocinéticas, em Características Farmacológicas). A coadministração de Tafinlar™ e produtos medicinais que são afetados pela indução destas enzimas, tais como contraceptivos hormonais, varfarina, ou dexametasona podem resultar em concentrações diminuídas ou perda de eficácia (ver Gravidez e Lactação, em Advertências e Precauções). Se a coadministração destes medicamentos for necessária, monitorar os indivíduos para perda de eficácia ou considerar a substituição desses produtos medicinais.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Cuidados de armazenamento

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

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

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

Aspectos físicos / Características organolépticas

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

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

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A confirmação da mutação BRAF V600 usando um teste validado/aprovado é necessária para a seleção de pacientes adequados para a terapia com Tafinlar™.

A eficácia e segurança de Tafinlar™ não foram estabelecidas em pacientes com melanoma BRAF selvagem (ver Resultados de Eficácia). Tafinlar™ não deve ser usado em pacientes com melanoma BRAF selvagem.

Adultos

A dose recomendada é 150 mg (duas cápsulas de 75 mg) duas vezes ao dia (correspondendo a uma dose diária total de 300 mg).

Tafinlar™ deve ser tomado pelo menos uma hora antes, ou pelo menos duas horas após as refeições, deixando um intervalo de aproximadamente 12 horas entre as doses. Tafinlar™ deve ser tomado em horários semelhantes todos os dias.

O tratamento deve ser contínuo até a progressão da doença ou o desenvolvimento de toxicidade inaceitável (ver Tabela 4).

Se uma dose for perdida, ela não deve ser tomada a não ser que o tempo até a próxima dose seja maior que 6 horas.

Modificações da dose

O gerenciamento das reações adversas pode necessitar interrupções no tratamento, redução de dose ou descontinuação do tratamento (ver Tabelas 3 e 4).

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

A terapia deve ser interrompida se a temperatura do paciente for $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$. Os pacientes devem ser avaliados para sinais ou sintomas de infecção (ver Advertências e Precauções).

Os níveis recomendados de redução de nível de dose e as recomendações para modificação de dose são fornecidos nas tabelas 3 e 4, respectivamente. Ajustes na posologia resultando em uma dose menor que 50 mg duas vezes ao dia não são recomendados.

Tabela 3: Nível de redução de dose recomendada para Tafinlar™

Nível de dose	Dose/Agenda
Dose completa	150 mg duas vezes ao dia
Primeira redução	100 mg duas vezes ao dia
Segunda redução	75 mg duas vezes ao dia
Terceira redução	50 mg duas vezes ao dia

Tabela 4: Cronograma de modificação de dose para Tafinlar™

Grau (CTC-AE)*	Modificações de dose recomendadas de Tafinlar™
----------------	--

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

* A intensidade do evento adverso clínico é graduada pelos Critérios de Terminologia Comum para Eventos Adversos (CTC-AE) v 4.0. Quando a reação adversa do indivíduo está sobre um manejo efetivo, o re-escalonamento da dose seguindo as mesmas etapas de dose como o de-escalonamento pode ser considerado. A dose não deve exceder 150 mg duas vezes ao dia.

Populações Especiais Crianças e adolescentes

A eficácia e segurança de **Tafinlar™** não foram estabelecidas em crianças e adolescentes (<18 anos).

Idosos

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

Insuficiência renal

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

Insuficiência hepática

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

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Dados de Estudos clínicos

Dados de segurança foram integrados de cinco estudos clínicos de monoterapia e incluíram 578 pacientes com melanoma. Aproximadamente 30% dos pacientes receberam tratamento com dabrafenibe por mais de 6 meses.

Na população integrada de segurança de **Tafinlar™**, as reações adversas mais comuns ($\geq 15\%$) foram hiperqueratose, dor de cabeça, febre, artralgia, fadiga, náuseas, papiloma cutâneo, alopecia, erupções cutâneas e vômitos.

A seguinte convenção foi utilizada na classificação da frequência:

Muito comum: $> 1/10$ ($> 10\%$)

Comum: $> 1/100$ e $< 1/10$ ($> 1\%$ e $< 10\%$)

Incomum: $> 1/1.000$ e $< 1/100$ ($> 0,1\%$ e $< 1\%$)

Rara: $> 1/10.000$ e $< 1/1.000$ ($> 0,01\%$ e $< 0,1\%$)

Muito rara: $< 1/10.000$ ($< 0,01\%$)

Reações muito comuns ($>1/10$): papiloma, diminuição do apetite, dor de cabeça, tosse, náuseas, vômitos, diarreia, efeitos de pele (*rash* cutâneo, hiperqueratose), alopecia, síndrome de eritrodismestesia palmo-plantar, artralgia, mialgia, dor nas extremidades, astenia, calafrios, fadiga, pirexia.

Reações comuns ($>1/100$ e $<1/10$): acrocórdon (protuberâncias na pele), carcinoma de células escamosas cutâneo (SCC) incluindo SCC de pele, SCC *in situ* (doença de Bowen) e ceratoacantoma, queratose seborreica, hipofosfatemia, constipação, efeitos de pele (queratose actínica, lesão cutânea, pele seca, eritema, doença semelhante a gripe, hiperglicemia).

Reações incomuns ($>1/1000$ e $<1/100$): novo melanoma primário, hipersensibilidade, uveíte, pancreatite, insuficiência renal, insuficiência renal aguda, prolongamento do intervalo QT.

Dados de pós-comercialização

Não há dados relevantes disponíveis.

Atenção: este produto é um medicamento novo, e embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Modelo de texto de bula – Profissionais de Saúde

Tafinlar™ cápsulas duras



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

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

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

III - DIZERES LEGAIS

M.S: 1.0107.0319

Farm. Resp.: Edinilson da Silva Oliveira

CRF-RJ Nº 18875

Fabricado por:

Glaxo Operations UK Limited

Priory Street, Ware, Hertfordshire, SG12 0DJ, Inglaterra

ou

GlaxoSmithKline Inc.

7333 Mississauga Road North, Mississauga, Ontario L5N 6L4 - Canadá

Embalado por:

Glaxo Wellcome S.A.

Avenida de Extremadura, 3-09400, Aranda de Duero (Burgos) - Espanha

Registrado e Importado por: **GlaxoSmithKline Brasil Ltda.**

Estrada dos Bandeirantes, 8.464 – Rio de Janeiro – RJ

CNPJ: 33.247.743/0001-10

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Tafinlar_cap_dura_GDS01_IPI01_L0577

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 11/01/2016.



Histórico de Alteração de Bula

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data da Aprovação	Itens de bula	Versões VP/VPS	Apresentações Relacionadas
02/08/2016	Não se aplica	10458- MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	20/11/2012	0940739/12-1	1458- MEDICAMENTO NOVO - Registro de Medicamento Novo	11/01/2016	Todos	VP e VPS	50 MG CAP DURA CT FR PLAS OPC X 28 50 MG CAP DURA CT FR PLAS OPC X 120 75 MG CAP DURA CT FR PLAS OPC X 28 75 MG CAP DURA CT FR PLAS OPC X 120