

Zelboraf[®]

(vemurafenibe)

Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.
Comprimidos revestidos
240 mg

Inibidor seletivo da quinase oncogênica serina-treonina BRAF

APRESENTAÇÕES

Comprimidos revestidos de 240 mg, em caixa que contém 56 comprimidos

VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Princípio ativo: 240 mg de vemurafenibe na forma de dispersão sólida em hipromelose acetato succinato.

Excipientes: dióxido de silício, croscarmelose sódica, hiprolose e estearato de magnésio. Componentes do revestimento: álcool polivinílico, dióxido de titânio, macrogol, talco e óxido férrico vermelho.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Zelboraf® é indicado para o tratamento de melanoma positivo para mutação BRAF V600E irressecável ou metastático, quando detectado por um teste aprovado pela ANVISA.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia de **Zelboraf®** foi avaliada em 675 pacientes de um estudo clínico Fase III¹ e 132 pacientes de um estudo clínico Fase II.² Antes da inclusão no estudo, amostras de tumores de todos os pacientes foram testadas para verificar a presença de uma mutação BRAF V600 pelo teste de mutação cobas® 4800 BRAF V600.

Pacientes sem Tratamento Prévio¹

Um estudo Fase III, aberto, multicêntrico, internacional, randomizado apoia o uso de **Zelboraf®** em pacientes sem tratamento prévio que apresentem melanoma irressecável ou metastático positivo para mutação BRAF V600. Os pacientes foram randomizados para tratamento com **Zelboraf®** (960 mg, duas vezes ao dia) ou dacarbazina (1.000 mg/m² a cada três semanas).

No total, 675 pacientes foram randomizados para **Zelboraf®** (n = 337) ou dacarbazina (n = 338). A randomização foi estratificada de acordo com o estágio da doença, DHL, classificação ECOG e região geográfica. As características iniciais foram bem equilibradas entre os grupos de tratamento. Para pacientes randomizados para **Zelboraf®**, a maioria dos pacientes era do sexo masculino (59%) e branco (99%), a mediana da idade era de 56 anos (28% tinham 65 anos ou mais), todos os pacientes apresentavam classificação ECOG de 0 ou 1, e a maioria dos pacientes apresentava doença em estágio M1c (66%). Os desfechos co-primários de eficácia do estudo foram sobrevida global (SG) e sobrevida livre de progressão (SLP). Os desfechos-chave secundários incluíram porcentagem de melhor resposta total confirmada (TR) e duração da resposta.

Na análise interina pré-especificada (dados de corte de 30/12/2010), foram observadas melhoras estatística e clinicamente significativas nos desfechos co-primários de sobrevida global (SG) (p < 0,0001) e sobrevida livre de progressão (SLP) (p < 0,0001) (teste *log-rank* não estratificado). No momento da atualização de três meses (dados de corte de 31/03/2011), um total de 200 pacientes morreram (78 no braço de **Zelboraf®** e 122 no braço de dacarbazina)³. O tempo mediano de acompanhamento para a SG no grupo de **Zelboraf®** foi de 6,2 meses (intervalo 0,4 a 13,9 meses) e no grupo de dacarbazina foi de 4,5 meses (intervalo <0,1 a 11,7 meses).

A sobrevida global foi maior no braço de **Zelboraf**[®], em comparação com o braço de dacarbazina, com razão de risco (*Hazard Ratio*) de 0,44 (IC 95%: 0,33; 0,59), o que representa redução de 56% do risco de óbito com **Zelboraf**[®], em comparação com dacarbazina. As estimativas de Kaplan-Meier (K-M) das porcentagens de sobrevida em seis meses foram de 83% (IC 95%: 79%, 87%) para **Zelboraf**[®] e 63% (IC 95%: 57%, 69%) para dacarbazina. No momento da análise, estimativas de K-M para SG mediana para **Zelboraf**[®] não foram alcançadas (IC 95%: 9,6; não alcançado) e para dacarbazina foram 7,9 meses (IC 95%: 7,3; 9,6).

Vinte e quatro meses após o último paciente ser randomizado (data de corte dos dados: 20/12/2012)¹, foi realizada uma análise *post-hoc* atualizada da SG. No momento da análise, 478 pacientes tinham morrido (242 no braço de **Zelboraf**[®] e 236 no braço de dacarbazina). O tempo de acompanhamento mediano no braço de **Zelboraf**[®] foi de 13,4 meses (variação de 0,4 a 33,3 meses). A estimativa de K-M para SG mediana para **Zelboraf**[®] foi de 13,6 meses (IC 95%: 12,0; 15,3).

SLP de acordo com avaliação do investigador foi maior com **Zelboraf**[®], em comparação com dacarbazina, com razão de risco (*Hazard Ratio*) para progressão ou óbito (SLP) de 0,26 (IC 95%: 0,20; 0,33), o que representa redução de 74% no risco de progressão ou óbito para **Zelboraf**[®], em comparação com dacarbazina. A estimativa de Kaplan-Meier das porcentagens de SLP em seis meses foi de 47% (IC 95%: 38%, 55%) para **Zelboraf**[®] e 12% (IC 95%: 7%, 18%) para dacarbazina. SLP mediana para **Zelboraf**[®] foi de 5,32 meses (IC 95%: 4,86; 6,57) e para a dacarbazina foi de 1,61 meses (IC 95%: 1,58; 1,74). O desfecho secundário de porcentagem de melhor resposta total confirmada (RP + RC), de acordo com avaliação do investigador, foi significativamente melhor ($p < 0,0001$) no braço de **Zelboraf**[®] (48,4%) (IC 95%: 41,6%, 55,2%), em comparação com o braço de dacarbazina (5,5%) (IC 95%: 2,8%, 9,3%). Doença estável, avaliada de acordo com os critérios internacionais de RECIST 1.1, foi observada em 37% dos pacientes tratados com **Zelboraf**[®] e 24% dos pacientes tratados com dacarbazina.

Melhora em SG, SLP e melhor resposta total confirmada (TR) a favor do tratamento com **Zelboraf**[®] foram geralmente observadas em todos os subgrupos (idade, sexo, DHL inicial, classificação ECOG, estágio de doença metastática) e regiões geográficas.

Os resultados de eficácia estão resumidos na tabela abaixo e Figuras 1 (SG atualizada) e 2 (SLP).

Tabela 1. Eficácia de **Zelboraf**[®] em pacientes sem tratamento prévio com melanoma positivo para mutação BRAF V600

	Zelboraf [®] (n = 337)	Dacarbazina (n = 338)	Valor de p ^d
Sobrevida global* Razão de risco (<i>Hazard Ratio</i>) (IC 95%) ^a	0,44 (0,33; 0,59)		< 0,0001
Sobrevida global mediana (meses) (IC 95%) ^b	Não alcançado (9,6; não alcançado)	7,9 (7,3; 9,6)	-
Porcentagem de sobrevida em seis meses (IC 95%) ^b	83% (79%, 87%)	63% (57%, 69%)	-
Sobrevida global atualizada Sobrevida global mediana (meses) (IC 95%) ^{b,c}	13,6 (12,0; 15,3)	9,7 (7,9; 12,8)	-
Sobrevida livre de progressão Razão de risco (<i>Hazard Ratio</i>) (IC 95%) ^a	0,26 (0,20; 0,33)		< 0,0001
SLP mediana (meses) (IC 95%) ^b	5,32 (4,86; 6,57)	1,61 (1,58; 1,74)	-

^a Razão de risco estimada usando modelo de Cox; uma razão de risco < 1 favorece **Zelboraf**[®]

^b Estimativa de Kaplan-Meier

^c Resultados atualizados (24 meses após a randomização do último paciente)

^d Teste *log-rank* não estratificado

Figura 1. Curvas de Kaplan-Meier de sobrevida global atualizadas - pacientes sem tratamento prévio (20/12/2012)

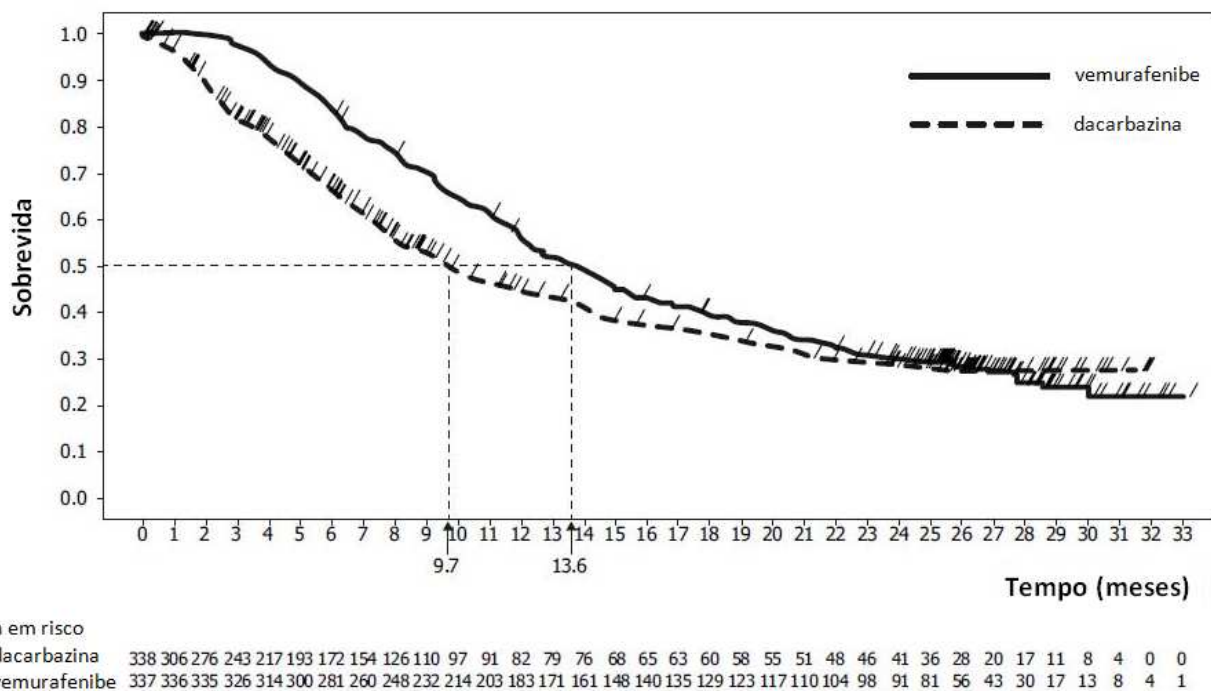
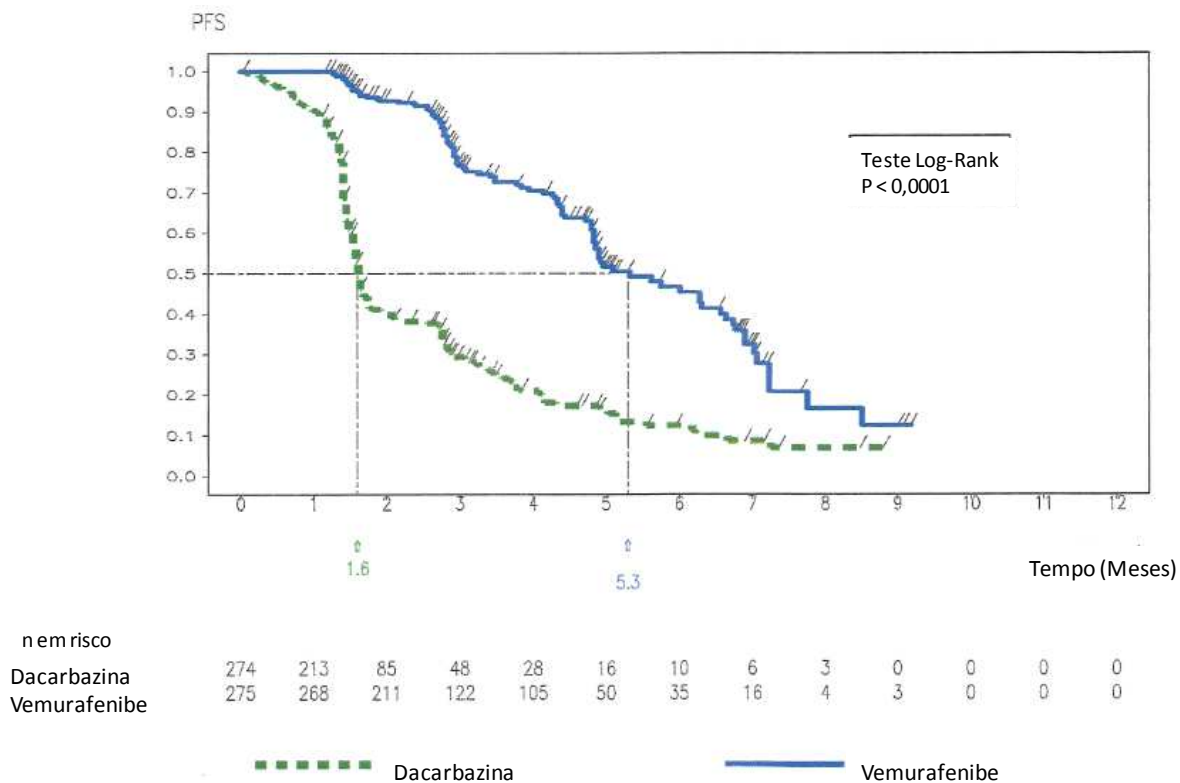


Figura 2. Curvas de Kaplan-Meier de sobrevida livre de progressão - pacientes sem tratamento prévio



A proporção de pacientes com melhora em seu estado clínico geral de acordo com avaliação médica foi maior no grupo de **Zelboraf**[®] (63,4%) (IC 95%: 57%, 69%) que no grupo de dacarbazina (20,2%) (IC 95%: 15%, 26%).

Pacientes com falha de pelo menos uma terapia sistêmica prévia²

Um estudo Fase II de braço único, multicêntrico, multinacional foi conduzido com 132 pacientes com melanoma metastático que tinham recebido pelo menos uma terapia prévia. A idade mediana foi de 52 anos, e 19% dos pacientes tinham mais que 65 anos. A maioria dos pacientes era do sexo masculino (61%), branca (99%) e apresentava doença estágio M1c (61%). Quarenta e nove por cento dos pacientes tinham falhado em duas ou mais terapias prévias. A duração mediana de acompanhamento foi de 6,87 meses (intervalo de 0,6 a 11,3).

O desfecho primário de porcentagem de melhor resposta total confirmada (RP + RC), conforme avaliação de um comitê de revisão independente (CRI), foi de 52% (IC 95%: 43%, 61%). O tempo mediano até a resposta foi de 1,4 mês, com 75% das respostas ocorrendo em torno de 1,6 mês de tratamento. A duração mediana de resposta pelo CRI foi de 6,5 meses (IC 95%: 5,6, não alcançado). Foi observada doença estável por RECIST 1.1 em 30% dos pacientes. A sobrevida global mediana não havia sido alcançada (IC 95%: 9,5, não alcançada), e a porcentagem de sobrevida em seis meses foi de 77% (IC 95%: 70%, 85%). A SLP mediana foi de 6,1 meses (IC 95%: 5,5; 6,9) e a porcentagem de SLP em seis meses foi de 52% (IC 95%: 43%, 61%).

Referências bibliográficas

1. Clinical Study Report - NO25026. A randomized, open-label, controlled, multicenter Phase 3 study in previously untreated patients with unresectable Stage IIIc or IV melanoma with V600E BRAF mutation receiving RO5185426 or dacarbazine. Research Report Number 1039652. April 2011 (CDS Vs 1.0). OS update, Research Report Number 1055972, July 2013 (CDS Vs. 3.0)
2. Clinical Study Report - NP22657. An Open-Label, Multi-Center, Phase II Study of Continuous Oral Dosing of RO5185426 in Previously Treated Patients With Metastatic Melanoma. Report No. 1038633. April 2011 (CDS Vs 1.0)
3. Efficacy Update for Vemurafenib (RO5185426): NDA 202429. June 2011. (CDS Vs 2.0)

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Mecanismo de ação: **Zelboraf**[®] é um inibidor de quinase serina-treonina BRAF. Mutações no gene BRAF resultam em ativação constitutiva da proteína BRAF, que pode causar proliferação celular sem associação com fatores de crescimento.

Dados pré-clínicos gerados por testes bioquímicos demonstram que **Zelboraf**[®] pode inibir potentemente as quinases BRAF com ativação de mutações no códon 600 (veja tabela a seguir).

Tabela 2. Atividade quinase inibitória de **Zelboraf**[®] contra diferentes BRAF quinases

Quinase	Frequência esperada em melanoma com mutação V600 positiva*	Concentração inibitória 50 (nM)
BRAFV600E	87,3%	10
BRAFV600K	7,9%	7
BRAFV600R	1%	9
BRAFV600D	<0,2%	7
BRAFV600G	<0,1%	8
BRAFV600M	0,1%	7
BRAFV600A	<0,1%	14
BRAFWT	NA	39

* Estimado de 16.403 melanomas com mutação BRAF no códon 600 na base de dados pública COSMIC, lançamento 71 (novembro 2014).

Este efeito de inibição foi confirmado na fosforilação ERK e testes de anti-proliferação celular em células disponíveis de melanoma expressando mutação BRAF V600. Em testes de anti-proliferação celular, a concentração inibitória 50 (IC50) contra as linhagens celulares mutadas V600 (linhagens celulares mutadas V600E, V600R, V600D e V600K) variou de 0,016 a 1,131 μM , ao passo que IC 50 contra linhagens celulares tipo BRAF selvagem foram 12,06 e 14,32 μM , respectivamente.

Propriedades farmacocinéticas

Os parâmetros farmacocinéticos para **Zelboraf**[®] foram determinados usando análise não compartimental em um estudo Fase I e um estudo Fase III. As médias de $C_{\text{máx}}$, C_{min} e AUC (área sob a curva)_{0-12h} foram de, aproximadamente, 62 $\mu\text{g/mL}$, 53 $\mu\text{g/mL}$ e 600 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$. A análise de farmacocinética (PK) populacional usando dados agrupados de 458 pacientes estimou a mediana de $C_{\text{máx}}$, C_{min} e AUC em estado de equilíbrio dinâmico como sendo de 62 $\mu\text{g/mL}$, 59 $\mu\text{g/mL}$ e 734 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, respectivamente. A estimativa de razão de acumulação mediana para um esquema duas vezes por dia é de 7,36. Demonstrou-se que a farmacocinética de **Zelboraf**[®] é proporcional à dose entre 240 e 960 mg, duas vezes por dia, e a análise de farmacocinética populacional também confirmou que a farmacocinética de **Zelboraf**[®] é linear.

Absorção: **Zelboraf**[®] é absorvido com uma mediana de $T_{\text{máx}}$ de, aproximadamente, quatro horas após uma dose única de 960 mg (quatro comprimidos de 240 mg). **Zelboraf**[®] apresenta acumulação acentuada depois de administração repetida de 960 mg, duas vezes por dia, com elevada variabilidade entre pacientes. Em um estudo Fase II, a concentração plasmática média de **Zelboraf**[®], quatro horas depois da administração, aumenta de 3,6 $\mu\text{g/mL}$ no dia 1 até 49,0 $\mu\text{g/mL}$ no dia 15 (intervalo de 5,4 a 118 $\mu\text{g/mL}$).

Em estado de equilíbrio dinâmico (alcançado no dia 15 em 80% dos pacientes), a exposição média de **Zelboraf**[®] no plasma é estável (concentrações antes e duas a quatro horas depois da dose matinal), como indicado pela razão média de 1,13. Observou-se variabilidade acentuada entre pacientes com semelhante exposição plasmática em estado de equilíbrio dinâmico, independentemente da redução da dose.

Depois da administração oral, a constante de taxa de absorção para a população de pacientes com melanoma metastático é estimada em 0,19 h^{-1} (com 101% de variabilidade entre pacientes).

Distribuição: o volume aparente de distribuição populacional para **Zelboraf**[®] em pacientes com melanoma metastático é estimado em 91 L (com variabilidade de 64,8% entre os pacientes). *In vitro*, **Zelboraf**[®] mostrou-se altamente ligado a proteínas plasmáticas humanas (> 99%).

Metabolismo: as proporções relativas de **Zelboraf**[®] e os seus metabólitos foram caracterizados em um estudo de equilíbrio de massa humana com uma dose única de vemurafenibe marcado com C^{14} administrado oralmente no estado de equilíbrio.

Em média, 95% da dose foi recuperada dentro de 18 dias. A maior parte (94%) nas fezes e < 1% recuperada da urina. Enquanto a CYP3A4 é a enzima primária responsável pelo metabolismo de **Zelboraf**[®] *in vitro*, metabólitos conjugados (glucuronidação e glicosilação) foram também identificados em humanos. No entanto, o composto-mãe era o componente predominante no plasma (95%). Embora o metabolismo não pareça resultar em uma quantidade relevante de metabólito no plasma, a importância do metabolismo para a excreção não pode ser excluída.

Início da ação: no estudo NO25026, o tempo até resposta foi avaliado em pacientes com resposta confirmada. Avaliações tumorais foram realizadas a cada 6 semanas nas primeiras 12 semanas e a cada 9 semanas durante o restante do tratamento. Entre os 106 pacientes do braço de **Zelboraf**[®] com resposta confirmada, o tempo mediano até resposta foi de 1,45 mês (variação: 1,0 a 5,5). A maioria desses pacientes (75%) respondeu ao tratamento com **Zelboraf**[®] já na primeira avaliação tumoral pós-basal (1,6 mês).

Eliminação: a eliminação aparente populacional de **Zelboraf**[®] em pacientes com melanoma metastático é estimada em 29,3 L/dia (com variabilidade entre pacientes de 31,9%). A mediana de meia-vida de eliminação individual para **Zelboraf**[®] é de 56,9 horas (o intervalo entre os percentis 5° e 95° é de 29,8 - 119,5 horas).

Farmacocinética em populações especiais

Idosos: com base na análise de farmacocinética populacional, a idade não tem efeito estatisticamente significativo sobre a farmacocinética de **Zelboraf**[®].

Sexo: na análise de farmacocinética populacional, descobriu-se que o sexo é estatisticamente significativo na explicação da variabilidade entre os pacientes, com uma eliminação aparente 17% maior e um volume aparente de distribuição 48% maior em homens. No entanto, os resultados da análise populacional mostraram que as diferenças em exposição são relativamente pequenas (com uma $AUC_{12 \text{ horas}}$ e $C_{\text{máx}}$ em estado de equilíbrio dinâmico estimadas de 792 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ e 67 $\mu\text{g}/\text{mL}$ em mulheres e 696 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ e 63 $\mu\text{g}/\text{mL}$ em homens, respectivamente), indicando que não existe necessidade de ajuste de dose com base no sexo.

Crianças: nenhum estudo foi conduzido para investigar a farmacocinética de **Zelboraf**[®] em crianças.

Insuficiência renal: não foram conduzidos estudos farmacocinéticos de **Zelboraf**[®] em pacientes com função renal comprometida.

Insuficiência hepática: com base em dados pré-clínicos e no estudo de equilíbrio de massa humano, **Zelboraf**[®] é eliminado principalmente pelo fígado. Não foi conduzido nenhum estudo farmacocinético de **Zelboraf**[®] em pacientes com insuficiência hepática.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Zelboraf[®] é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade conhecida ao vemurafenibe ou qualquer dos excipientes contidos no comprimido revestido.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Gerais

Pacientes tratados com **Zelboraf**[®] precisam ser portadores de tumor com mutação BRAF V600E positiva confirmada por um teste validado.

Doenças malignas

Carcinoma Espinocelular Cutâneo (CEC)

Foram reportados casos de CEC (que incluem os classificados como queratoacantoma ou queratoacantoma do tipo misto) em pacientes tratados com **Zelboraf**[®] (vide item “Reações Adversas”). CEC geralmente ocorreu precocemente no decorrer do tratamento. Os fatores de risco potenciais associados com CEC, em estudos clínicos de **Zelboraf**[®], incluíram idade (≥ 65 anos), câncer cutâneo prévio e exposição crônica ao sol. Casos de CEC foram tipicamente tratados com excisão simples, e os pacientes puderam continuar o tratamento sem ajuste da dose.

Recomenda-se que todos os pacientes sejam submetidos à avaliação dermatológica antes do início da terapia e sejam monitorados rotineiramente enquanto estiverem em terapia. Qualquer lesão cutânea suspeita deve ser retirada, enviada para avaliação dermatopatológica e tratada em conformidade com o padrão local de tratamento. O monitoramento deve continuar durante seis meses depois da descontinuação de **Zelboraf**[®] ou até o início de outra terapia antineoplásica.

Os pacientes devem ser orientados a informar ao seu médico sobre a eventual ocorrência de qualquer alteração cutânea.

Carcinoma espinocelular não cutâneo (CEC não cutâneo)

Têm sido reportados casos de CEC não cutâneo envolvendo pacientes recebendo **Zelboraf**[®]. Os pacientes devem ser submetidos a exame de cabeça e pescoço, constituído, pelo menos, de uma inspeção visual de mucosa oral e palpação de linfonodos antes do início do tratamento e a cada três meses durante o tratamento. Além disso, os pacientes devem ser submetidos à Tomografia Computadorizada (TC) de tórax antes do início do tratamento e a cada seis meses durante o tratamento. Exames pélvicos (para mulheres) e exames anais são recomendados antes e no final do tratamento ou quando considerados clinicamente indicados.

Depois da descontinuação de **Zelboraf**[®], o monitoramento para CEC não cutâneo deve continuar durante até seis meses ou até o início de outra terapia antineoplásica. Achados anormais devem ser avaliados conforme indicação clínica.

Novo melanoma primário

Novos melanomas primários têm sido reportados em estudos clínicos. Os casos foram tratados com ressecção e os pacientes continuaram em tratamento sem ajuste de dose. Monitoramento de lesões de pele deve ocorrer conforme descrito acima para CEC.

Outras doenças malignas

Com base no mecanismo de ação, **Zelboraf**[®] pode causar progressão de cânceres associados com mutações RAS (vide item “Reações Adversas”, Pós-comercialização). **Zelboraf**[®] deve ser usado com cautela em pacientes com câncer associado à mutação RAS prévio ou concomitante.

Reações de hipersensibilidade

Reações de hipersensibilidade graves, que incluem anafilaxia, foram reportadas em associação com **Zelboraf**[®] (vide itens “Reações Adversas” e “Contraindicações”). Reações de hipersensibilidade graves incluem erupção generalizada e eritema ou hipotensão. O tratamento com **Zelboraf**[®] deve ser definitivamente descontinuado em pacientes que apresentaram reação grave de hipersensibilidade.

Reações dermatológicas

Reações dermatológicas graves têm sido reportadas em pacientes recebendo **Zelboraf**[®], incluindo casos raros de síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica no estudo clínico pivotal. Reação ao medicamento com eosinofilia e sintomas sistêmicos (síndrome DRESS) tem sido relatada em associação com **Zelboraf**[®] (vide item “Reações Adversas”, Pós-comercialização). O tratamento com **Zelboraf**[®] deve ser definitivamente descontinuado em pacientes que experimentaram reação dermatológica grave.

Potencialização da toxicidade à radiação

Casos de dermatite relacionada à radiação e sensibilização à radiação foram reportados em pacientes tratados com radiação antes, durante ou após o tratamento com **Zelboraf**[®] (vide itens “Interações medicamentosas” e “Reações Adversas”, Pós-comercialização). A maioria dos casos foi de natureza cutânea, mas alguns casos envolveram órgãos viscerais e tiveram desfechos fatais.

Zelboraf[®] deve ser usado com cautela quando administrado concomitantemente ou após o tratamento com radiação.

Prolongamento de QT

Prolongamento de QT dependente de exposição foi observado em um sub-estudo Fase II não controlado, aberto, sobre QT, em pacientes com melanoma metastático previamente tratados (vide item “Reações Adversas”). O prolongamento de QT pode levar a risco aumentado de arritmias ventriculares, que inclui *Torsade de Pointes*. O tratamento com **Zelboraf**[®] não é recomendado a pacientes com anormalidades eletrolíticas não corrigíveis, síndrome de QT longo ou que estejam recebendo produtos medicinais que reconhecidamente prolongam o intervalo QT.

Eletrcardiograma (ECG) e eletrólitos devem ser monitorados antes do tratamento com **Zelboraf**[®] e depois da modificação de dose. O monitoramento posterior deve ocorrer mensalmente durante os primeiros três meses de tratamento, e, depois, a cada três meses, ou mais frequentemente se houver indicação clínica. O início do tratamento com **Zelboraf**[®] não é recomendado a pacientes com QTc > 500 ms. Se, durante o tratamento, QTc exceder 500 ms (CTCAE grau ≥ 3), o tratamento com **Zelboraf**[®] deve ser temporariamente interrompido, as alterações eletrolíticas devem ser corrigidas, e os fatores de risco cardíaco para prolongamento de QT (por exemplo: insuficiência cardíaca congestiva e bradiarritmias) devem ser controlados. A reintrodução do tratamento não deve ocorrer até que QTc diminua para menos de 500 ms e deve ser reiniciado em dose menor, como descrito na Tabela 3. Recomenda-se descontinuação definitiva do tratamento com **Zelboraf**[®] se, depois da correção dos fatores de risco associados, o aumento de QTc atingir valores > 500 ms e houver alteração > 60 ms em relação aos valores pré-tratamento.

Lesão hepática

Lesão hepática, incluindo casos de lesão hepática grave, foi relatada com **Zelboraf**[®] (vide item “Reações Adversas”, subitens “Pós-comercialização” e “Alterações laboratoriais”).

Podem ocorrer anormalidades laboratoriais hepáticas com **Zelboraf**[®] (vide item “Reações Adversas”). Enzimas hepáticas (transaminases e fosfatase alcalina) e bilirrubinas devem ser medidas antes do início do tratamento e monitoradas mensalmente durante o tratamento ou se clinicamente indicado. Alterações laboratoriais devem ser tratadas com redução da dose, interrupção do tratamento ou com descontinuação do tratamento (vide itens “Posologia e Modo de Usar” e “Modificações de Dose”).

Fotossensibilidade

Reportou-se fotossensibilidade leve a grave em pacientes que foram tratados com **Zelboraf**[®] em estudos clínicos (vide item “Reações Adversas”). Todos os pacientes devem ser orientados a evitar exposição ao sol enquanto estiverem recebendo **Zelboraf**[®] e por, no mínimo, cinco dias após a descontinuação do tratamento. Durante tratamento com este medicamento e por, no mínimo, cinco dias após a descontinuação do tratamento, os pacientes devem ser orientados a usar roupas que protejam do sol e filtro solar UVA/UVB de amplo espectro e protetor labial (FPS ≥ 30), para ajudar a proteger contra queimaduras, quando estiverem fora de casa.

Para eventos adversos de fotossensibilidade de grau 2 (intolerável) ou mais, são recomendadas modificações de dose (vide itens “Posologia e Modo de Usar” e “Modificações de Dose”).

Reações oftalmológicas

Reações oftalmológicas graves, incluindo uveíte, foram relatadas. Os pacientes devem ser monitorados rotineiramente em relação às reações oftalmológicas (vide item “Reações Adversas”).

Administração concomitante com ipilimumabe

Em um estudo Fase I, aumentos de transaminases e bilirrubina grau 3 assintomáticos foram relatados com a administração concomitante de ipilimumabe (3 mg/kg) e **Zelboraf**[®] (960 mg duas vezes ao dia ou 720 mg duas vezes ao dia). Com base nesses dados, não se recomenda a administração concomitante de ipilimumabe e **Zelboraf**[®].

Testes laboratoriais

Teste de função hepática: anormalidades laboratoriais hepáticas podem ocorrer com **Zelboraf**[®] (elevação de transaminases, fosfatase alcalina e bilirrubina).

Enzimas hepáticas devem ser medidas antes do início do tratamento e monitoradas mensalmente durante o tratamento ou conforme indicado clinicamente. Para recomendações de modificações de dose, vide item “Posologia e Modo de Usar”, Tabela 3.

Creatinina: foram reportadas anormalidades laboratoriais sendo que, na maior parte dos casos, a elevação de creatinina foi leve (> 1-1,5 x ULN) a moderada (> 1,5 – 3 x ULN). Na maior parte dos casos, as elevações de creatinina aparentam ser naturalmente reversíveis.

Creatinina sérica deve ser medida antes do início do tratamento e periodicamente monitorada durante o tratamento, conforme indicação clínica. Para recomendações de modificações de dose, vide item “Posologia e Modo de Usar”, Tabela 3.

Capacidade para dirigir veículos ou operar máquinas

Não foram realizados estudos sobre os efeitos de **Zelboraf**[®] sobre a capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas.

Uso em populações especiais

Uso pediátrico: a segurança e a eficácia de **Zelboraf**[®] em crianças abaixo dos 18 anos de idade não foram estabelecidas.

Uso geriátrico: noventa e quatro de 336 pacientes (28%) com melanoma irrecorrível ou metastático tratados com **Zelboraf**[®] no estudo Fase III tinham 65 anos ou mais. Pacientes idosos (≥ 65 anos) podem ter maior probabilidade de apresentar eventos adversos, que incluem CEC, redução de apetite e distúrbios cardíacos. Os efeitos de **Zelboraf**[®] na sobrevida global, sobrevida livre de progressão e porcentagem de melhor resposta total foram similares em pacientes idosos e mais jovens.

Sexo: os eventos adversos grau 3 que foram reportados com maior frequência em mulheres que em homens foram erupção cutânea, artralgia e fotossensibilidade (vide item “Farmacocinética em Populações Especiais”).

Insuficiência renal: Dados relativos ao tratamento com **Zelboraf**[®], em pacientes com insuficiência renal, são limitados. O risco de aumento de exposição em pacientes com insuficiência renal grave não pode ser excluído.

Insuficiência hepática: Dados relativos ao tratamento com **Zelboraf**[®], em pacientes com insuficiência hepática, são limitados. Como **Zelboraf**[®] é eliminado pelo fígado, pacientes com insuficiência hepática grave podem ter aumento de exposição.

Carcinogenicidade: não foram conduzidos estudos de carcinogenicidade.

Outros: estudos de toxicologia com doses repetidas identificaram o fígado e a medula óssea como órgãos-alvo nos cães. Efeitos tóxicos reversíveis (necrose e degeneração hepáticas) no fígado em exposições abaixo da exposição clínica (com base nas comparações de AUC) foram notados em um estudo de 13 semanas em cães, com administração duas vezes por dia. Notou-se necrose focal de medula óssea em um cão em um estudo de 39 semanas encerrado prematuramente com administração duas vezes ao dia em exposições dentro da faixa de exposições clínicas.

Foi demonstrado que **Zelboraf**[®] é fototóxico *in vitro* em cultura de fibroblastos murinos depois de irradiação UVA, mas não *in vivo* em um estudo com ratos.

A inibição de CYP2C9 por **Zelboraf**[®] foi observada *in vitro* (isto é, IC₅₀ de 5,9 μ M).

Mutagenicidade: os estudos de genotoxicidade padrão com **Zelboraf**[®] foram todos negativos.

Comprometimento de fertilidade: Não foram conduzidos estudos específicos em animais para avaliar o efeito de **Zelboraf**[®] na fertilidade. No entanto, não foram notados achados histopatológicos em órgãos reprodutivos de ratos machos e fêmeas em estudos toxicológicos de dose repetida com doses de até 450 mg/kg/dia (aproximadamente 0,6 e 1,6 vezes a exposição humana baseada na AUC de machos e fêmeas, respectivamente) e em cães com doses até 450 mg/kg/dia (aproximadamente 0,4 vezes a exposição clínica humana baseada na AUC em machos e fêmeas, respectivamente).

Teratogenicidade: **Zelboraf**[®] não revelou nenhuma evidência de teratogenicidade em embriões / fetos de ratos em doses de até 250 mg/kg/dia (aproximadamente 1,7 vez a exposição clínica humana, com base em AUC) ou embriões

/ fetos de coelhos em doses de até 450 mg/kg/dia (aproximadamente 0,7 vez a exposição clínica humana, com base em AUC).

Níveis da droga nos fetos foram de 3% a 5% dos níveis maternos, o que indica que **Zelboraf**[®] tem o potencial de ser transmitido da mãe para o feto em desenvolvimento.

Gravidez e lactação

Categoria de risco na gravidez: B. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Gravidez: não há estudos em gestantes. Não foi demonstrada evidência de teratogenicidade de **Zelboraf**[®] em embriões ou fetos de ratos (vide item “Teratogenicidade”).

Zelboraf[®] deve ser administrado a mulheres grávidas apenas se os possíveis benefícios para a mãe superarem o possível risco para o feto. Mulheres com possibilidade de engravidar e homens devem usar medidas contraceptivas adequadas durante a terapia com **Zelboraf**[®] e durante, pelo menos, seis meses depois da sua descontinuação.

Trabalho de parto e parto: a segurança do uso de **Zelboraf**[®] durante o trabalho de parto e o parto não foi estabelecida.

Aleitamento materno: não se sabe se **Zelboraf**[®] é excretado no leite humano. Não é possível excluir risco para recém-nascidos ou lactentes. Deve-se tomar decisão entre descontinuar a amamentação ou **Zelboraf**[®] depois de considerar os benefícios do aleitamento materno para a criança e os benefícios da terapia para a mãe.

Até o momento, não há informações de que **Zelboraf**[®] (vemurafenibe) possa causar doping.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Efeitos de Zelboraf[®] em enzimas metabolizadoras de medicamentos

Resultados de um estudo *in vivo* de interação entre medicamentos em pacientes com melanoma metastático demonstraram que **Zelboraf**[®] é um inibidor moderado de CYP1A2 e indutor de CYP3A4.

Não é recomendado o uso concomitante de **Zelboraf**[®] com agentes metabolizados pelo CYP1A2 e CYP3A4 que possuam janelas terapêuticas estreitas. Se a administração concomitante não puder ser evitada, é necessário ter cautela, uma vez que **Zelboraf**[®] pode aumentar a exposição plasmática de medicamentos contendo substratos CYP1A2 e diminuir a exposição plasmática de medicamentos contendo substratos CYP3A4. Se clinicamente indicada, redução de dose do medicamento concomitante contendo substrato CYP1A2 pode ser considerada. A coadministração de **Zelboraf**[®] aumentou a AUC da cafeína (substrato CYP1A2) 2,6 vezes, enquanto decresceu a AUC de midazolam (substrato CYP3A4) em 39% nos estudos clínicos. Em outro estudo clínico, **Zelboraf**[®] aumentou AUC_{última} e AUC_{inf} de uma dose única de 2 mg de tizanidina (um substrato CYP1A2) em, aproximadamente, 4,2 e 4,7 vezes, respectivamente.

A AUC de dextrometorfano (substrato CYP2D6) e de seu metabólito dextrorfano aumentaram aproximadamente 47%, indicando um efeito sobre a cinética de dextrometorfano que talvez não possa ser mediada pela inibição de CYP2D6.

A administração concomitante de **Zelboraf**[®] resultou em um aumento de 18% na AUC de S-varfarina (substrato CYP2C9). É necessário ter cautela e considerar monitoramento RNI (Razão Normalizada Internacional) adicional quando **Zelboraf**[®] é administrado concomitantemente com varfarina.

Zelboraf[®] inibe moderadamente o CYP2C8 *in vitro*. A relevância *in vivo* desse achado é desconhecida, mas o risco de um efeito clinicamente relevante na administração concomitantemente com substratos do CYP2C8 não pode ser

excluído. A administração concomitante de substratos do CYP2C8 com uma janela terapêutica estreita deve ser feita com cautela, pois **Zelboraf**[®] pode aumentar as concentrações desses substratos.

Medicamentos que inibem ou induzem CYP3A4

Baseado em dados *in vitro*, **Zelboraf**[®] é um substrato de CYP3A4 e, portanto, a administração concomitante de um forte inibidor ou indutor de CYP3A4 pode alterar as concentrações de **Zelboraf**[®]. Fortes inibidores de CYP3A4 (ex.: cetoconazol, itraconazol, claritromicina, atazanavir, nefazodona, saquinavir, telitromicina, ritonavir, indinavir, nelfinavir e voriconazol) e indutores (ex.: fenitoína, carbamazepina, rifampicina, rifabutina, rifapentina e fenobarbital) devem ser utilizados com cautela quando administrados concomitantemente ao **Zelboraf**[®].

Tratamento com radiação

Potencialização de toxicidade relacionada ao tratamento com radiação foi reportada em pacientes recebendo **Zelboraf**[®] (vide itens “Advertências e Precauções” e “Reações Adversas”, Pós-comercialização). Na maioria dos casos, pacientes recebendo regimes radioterápicos maiores ou iguais a 2 Gy/dia (regimes hipofracionados).

Interação de Zelboraf[®] com sistema de transporte de medicamentos

Estudos *in vitro* demonstraram que **Zelboraf**[®] é tanto um substrato quanto um inibidor do transportador de efluxo, glicoproteína P (P-gp) e da proteína resistente ao câncer de mama (BCRP).

O estudo clínico de interação medicamentosa GO28394 utilizando medicamento contendo substrato P-gp (digoxina) demonstrou que doses orais múltiplas de **Zelboraf**[®] (960 mg, duas vezes ao dia) aumentam a exposição de uma dose oral única de digoxina, com um aumento de, aproximadamente, 1,8 e 1,5 vezes da AUC_{última} e C_{máx} de digoxina, respectivamente. Deve-se ter cautela quando dosar **Zelboraf**[®] concomitantemente com substratos P-gp. Deve ser considerada redução de dose do medicamento concomitante contendo substrato P-gp, se clinicamente indicado.

Os efeitos de **Zelboraf**[®] sobre medicamentos que sejam substratos de BCRP e os efeitos de indutores e inibidores de BCRP sobre exposição a **Zelboraf**[®] são desconhecidos.

Estudos *in vitro* também demonstraram que **Zelboraf**[®] é um inibidor da bomba de exportação de sais biliares. A relevância desse achado *in vivo* é desconhecida.

Efeitos de alimentos sobre Zelboraf[®]

Alimentos (refeição rica em gordura) aumentam a biodisponibilidade relativa de uma dose única de 960 mg de **Zelboraf**[®]. As razões geométricas médias entre os estados alimentado e em jejum para C_{máx} e AUC foram 2,5 e 4,6 à 5,1 vezes, respectivamente. O T_{máx} mediano aumentou de 4 para 7,5 horas quando uma dose única de **Zelboraf**[®] foi administrada com alimentos. Foram coletados dados de segurança e eficácia dos estudos pivotais de pacientes utilizando **Zelboraf**[®] com ou sem alimentos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenamento

Zelboraf[®] deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30 °C), na embalagem original, protegido da umidade.

Prazo de validade

Este medicamento possui prazo de validade de 24 meses a partir da data de fabricação.

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.

Descarte de medicamentos não utilizados e / ou com data de validade vencida

O descarte de medicamentos no meio ambiente deve ser minimizado. Os medicamentos não devem ser descartados no esgoto, e o descarte em lixo doméstico deve ser evitado. Utilize o sistema de coleta local estabelecido, se disponível.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Dose habitual

A dose recomendada de **Zelboraf**[®] é de 960 mg (quatro comprimidos de 240 mg), duas vezes por dia, totalizando oito comprimidos ao dia. A primeira dose deve ser tomada pela manhã e a segunda à noite, aproximadamente, 12 horas mais tarde. As doses podem ser tomadas com ou sem alimentos (vide item “Interações Medicamentosas - Efeitos de alimentos sobre **Zelboraf**[®]”).

Os comprimidos de **Zelboraf**[®] devem ser deglutidos inteiros, acompanhados de um copo de água.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

Duração do tratamento

Recomenda-se que o tratamento com **Zelboraf**[®] continue até a progressão da doença ou o desenvolvimento de toxicidade inaceitável (vide Tabela 3).

Doses omitidas

Se uma dose for omitida, essa pode ser tomada até quatro horas antes da dose seguinte, para manter o esquema de duas vezes ao dia. As duas doses não devem ser tomadas ao mesmo tempo.

Vômito

Em caso de vômitos após a administração de **Zelboraf**[®], o paciente não deve tomar uma dose adicional do medicamento e o tratamento deve continuar como de costume.

Modificações de dose (vide itens “Advertências e Precauções” e “Reações Adversas”)

O manejo de eventos adversos sintomáticos ou prolongamento de QTc podem exigir reduções de dose, interrupção temporária ou descontinuação do tratamento com **Zelboraf**[®]. Não são recomendadas modificações ou interrupções de doses para carcinoma espinocelular cutâneo (CEC). Reduções de dose que resultem em administração abaixo de 480 mg, duas vezes por dia, não são recomendáveis.

Tabela 3. Modificações de doses

Modificações recomendadas da dose de Zelboraf [®]		
Grau de toxicidade (CTC-AE)*	Modificações de dose de Zelboraf [®] durante o período de tratamento	Modificações de dose para retomar tratamento
Grau 1 ou grau 2 tolerável	Sem modificação	Não se aplica
Grau 2 intolerável ou grau 3		
1 ^a ocorrência [^]	Interromper até resolução: grau 0 – 1	Reduza a dose para 720 mg, duas vezes ao dia

2ª ocorrência [^]	Interromper até resolução: grau 0 – 1	Reduza a dose para 480 mg, duas vezes ao dia
3ª ocorrência [^]	Descontinuar permanentemente	Não se aplica
Grau 4		
1ª ocorrência [^]	Descontinuar permanentemente ou interromper até resolução: grau 0 - 1	Reduza a dose para 480 mg, duas vezes ao dia
2ª ocorrência [^]	Descontinuar permanentemente	Não se aplica

* A intensidade dos eventos adversos clínicos classificados de acordo com os Critérios de Terminologia Comuns para Eventos Adversos v 4.0 (CTC-AE)

[^] Qualquer reação adversa onde interrupção do tratamento e redução de dose seja clinicamente indicadas e realizadas.

Orientações especiais para administração

Idosos: não são necessários ajustes especiais de dose para pacientes com 65 anos ou mais.

Crianças: a segurança e a eficácia de **Zelboraf**[®] em crianças e adolescentes (< 18 anos) ainda não foram estudadas.

Insuficiência renal e hepática: a segurança e a eficácia de **Zelboraf**[®] em pacientes com insuficiência renal e hepática não foram estudadas.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas a drogas (RADs) descritas na presente seção foram identificadas a partir de dois estudos clínicos. Um deles foi um estudo Fase III, que incluiu pacientes sem tratamento prévio (N = 675) com melanoma irresssecável ou metastático positivo para mutação BRAF V600. O outro foi um estudo Fase II, que incluiu pacientes com melanoma metastático positivo para a mutação BRAF V600 que tivessem falhado com pelo menos uma terapia sistêmica prévia (N = 132).

No estudo aberto Fase III (NO25026), os pacientes randomizados para o braço de **Zelboraf**[®] receberam uma dose inicial oral, duas vezes por dia, de 960 mg; os pacientes randomizados para o braço de controle ativo receberam dacarbazina 1.000 mg/m² administrada via intravenosa a cada três semanas. A duração mediana do tratamento com **Zelboraf**[®] foi de 3,1 meses, em comparação com 0,8 mês para dacarbazina. O estudo Fase II (NO22657) foi aberto, não controlado, de braço único, em que os pacientes receberam 960 mg de **Zelboraf**[®], duas vezes por dia. A duração mediana do tratamento nesse estudo foi de 5,7 meses.

A tabela a seguir resume as RADs que ocorreram em pelo menos 10% dos pacientes tratados com **Zelboraf**[®] nos estudos Fase III ou Fase II.

Tabela 5. Resumo das RADs * que ocorreram em $\geq 10\%$ no braço de tratamento com **Zelboraf[®]**

RADs	Estudo Fase III: pacientes sem tratamento prévio						Estudo Fase II: pacientes com falha em pelo menos uma terapia sistêmica prévia		
	Zelboraf [®] n = 336			dacarbazina n = 287			Zelboraf [®] n = 132		
	Todos os graus (%)	Grau 3 (%)	Grau 4 (%)	Todos os graus (%)	Grau 3 (%)	Grau 4 (%)	Todos os graus (%)	Grau 3 (%)	Grau 4 (%)
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo									
Erupção	37	8	-	2	-	-	54	7	-
Fotossensibilidade	33	3	-	4	-	-	52	3	-
Alopecia	45	< 1	-	2	-	-	38	-	-
Prurido	23	1	-	1	-	-	32	2	-
Hiperqueratose	24	1	-	< 1	-	-	30	-	-
Exantema maculopapular	9	2	-	< 1	-	-	21	6	-
Queratose actínica	8	-	-	3	-	-	17	-	-
Pele seca	19	-	-	1	-	-	19	-	-
Exantema papular	5	< 1	-	-	-	-	13	-	-
Eritema	14	-	-	2	-	-	10	-	-
Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	8	< 1	-	1	-	-	10	2	-
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conectivo									
Artralgia	53	3	-	3	< 1	-	68	8	-
Mialgia	13	-	-	1	-	-	24	< 1	-
Dor em membro	18	< 1	-	6	2	-	10	-	-
Dor musculoesquelética	8	< 1	-	4	< 1	-	12	-	-
Dor nas costas	8	-	-	5	< 1	-	11	< 1	-
Artrite	2	< 1	-	-	-	-	10	2	-
Distúrbios gerais e condições de administração									
Fadiga	38	2	-	33	2	-	57	4	-
Edema periférico	17	< 1	-	5	-	-	23	-	-
Febre	19	< 1	-	9	< 1	-	19	2	-
Astenia	11	< 1	-	9	< 1	-	2	-	-
Distúrbios gastrintestinais									
Náuseas	35	2	-	43	2	-	42	3	-
Diarreia	28	< 1	-	13	< 1	-	32	< 1	-
Vômitos	18	1	-	26	1	-	28	2	-
Obstipação	12	< 1	-	24	-	-	17	-	-
Distúrbios do sistema nervoso									
Cefaleia	23	< 1	-	10	-	-	29	-	-
Disgeusia	14	-	-	3	-	-	11	-	-
Neuropatia periférica	2	-	-	< 1	-	-	11	< 1	-
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo cistos e pólipos)									

RADs	Estudo Fase III: pacientes sem tratamento prévio						Estudo Fase II: pacientes com falha em pelo menos uma terapia sistêmica prévia		
	Zelboraf® n = 336			dacarbazina n = 287			Zelboraf® n = 132		
	Todos os graus (%)	Grau 3 (%)	Grau 4 (%)	Todos os graus (%)	Grau 3 (%)	Grau 4 (%)	Todos os graus (%)	Grau 3 (%)	Grau 4 (%)
Papiloma cutâneo	21	< 1	-	-	-	-	31	-	-
CEC [#]	24	22	-	< 1	< 1	-	23	23	-
Queratose seborreica	10	< 1	-	1	-	-	14	-	-
Exames									
Gama-glutamyltransferase aumentada	5	3	< 1	1	-	-	15	6	4
Diminuição de peso	8	< 1	-	2	-	-	10	< 1	-
Distúrbios do metabolismo e nutrição									
Redução do apetite	18	-	-	8	< 1	-	23	-	-
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais									
Tosse	8	-	-	7	-	-	15	-	-
Lesões, envenenamentos e complicações de procedimentos									
Queimadura solar	10	-	-	-	-	-	14	-	-

* Reações adversas a drogas, reportadas usando MedDRA e classificadas pelo NCI-CTCAE v 4.0 (critérios de toxicidade comuns NCI) para avaliação de toxicidade.

[#] Todos os casos de carcinoma espinocelular cutâneo deveriam ser reportados como Grau 3, conforme instruções para os investigadores do estudo, e não foi exigida nenhuma modificação ou interrupção de dose.

As seguintes RADs clinicamente relevantes foram reportadas em < 10% do grupo tratado com **Zelboraf®** nos estudos Fase III e Fase II:

Distúrbios de pele e tecido subcutâneo: queratose pilar, paniculite, eritema nodoso, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica.

Distúrbios do sistema nervoso: tontura, paralisia do VII par craniano.

Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo cistos e pólipos): carcinoma basocelular.

Infecções e infestações: foliculite.

Distúrbios oftalmológicos: oclusão da veia da retina, uveíte.

Distúrbios vasculares: vasculite.

Mais informações sobre reações adversas selecionadas

Carcinoma espinocelular cutâneo (CEC) (vide item “Advertências e Precauções”)

A incidência de CEC em pacientes tratados com **Zelboraf®** nos estudos foi de, aproximadamente, 20%. A maioria das lesões retiradas examinadas por um laboratório de dermatopatologia central independente foi classificada como CEC subtipo queratoacantoma ou com aspectos mistos queratoacantoma (52%), sendo ambos os tipos mais benignos

e menos invasivos de CEC. A maioria das lesões classificadas como “outras” (43%) era lesão benigna (por exemplo: verruga vulgar, queratose actínica, queratose benigna, cisto / cisto benigno). O CEC geralmente ocorreu precocemente no decorrer do tratamento, sendo o tempo mediano até o aparecimento pela primeira vez de sete a oito semanas. Dos pacientes que apresentaram CEC, aproximadamente, 33% apresentaram mais de uma ocorrência, com tempo mediano entre as ocorrências de seis semanas. Casos de CEC foram tipicamente tratados com excisão simples, e os pacientes geralmente continuaram em tratamento sem modificação da dose.

Reações de hipersensibilidade (vide item “Advertências e Precauções”)

Foi reportado um caso de reação de hipersensibilidade com erupção cutânea, febre, tremores e hipotensão oito dias depois do início com 960 mg de **Zelboraf**[®], duas vezes por dia, em um estudo clínico. Sintomas similares foram observados com a reintrodução do tratamento com uma dose única de 240 mg de **Zelboraf**[®]. O paciente descontinuou definitivamente **Zelboraf**[®] e se recuperou sem sequelas.

Prolongamento de QT (vide item “Advertências e Precauções”).

A análise de dados ECG centralizados de um sub-estudo Fase II aberto não controlado sobre QT em 132 pacientes tratados com 960 mg de **Zelboraf**[®], duas vezes por dia, mostrou aumento médio de QTc em relação ao valor inicial desde o dia 1 (3,3 ms, IC 95% superior: 5 ms) até o dia 15 (12,8 ms; IC 95% superior: 14,9 ms). Observou-se prolongamento de QTc dependente da exposição nesse estudo, e o efeito médio sobre QTc continuou estável entre 12 e 15 ms depois do primeiro mês de tratamento, sendo o maior prolongamento médio de QTc (15,1 ms; IC 95% superior: 17,7 ms) observado nos primeiros seis meses de tratamento (n = 90 pacientes). Dois pacientes (1,5%) desenvolveram valores absolutos de QTc emergentes com tratamento > 500 ms (CTCAE Grau 3) e apenas um paciente (0,8%) apresentou alteração de QTc > 60 ms em relação ao valor inicial.

Os modelos e simulações de prolongamento de QT resultaram nas seguintes estimativas: para a dose de 960 mg, duas vezes por dia, a porcentagem de pacientes com prolongamento de QTcP que excedia 60 ms foi prevista como 0,05%. A previsão é de que essa porcentagem aumente até 0,2% para pacientes obesos com IMC de 45 kg/m². A porcentagem de pacientes com alteração de QTcP, em relação ao valor inicial maior que 60 ms, foi prevista como 0,043% para homens e 0,046% para mulheres. A porcentagem de pacientes com valores de QTcP acima de 500 ms foi prevista em 0,05% para homens e 1,1% para mulheres.

Alterações laboratoriais

Alterações laboratoriais hepáticas no estudo clínico Fase III estão resumidas na tabela a seguir, como a proporção de pacientes que apresentaram desvio até Grau 3 ou 4 em relação ao valor inicial.

Tabela 6. Alteração de enzimas hepáticas em relação ao valor inicial até Grau 3 / 4*

Parâmetro	Alteração até Grau 3 / 4 em relação ao valor inicial	
	Zelboraf [®] (%)	dacarbazina (%)
GGT	11,5	8,6
AST	0,9	0,4
ALT*	2,8	1,9
Fosfatase alcalina*	2,9	0,4
Bilirrubina*	1,9	-

* Para ALT, fosfatase alcalina e bilirrubina, não houve nenhum paciente com alteração até grau 4 em nenhum dos braços de tratamento.

Tabela 7. Alteração de creatinina em relação ao valor basal

Alterações de creatinina em relação ao valor basal no estudo clínico Fase III são descritas na tabela a seguir:

	Zelboraf® (%)	dacarbazina (%)
Alteração grau \geq 1 em relação ao valor basal (todos os graus)	27,9	6,1
Alteração grau \geq 1 em relação ao valor basal a grau 3 ou maior	1,2	1,1
• Para grau 3	0,3	0,4
• Para grau 4	0,9	0,8

Pós-comercialização

Tabela 8. Reações adversas reportadas no período pós-comercialização

Classe de sistemas e órgãos	RADs	Frequência
Distúrbios hepatobiliares	Lesão hepática (vide item “Advertências e Precauções”, subitem “Lesão hepática”)	Incomum
Doenças do sangue e sistemas linfáticos	Neutropenia	Incomum
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo cistos e pólipos)	Leucemia mielomonocítica crônica (LMMC)* Adenocarcinoma pancreático# Vide item “Advertências e Precauções”	Frequência desconhecida
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo	Reação ao medicamento com eosinofilia e sintomas sistêmicos (síndrome DRESS) Vide item “Advertências e Precauções”	Frequência desconhecida
Lesões, envenenamentos e complicações de procedimentos	Danos causados pela radiação^ Vide item “Advertências e Precauções”	Frequência desconhecida
Distúrbios gastrintestinais	Pancreatite	Incomum
Distúrbios renais e urinários	Lesão renal aguda	Frequência desconhecida

* Progressão de leucemia mielomonocítica crônica preexistente com mutação n-ras.

Progressão de adenocarcinoma pancreático preexistente com mutação n-ras.

^ Incluindo as seguintes reações por radiação: dermatite, danos na pele, pneumonite, esofagite, proctite, hepatite, cistite e necrose.

Informações adicionais sobre reações adversas selecionadas

Lesão renal aguda: um amplo espectro de casos renais foi reportado com **Zelboraf®**, variando de elevações de creatinina leves / moderadas a nefrite intersticial aguda e necrose tubular aguda, algumas observadas em relação a eventos de desidratação. Na maioria dos casos, elevações de creatinina aparentam ser naturalmente reversíveis.

Alterações laboratoriais

No período pós-comercialização, foram reportadas alterações laboratoriais de fígado incluindo limite máximo do normal (ULN) ALT \geq 5x, ULN ALP \geq 2x, ULN ALT \geq 3x e elevação simultânea da concentração de bilirrubina ($>$ 2x ULN).

Alterações laboratoriais de creatinina foram reportadas no contexto pós-comercialização.

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 imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo sistema Vigilância - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Não existe nenhum antídoto específico para superdosagem com **Zelboraf**[®]. Os pacientes que desenvolverem reações adversas devem receber tratamento sintomático adequado. Toxicidades que limitam as doses de **Zelboraf**[®] incluem erupção cutânea com prurido e fadiga. Em caso de suspeita de superdosagem, **Zelboraf**[®] deve ser suspenso e instituído tratamento de suporte.

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

MS - 1.0100.0656

Farm. Resp.: Tatiana Tsiomis Díaz – CRF-RJ n° 6942

Fabricado para F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basileia, Suíça
por Roche S.p.A., Segrate, Milão, Itália

Zelboraf[®] é comercializado sob licença de Plexxikon Inc., membro do grupo Daiichi Sankyo

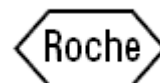
Registrado, importado e distribuído no Brasil por

Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.

Estrada dos Bandeirantes, 2.020 CEP 22775-109 - Rio de Janeiro - RJ

CNPJ: 33.009.945/0023-39

Serviço Gratuito de Informações - 0800 7720 289



www.roche.com.br

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 23/02/2016.

CDS 7.0B_Prof



Histórico de alteração para bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS) *	Apresentações relacionadas
24/07/2013	0602346/13-1	MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	24/07/2013	0602346/13-1	MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	24/07/2013	4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Comprimidos revestidos de 240 mg, em caixa contendo 56 comprimidos
26/02/2014	0150059/14-7	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	26/02/2014	0150059/14-7	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	0150059/14-7	3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Comprimidos revestidos de 240 mg, em caixa contendo 56 comprimidos
03/06/2014	0438660/14-4	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	03/06/2014	0438660/14-4	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	03/06/2014	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Comprimidos revestidos de 240 mg, em caixa contendo 56 comprimidos

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS) *	Apresentações relacionadas
02/09/2014	0727696/14-6	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	02/09/2014	0727696/14-6	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	02/09/2014	6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS//VP	Comprimidos revestidos de 240 mg, em caixa contendo 56 comprimidos
12/03/2015	0220751/15-6	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	12/03/2015	0220751/15-6	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	12/03/2015	<u>Bula para profissional da saúde</u> - Características farmacológicas - Advertências e precauções - Interações medicamentosas - Reações adversas <u>Bula para paciente</u> - O que devo saber antes de usar este medicamento? - Quais os males que este medicamento pode me causar?	VPS//VP	Comprimidos revestidos de 240 mg, em caixa contendo 56 comprimidos
15/04/2015	0325419/15-4	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/04/2015	0325419/15-4	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/04/2015	<u>Bula para profissionais da saúde</u> - Posologia e modo de usar	VPS	Comprimidos revestidos de 240 mg, em caixa contendo 56 comprimidos

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS) *	Apresentações relacionadas
06/11/2015	Não disponível	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	06/11/2015	Não disponível	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	06/11/2015	<u>Bula para profissional da saúde</u> - Advertências e precauções - Interações medicamentosas - Reações adversas <u>Bula para paciente</u> - O que devo saber antes de usar este medicamento? - Quais os males que este medicamento pode me causar?	VPS//VP	Comprimidos revestidos de 240 mg, em caixa contendo 56 comprimidos
23/02/2016	Não disponível	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/5/2012 26/7/2013	0457057/12-0 0610423/13-1	MEDICAMENTO NOVO - Alteração de Texto de Bula MEDICAMENTO NOVO - Alteração de Texto de Bula	24/01/2016	<u>Bula para profissional da saúde</u> - Resultados de eficácia - Características farmacológicas - Interações medicamentosas - Posologia e modo de usar <u>Bula para paciente</u> - O que devo saber antes de usar este medicamento? - Como devo usar este medicamento?	VPS//VP	Comprimidos revestidos de 240 mg, em caixa contendo 56 comprimidos

*VP = versão de bula do paciente / VPS = versão de bula do profissional da saúde