

Zelboraf**Roche**

vemurafenibe

Inibidor seletivo da quinase oncogênica serina-treonina BRAF.**IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO****Nome do produto:** Zelboraf**Nome genérico:** vemurafenibe**APRESENTAÇÕES**

Comprimidos revestidos de 240 mg, em caixa contendo 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.

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). A sobrevida global foi mais prolongada com **Zelboraf**, em comparação com dacarbazina, com razão de risco (*Hazard Ratio*) de 0,37 (IC 95%: 0,26; 0,55), o que representa redução de 63% na chance de óbito com **Zelboraf**, em comparação com dacarbazina. As estimativas de Kaplan-Meier (K-M) das porcentagens de sobrevida em seis meses foram de 84% (IC 95%: 78%, 89%) para **Zelboraf** e 64% (IC 95%: 56%, 73%) para dacarbazina. No momento da análise, estimativas de

K-M para SG mediana para os dois braços de tratamento foram consideradas não confiáveis, por causa do pequeno número de pacientes em acompanhamento depois do mês 7. SLP de acordo com avaliação do investigador foi mais prolongada 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. 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. O tempo mediano de acompanhamento para SG no grupo de **Zelboraf** foi de 3,75 meses (intervalo de 0,3 a 10,8) e no grupo dacarbazina foi de 2,33 meses (intervalo $< 0,1$ a 10,3).

Os resultados de eficácia estão resumidos na Tabela 1 e Figuras 1 e 2.

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

	Zelboraf (n = 336)	Dacarbazina (n = 336)	Valor de p ^c
Sobrevida global* Razão de risco (<i>Hazard Ratio</i>) (IC 95%) ^a	0,37 (0,26; 0,55)		< 0,0001
Porcentagem de sobrevida em seis meses (IC 95%) ^b	84% (78%, 89%)	64% (56%, 73%)	-
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 Teste *log-rank* não estratificado

* No momento da análise, estimativas de Kaplan-Meier de SG mediana para os dois braços de tratamento foram consideradas não confiáveis, por causa do pequeno número de pacientes no acompanhamento ($< 10\%$) depois do mês 7, com base nas recomendações em Pocock e colaboradores.³

Figura 1. Curvas de Kaplan-Meier de sobrevida global - pacientes sem tratamento prévio

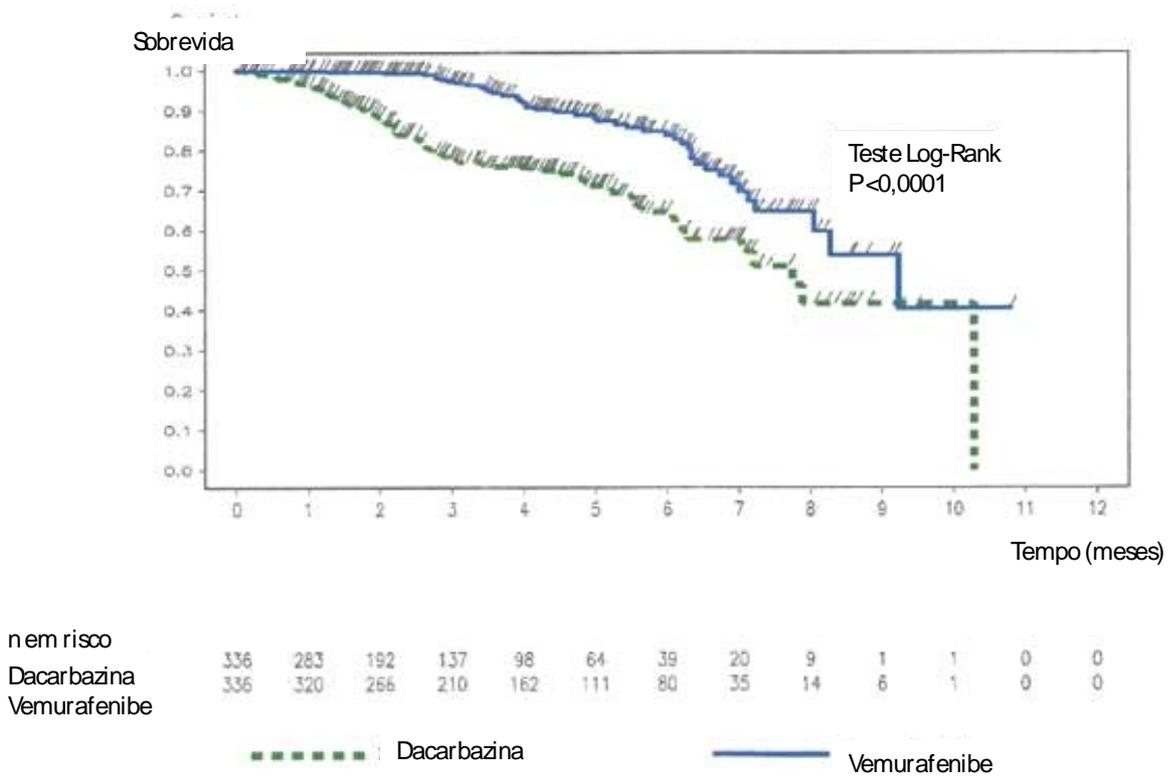
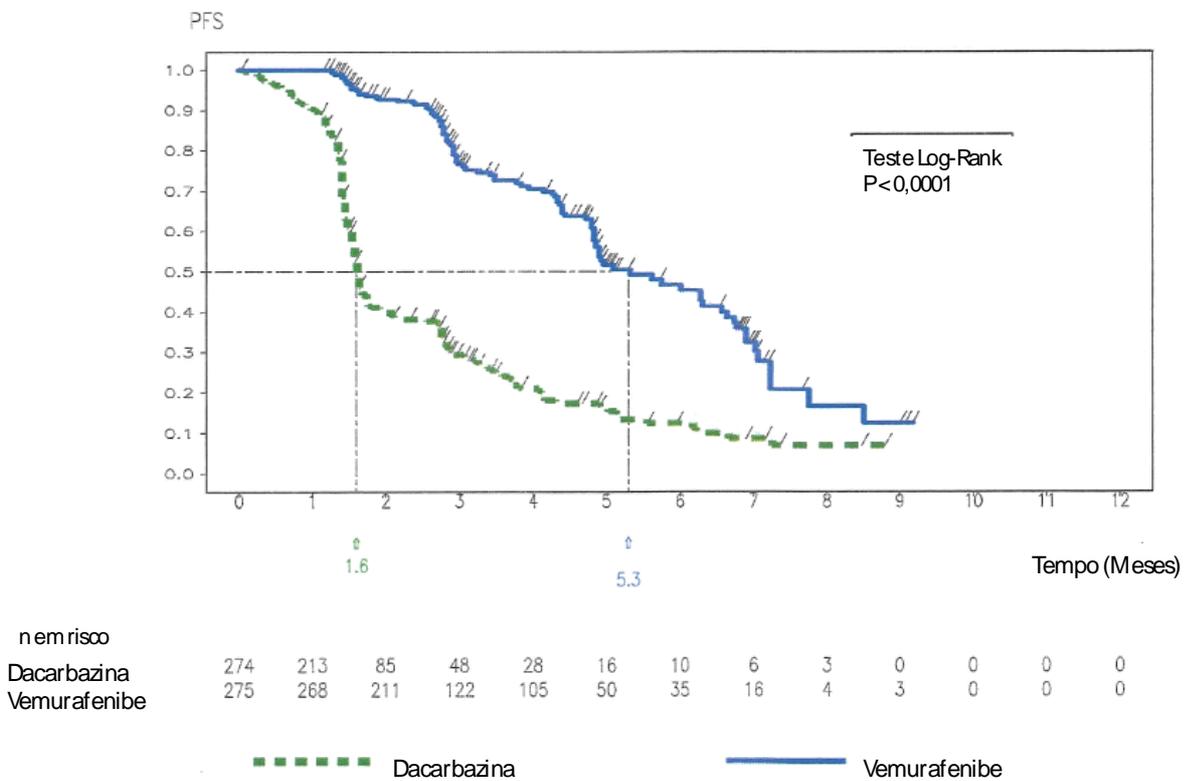


Figura 2. Curvas de Kaplan-Meier de sobrevida livre de progressão - pacientes sem tratamento prévio



A proporção de pacientes com melhora em seu estado clínico geral de acordo com o médico assistente 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 sistêmica 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 atingido). Foi observada doença estável por RECIST 1.1 em 30% dos pacientes. A sobrevivência global mediana não havia sido atingida (IC 95%: 9,5, não atingida), e a porcentagem de sobrevivência 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)
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. Pocock SJ, Clayton TC, Altman DG. Survival plots of time-to-event outcomes in clinical trials: good practice and pitfalls. The Lancet. Vol 359 May 11, 2002. (CDS Vs 1.0)

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Mecanismo de ação: **Zelboraf** é um inibidor de baixo peso molecular disponível por via oral da forma ativada da enzima serina-treonina BRAF quinase. Mutações do gene BRAF resultam em ativação constitutiva da proteína BRAF, que pode promover sinalização hiperativa e proliferação celular na ausência de fatores de crescimento típicos. Como inibidor potente e seletivo da BRAF oncogênica, **Zelboraf** suprime o fluxo de sinalização por meio da quinase de proteína ativada por mitógeno (MAPK). O substrato com melhor caracterização de BRAF é chamado MEK. A fosforilação de MEK por BRAF resulta na ativação de pMEK, que, por sua vez, fosforila ERK em pERK, e se transloca para dentro do núcleo, onde ativa fatores transcricionais responsáveis pela estimulação da proliferação celular e da sobrevivência da célula. Estudos pré-clínicos *in vitro* demonstraram que **Zelboraf** inibe de forma potente a fosforilação e ativação MEK e ERK e, conseqüentemente, suprime a proliferação celular em células tumorais que expressam proteínas BRAF V600 com mutação.

Propriedades farmacocinéticas

Os parâmetros farmacocinéticos para **Zelboraf** foram determinados usando análise não compartimental em um estudo Fase I e um estudo Fase III (20 pacientes depois de 15 dias de administração de 960 mg, duas vezes ao dia, e 204 pacientes em equilíbrio dinâmico no dia 22). As médias de C_{\max} , C_{\min} e AUC (área sob a curva)_{0-12h} foram de, aproximadamente, 60 µg/mL, 53 µg/mL e 600 µg*h/mL. A análise de farmacocinética (PK) populacional usando dados agrupados de 458 pacientes estimou a mediana de C_{\max} , C_{\min} e AUC em estado de equilíbrio dinâmico como sendo de 62 µg/mL, 59 µg/mL e 734 µg*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**, na dose de 960 mg, duas vezes por dia, em comprimido de 240 mg, é absorvido com uma mediana de $T_{\text{máx}}$ de, aproximadamente, quatro horas. **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 µg/mL no dia 1 até 49,0 µg/mL no dia 15 (intervalo de 5,4 a 118 µg/mL).

Em estado de equilíbrio dinâmico, 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 porcentagem de absorção para a população de pacientes com melanoma metastático é estimada em $0,19 \text{ h}^{-1}$ (com 101% de variabilidade entre pacientes).

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

Metabolismo: as proporções relativas de **Zelboraf** e os seus metabólitos foram caracterizados em um estudo de equilíbrio de massa humana.

Em média, 95% da dose foi recuperada dentro de 18 dias. A maior parte (94%) nas fezes e < 1% recuperada da urina. O composto original foi o componente predominante (95%) no plasma.

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 de **Zelboraf** com resposta confirmada, o tempo mediano até resposta foi de 1,45 meses (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 meses).

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 5º e 95º 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 µg*h/mL e 67 µg/mL em mulheres e 696 µg*h/mL e 63 µg/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 alergia ao vemurafenibe ou qualquer dos excipientes contidos no comprimido.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Gerais

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

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. 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.

Reações de hipersensibilidade

Reações de hipersensibilidade graves, que incluem anafilaxia, foram reportadas em associação com **Zelboraf** (vide item “Reações Adversas”). 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. O tratamento com **Zelboraf** deve ser definitivamente descontinuado em pacientes que experimentaram reação dermatológica grave.

Pralongamento de QT

Pralongamento 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 pralongamento 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 pralongam o intervalo QT.

Eletrocardiograma (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 pralongamento 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 2. 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.

Alterações laboratoriais hepáticas

Podem ocorrer anormalidades laboratoriais hepáticas com **Zelboraf** (vide itens “Alterações Laboratoriais” e “Reações Adversas”). Enzimas hepáticas (transaminases e fosfatase alcalina) e bilirrubinas devem ser monitoradas antes do início do tratamento e 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”).

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 irresssecável 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 (vide item “Farmacocinética em Populações Especiais”).

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 µM).

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 que possuem janelas terapêuticas estreitas e são metabolizados pelo CYP1A2 e CYP3A4, uma vez que **Zelboraf** pode alterar a concentração desses agentes. Se a administração concomitante não puder ser evitada, é necessário ter cautela e considerar a redução de dose do medicamento concomitante contendo substrato CYP1A2. A coadministração de **Zelboraf** aumentou a AUC da cafeína (substrato CYP1A2) 2,6 vezes, enquanto decresceu a AUC de midazolam (substrato CYP3A4) em 39%. 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.

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**.

Efeitos de Zelboraf no 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). Os efeitos de **Zelboraf** sobre medicamentos que sejam substratos de P-gp e os efeitos de indutores e inibidores P-gp sobre exposição a **Zelboraf** são desconhecidos.

Efeitos de alimentos sobre Zelboraf

A farmacocinética de **Zelboraf** foi caracterizada em jejum e o efeito dos alimentos sobre **Zelboraf** ainda não foi completamente analisado. Portanto, recomenda-se que as doses de **Zelboraf** sejam tomadas uma hora antes ou duas horas depois da refeição.

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 duas doses devem ser tomadas uma hora antes ou duas horas depois da refeição.

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 2).

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.

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 2. Modificações de doses

Grau (CTC-AE)*	Modificações recomendadas da dose de Zelboraf
Grau 1 ou Grau 2 (tolerável)	Mantenha Zelboraf na dose de 960 mg, duas vezes por dia
Grau 2 (intolerável) ou Grau 3	
1ª ocorrência	Interrompa o tratamento até grau 0 - 1. Reintroduza a administração com 720 mg, duas vezes por dia
2ª ocorrência	Interrompa o tratamento até grau 0 - 1. Reintroduza a administração com 480 mg, duas vezes por dia
3ª ocorrência	Descontinue definitivamente
Grau 4	
1ª ocorrência	Descontinue definitivamente ou interrompa o tratamento até grau 0 - 1. Reinicie a administração com 480 mg, duas vezes por dia
2ª ocorrência	Descontinue definitivamente.

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

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 3. Resumo das RADs * que ocorreram em $\geq 10\%$ no braço de tratamento com **Zelboraf**

RADs	Estudo Fase III: sem tratamento prévio						Estudo Fase II: 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)									
Papiloma cutâneo	21	< 1	-	-	-	-	31	-	-

RADs	Estudo Fase III: sem tratamento prévio						Estudo Fase II: 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 (%)
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, eritema nodoso, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica.

Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conectivo: artrite.

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 4. 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.

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.: Guilherme N. Ferreira - CRF-RJ nº 4288

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 28/08/2012.

CDS 2.0D_Prof

