

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 III (NO25026)¹ e 278 pacientes de dois estudos clínicos Fase II (NP22657 e MO25743).^{2,5} 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). Após recomendação do conselho de monitoramento dos dados de segurança, esses resultados foram divulgados em janeiro de 2011 e o estudo foi modificado para permitir que os pacientes de dacarbazina pudessem passar a receber vemurafenibe (*cross-over*). Análises de sobrevivência *post-hoc* foram realizadas posteriormente, conforme descrito na tabela a seguir:

Tabela 1: Sobrevida global em pacientes não tratados previamente com melanoma que apresente mutação positiva para BRAF V600 no estudo com data de corte (N = 338 dacarbazina, N = 337 vemurafenibe)

Data de corte	Tratamento	Número de mortes (%)	Razão de risco (<i>Hazard Ratio</i>) (IC 95%)	Número de pacientes <i>cross-over</i> (%)	Mediana de acompanhamento (meses)
30/Dez/2010	dacarbazina	75 (22)	0,37 (0,26; 0,55)	0 (não aplicável)	2,33
	vemurafenibe	43 (13)			3,75
31/Mar/2011	dacarbazina	122 (36)	0,44 (0,33; 0,59) ^(g)	50 (15%)	4,5
	vemurafenibe	78 (23)			6,2
03/Out/2011	dacarbazina	175 (52)	0,62 (0,49; 0,77) ^(g)	81 (24%)	8,4
	vemurafenibe	159 (47)			10,5
01/Fev/2012	dacarbazina	200 (59)	0,70 (0,57; 0,87) ^(g)	83 (25%)	9,5
	vemurafenibe	199 (59)			12,5
20/Dez/2012	dacarbazina	236 (70)	0,78 (0,64; 0,94) ^(g)	84 (25%)	9,2
	vemurafenibe	242 (72)			13,4

^(g) Resultados censurados na época do *cross-over*

Resultados não censurados na época do *cross-over*: 31/Mar/2011: HR (IC 95%) = 0,47 (0,35; 0,62); 03/Out/2011: HR (IC 95%) = 0,67 (0,54; 0,84); 01/Fev/2012: HR (IC 95%) = 0,76 (0,63; 0,93); 20/Dez/2012: HR (IC 95%) = 0,79 (0,66; 0,95)

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 dacarbazina¹. 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 2. 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)	-

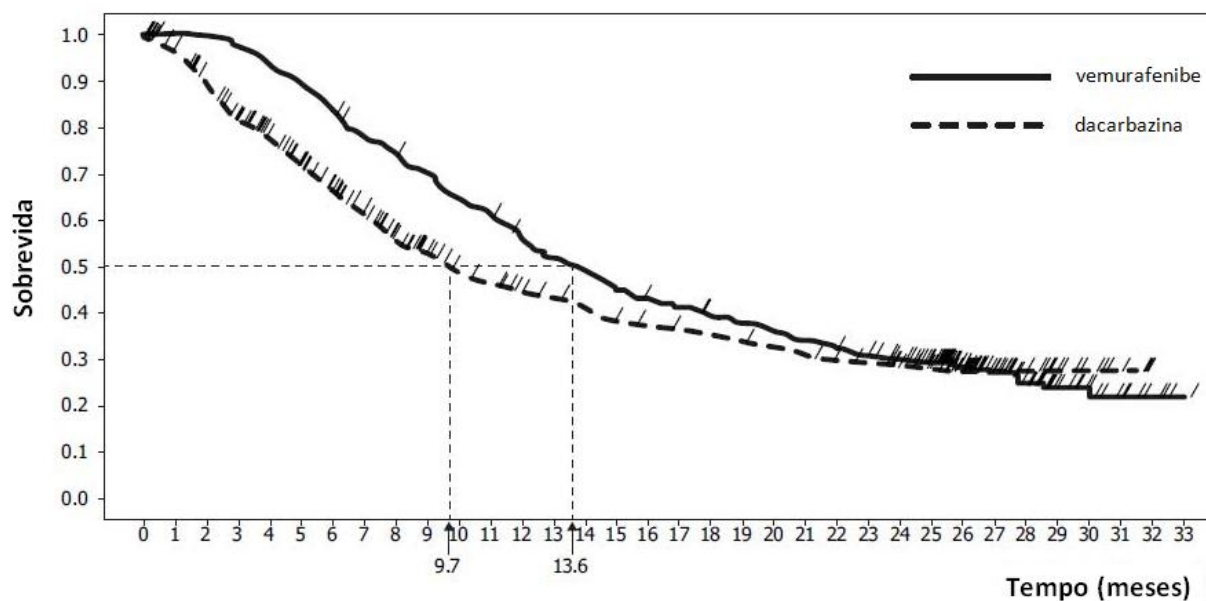
^a Razão de risco estimada usando modelo de Cox; uma razão de risco < 1 favorece **Zelboraf**[®]

^b Estimativa de Kaplan-Meier

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

^d Teste *log-rank* não estratificado

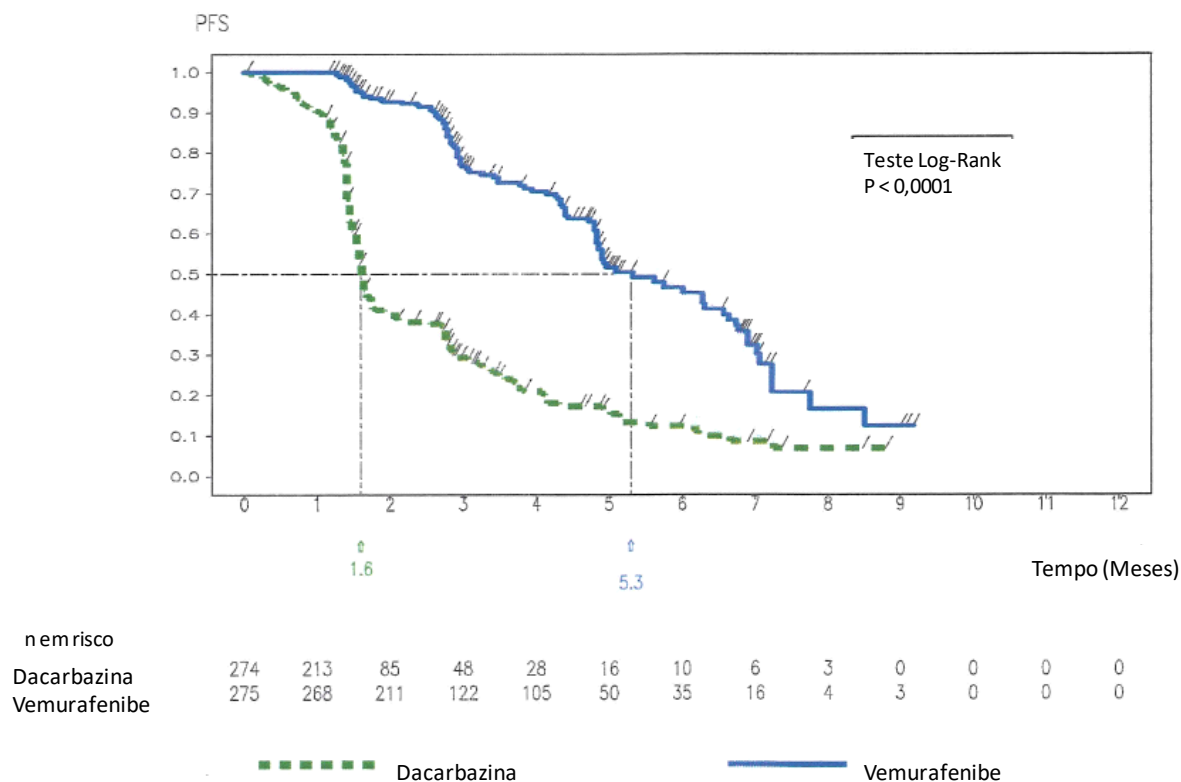
Figura 1. Curvas de Kaplan-Meier de sobrevida global atualizadas - pacientes sem tratamento prévio (20/12/2012)



n em risco

dacarbazina	338	306	276	243	217	193	172	154	126	110	97	91	82	79	76	68	65	63	60	58	55	51	48	46	41	36	28	20	17	11	8	4	0	0
vemurafenibe	337	336	335	326	314	300	281	260	248	232	214	203	183	171	161	148	140	135	129	123	117	110	104	98	91	81	56	43	30	17	13	8	4	1

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 prévia^{2,4}

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.

Com base nos dados com data de corte 01/02/2012, a duração mediana do tratamento foi de 5,7 meses. A duração mediana do acompanhamento foi de 13,4 meses (intervalo de 0,6 a 27,1). O desfecho primário de porcentagem de melhor resposta total confirmada (RP + RC), conforme avaliação de um comitê de revisão independente (CRI), foi de 53% (IC 95%: 44%, 62%). O tempo mediano até a resposta foi de 1,4 meses, com 75% das respostas ocorrendo em torno de 2,6 meses de tratamento. A duração mediana de resposta pelo CRI foi de 7,1 meses (IC 95%: 5,7, 9,8). Foi observada doença estável por RECIST 1.1 em 29% dos pacientes. A sobrevida global mediana foi de 15,9 meses (IC 95%: 11,2; 19,3), e a taxa percentual de sobrevida em seis meses foi de 0,77 (IC 95%: 0,69; 0,84) e em um ano foi de 0,58 (IC 95%: 0,48; 0,66). A SLP mediana foi de 6,8 meses (IC 95%: 5,5; 7,9) e a porcentagem de SLP em seis meses foi de 54% (IC 95%: 46%, 63%).

Pacientes com metástases cerebrais

Um estudo Fase II aberto, de braço único e multicêntrico de **Zelboraf**[®] (N=146) foi conduzido em pacientes adultos com melanoma metastático histologicamente confirmado com mutação BRAF V600 e com metástases cerebrais. O estudo incluiu duas coortes que ocorreram simultaneamente:

- Pacientes não tratados previamente (coorte 1: N = 90): pacientes que não receberam tratamento prévio para metástases cerebrais. Terapia sistêmica prévia para melanoma metastático foi permitida, excluindo inibidores BRAF e inibidores MEK.
- Pacientes tratados previamente (coorte 2: N = 56): pacientes que foram tratados previamente para metástases cerebrais e progrediram após tratamento. Para pacientes tratados com radioterapia estereotáxica ou cirurgia, uma nova lesão cerebral avaliável por RECIST tinha que ter se desenvolvido após o tratamento prévio.

A idade mediana dos pacientes foi de 54 anos (intervalo de 26 a 83 anos) e foi similar nas duas coortes. A maioria dos pacientes era homem (61,6%), similarmente distribuídos entre as duas coortes. Um total de 135 pacientes (92,5%) foram reportados como brancos, sendo que a raça de 11 pacientes (7,5%) não foi reportada, conforme regulamentações locais. O número mediano de lesões cerebrais alvo no ponto basal foi de 2 (intervalo de 1 a 5) em ambas coortes.

O objetivo primário do estudo foi avaliar a eficácia de **Zelboraf**[®] usando melhor resposta total confirmada (TR) no cérebro de pacientes com melanoma metastático com metástases cerebrais não tratadas previamente, como avaliado por um comitê de revisão independente usando o critério de avaliação de resposta em tumores sólidos, versão 1.1 (RECIST 1.1).

O objetivo secundário incluiu avaliação de eficácia de **Zelboraf**[®] usando TR no cérebro de pacientes previamente tratados, duração de resposta, sobrevida livre de progressão (SLP) e sobrevida global (SG) em pacientes com melanoma metastático para o cérebro.

Tabela 3. Eficácia de **Zelboraf**[®] em pacientes com metástases cerebrais

	Coorte 1 Sem tratamento prévio	Coorte 2 Tratado previamente	Total
TR ^a no cérebro (n)	90	56	146
Respondentes (n[%]) (IC 95%) ^b	16 (17,8%) (10,5; 27,3)	10 (17,9%) (8,9; 30,4)	26 (17,8%) (12,0; 25,0)
Duração da resposta ^c no cérebro (n)	16	10	26
Mediana (meses) (IC 95%) ^d	4,6 (2,9; 6,2)	6,6 (2,8; 10,7)	5,0 (3,7; 6,6)
SLP - total (n)	90	56	146
Mediana (meses) ^e (IC 95%) ^d	3,7 (3,6; 3,7)	3,7 (3,6; 5,5)	3,7 (3,6; 3,7)
SLP - cérebro apenas (n)	90	56	146
Mediana (meses) ^e (IC 95%) ^d	3,7 (3,6; 4,0)	4,0 (3,6; 5,5)	3,7 (3,6; 4,2)
SG	90	56	146
Mediana (meses) (IC 95%) ^d	8,9 (6,1; 11,5)	9,6 (6,4; 13,9)	9,6 (6,9; 11,5)

^a Melhor resposta total confirmada foi avaliada por um comitê de revisão independente, número de respondentes - n (%)

^b Intervalo de confiança (IC) Clopper-Pearson frente e verso de 95%

^c Duração da resposta foi avaliada por um comitê de revisão independente

^d Estimativa Kaplan-Meier

^e Avaliada por um investigador

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)
4. Final 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. 1063919, May 2015 (CDS Vs 8.0)
5. Primary Clinical Study Report - MO25743: An Open-label, Single-arm, Phase II, Multicentre Study to Evaluate the Efficacy of Vemurafenib in Metastatic Melanoma Patients with Brain Metastases. Research Report No. 1061236

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 não 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 4. 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 μ M, ao passo que IC 50 contra linhagens celulares tipo BRAF selvagem foram 12,06 e 14,32 μ M, 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 $C_{m\acute{a}x}$, $C_{m\acute{i}n}$ e AUC (área sob a curva)_{0-12h} foram de,

aproximadamente, 62 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 $C_{máx}$, $C_{mín}$ 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**[®] é absorvido com uma mediana de $T_{máx}$ 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 µg/mL no dia 1 até 49,0 µg/mL no dia 15 (intervalo de 5,4 a 118 µg/mL).

A biodisponibilidade de vemurafenibe em estado de equilíbrio dinâmico foi de 57,8% (razão geométrica).

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 de **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 C¹⁴ 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. A coadministração de itraconazol, um inibidor forte de CYP3A4, aumentou o estado de equilíbrio dinâmico (AUC) de vemurafenibe em, aproximadamente, 40%. A coadministração de rifampicina, um forte indutor de CYP3A4, diminuiu significativamente a exposição plasmática de vemurafenibe (ASC) em, aproximadamente, 40% após uma dose única de 960 mg de **Zelboraf**[®], sugerindo que a via CYP3A4 poderia ser uma importante via de eliminação para **Zelboraf**[®].

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 5º e 95º é de 29,8 - 119,5 horas).

Farmacocinética em populações especiais

Pacientes geriátricos: 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 $\mu\text{g}^*\text{h/mL}$ e 67 $\mu\text{g/mL}$ em mulheres e 696 $\mu\text{g}^*\text{h/mL}$ e 63 $\mu\text{g/mL}$ em homens, respectivamente), indicando que não existe necessidade de ajuste de dose com base no sexo.

Pacientes pediátricos: dados farmacocinéticos limitados de seis pacientes adolescentes com idades entre 15 e 17 anos com melanoma estágio IIIC ou IV positivo para mutação BRAF V600 sugerem que as características farmacocinéticas de **Zelboraf**[®] em adolescentes são geralmente semelhantes às dos adultos. No entanto, nenhuma conclusão pode ser feita devido à quantidade limitada de dados (vide item “Posologia e Modo de Usar”).

Insuficiência renal: na análise farmacocinética populacional usando dados de estudos clínicos em pacientes com melanoma metastático, insuficiência renal leve e moderada não influenciou a eliminação aparente de **Zelboraf**[®] (clearance de creatinina > 30 mL/min). A eventual necessidade de ajuste de dose em pacientes com insuficiência renal grave (clearance de creatinina < 29 mL/min) não pode ser determinada devido à insuficiência de dados clínicos e farmacocinéticos (vide itens “Advertências e precauções” e “Posologia e Modo de usar”).

Insuficiência hepática: com base em dados pré-clínicos e estudo de equilíbrio de massa humana, **Zelboraf**[®] é eliminado principalmente pelo fígado. Na análise farmacocinética populacional usando dados dos estudos clínicos em pacientes com melanoma metastático, aumentos na aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT) e bilirrubina total de até 3 vezes o limite máximo da normalidade não influenciou a eliminação aparente de **Zelboraf**[®]. A eventual necessidade de ajuste de dose em pacientes com insuficiência hepática grave não pode ser determinada devido à insuficiência de dados clínicos e farmacocinéticos para determinar o efeito metabólico ou excretor da insuficiência hepática na farmacocinética de **Zelboraf**[®] (vide itens “Advertências e precauções” e “Posologia e Modo de usar”).

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.

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 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 nas Tabelas 4 e 5. 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”).

Contratura de Dupuytren e fibromatose plantar

A contratura de Dupuytren e a fibromatose plantar foram relatadas com **Zelboraf**[®]. A maioria dos casos foi de graus leve a moderado, mas também foram notificados casos graves e incapacitantes de contratura de Dupuytren (vide item “Reações Adversas, Pós-Comercialização”).

Os eventos devem ser tratados com redução da dose, interrupção do tratamento ou com descontinuação do tratamento (vide item “Posologia e Modo de Usar, 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**[®].

Efeitos do vemurafenibe sobre outros medicamentos

Vemurafenibe é um inibidor moderado de CYP1A2 e um indutor de CYP3A4. O vemurafenibe pode aumentar a exposição plasmática de medicamentos predominantemente metabolizados por CYP1A2 e diminuir a exposição plasmática de medicamentos metabolizados predominantemente por CYP3A4. Não é recomendado o uso concomitante de vemurafenibe com agentes metabolizados por CYP1A2 e CYP3A4 com janelas terapêuticas estreitas. Se clinicamente indicada, redução de dose do medicamento concomitante contendo substrato CYP1A2 deve ser considerada (vide item “Interações Medicamentosas”).

Recomenda-se cautela e considerar monitorização adicional do RNI (Razão Normalizada Internacional) quando o vemurafenibe for utilizado concomitantemente com a varfarina (vide item “Interações Medicamentosas”).

Vemurafenibe é um inibidor dos transportadores de efluxo glicoproteína P (P-gp). O vemurafenibe pode aumentar a exposição plasmática de medicamentos que são substratos de P-gp. É necessário ter precaução ao administrar vemurafenibe simultaneamente com substratos de P-gp. Se clinicamente indicada, redução de dose do medicamento concomitante contendo substrato de P-gp deve ser considerada (vide item “Interações Medicamentosas”).

Efeito de outros medicamentos sobre o vemurafenibe

Como vemurafenibe é um substrato de CYP3A4, a administração concomitante de inibidores ou indutores fortes de CYP3A4 pode alterar as concentrações de vemurafenibe. Deve-se ter cuidado ao administrar vemurafenibe com inibidores e indutores fortes de CYP3A4 (vide item “Interações Medicamentosas”). A redução de dose de vemurafenibe deve ser considerada durante a coadministração com um inibidor forte de CYP3A4, se clinicamente indicada (vide subitem “Orientações especiais para administração”).

Anormalidades laboratoriais

Creatinina: foram reportados aumentos de creatinina, principalmente casos de leve ($> 1-1,5 \times \text{ULN}$) a moderado ($> 1,5-3 \times \text{ULN}$), em sua maioria de natureza reversível.

Creatinina sérica deve ser medida antes do início do tratamento e periodicamente monitorizada durante o tratamento, conforme indicação clínica. Para recomendações de modificações de dose, vide item “Posologia e Modo de Usar”, Tabela 4.

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.

Zelboraf[®] pode ter uma pequena influência na habilidade de dirigir veículos e operar máquinas. Fadiga, tontura e problemas oculares podem ocorrer durante o tratamento com **Zelboraf**[®] (vide itens “Advertências e Precauções” e “Reações Adversas”).

Uso em populações especiais

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

Uso geriátrico: noventa e quatro de 336 pacientes (28%) com melanoma irressecável 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, portanto **Zelboraf**[®] deve ser utilizado com precaução em pacientes com insuficiência renal grave e estes devem ser cuidadosamente monitorados (vide (vide itens “Farmacocinética em populações especiais” e “Posologia e Modo de usar”).

Insuficiência hepática: dados relativos ao tratamento com **Zelboraf**[®], em pacientes com insuficiência hepática, são limitados. Os pacientes com insuficiência hepática leve devido às metástases hepáticas sem hiperbilirrubinemia, podem ser monitorados de acordo com as recomendações gerais. Os pacientes com insuficiência hepática moderada a grave, podem ter aumento de exposição (vide itens "Farmacocinética em populações especiais" e "Posologia e Modo de usar"). Dessa forma, recomenda-se o monitoramento cuidadoso especialmente após as primeiras semanas

de tratamento, uma vez que o acúmulo pode ocorrer durante um período de tempo prolongado (várias semanas). Adicionalmente, recomenda-se o monitoramento mensal do ECG durante os primeiros três meses.

Carcinogenicidade: estudos de carcinogenicidade não foram realizados para estabelecer o potencial carcinogênico de **Zelboraf**[®].

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

Comprometimento de fertilidade: Não foram conduzidos estudos de fertilidade em animais para avaliar o efeito de **Zelboraf**[®]. Nos estudos toxicológicos de dose repetida, não foram observados achados nos órgãos reprodutivos.

Toxicidade reprodutiva: **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.

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).

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).

Potencial reprodutivo feminino e masculino:

Fertilidade: não foram realizados estudos não clínicos de fertilidade (vide subitem “Comprometimento de fertilidade”). Não foram observados achados histopatológicos em órgãos reprodutivos de homens e mulheres em estudos toxicológicos de dose repetida.

Contracepção: 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.

Gravidez

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

Zelboraf[®] não é recomendado durante a gravidez a não ser que os potenciais benefícios para a mãe superem o potencial risco para o feto.

Não foram realizados estudos clínicos de **Zelboraf**[®] em gestantes. No entanto, a transferência placentária de vemurafenibe para o feto foi reportada. Baseado em seu mecanismo de ação, o vemurafenibe pode causar dano fetal

quando administrado a uma mulher grávida. Vemurafenibe não revelou evidência de teratogenicidade em embriões / fetos de ratos em estudos com animais (vide subitem “Toxicidade reprodutiva”).

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

Lactação: não se sabe se **Zelboraf**[®] é excretado no leite materno. 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 deve 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

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**[®]. A coadministração de rifampicina, um forte indutor de CYP3A4, diminuiu a exposição plasmática de vemurafenibe (AUC) em, aproximadamente, 40% após uma dose única de 960 mg de **Zelboraf**[®] (vide item “Características Farmacológicas, Metabolismo”). A coadministração de itraconazol, um inibidor forte de CYP3A4, aumentou o estado de equilíbrio dinâmico (AUC) de vemurafenibe em aproximadamente 40%. Deve-se tomar cuidado com a coadministração de vemurafenibe com inibidores fortes de CYP3A4 (ex.: cetoconazol, itraconazol, claritromicina, atazanavir, nefazodona, saquinavir, telitromicina, ritonavir, indinavir, nelfinavir e voriconazol) e indutores fortes de CYP3A4 (ex.: fenitoína, carbamazepina, rifampicina, rifabutina, rifapentina e fenobarbital). A redução de dose de vemurafenibe deve ser considerada durante a coadministração com inibidores forte de CYP3A4, se clinicamente indicada (vide item “Advertências e Precauções”).

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 administrar **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 gp-P ou 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. Nos estudos pivotais, os dados de segurança e eficácia foram coletados em 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 36 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.

Quaisquer medicamentos não utilizados ou resíduos devem ser eliminados de acordo com os requerimentos locais.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Gerais

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

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 Tabelas 4 e 5).

Doses omitidas

Se uma dose planejada 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 5. 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		
1ª ocorrência [^]	Interromper até resolução: grau 0 – 1	Reduza a dose para 720 mg, duas vezes ao dia (ou 480 mg duas vezes ao dia se a dose já tiver sido diminuída)
2ª ocorrência [^]	Interromper até resolução: grau 0 – 1	Reduza a dose para 480 mg, duas vezes ao dia (ou descontinue permanentemente se a dose já tiver sido diminuída 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.

Tabela 6. Escala de modificações de dose baseadas no prolongamento do intervalo QT

Escala de modificações de dose baseadas no prolongamento do intervalo QT- valor QTc	Recomendação de modificação de dose
QTc > 500 ms no valor inicial	Tratamento não recomendado.
QTc > 500 ms e elevação > 60 ms em relação ao valor pré-tratamento.	Descontinuação permanente.
Primeira ocorrência de QTc > 500 ms durante o tratamento e a diferença em relação ao valor pré-tratamento permanece ≤ 60 ms	Interromper temporariamente o tratamento até QTc diminuir abaixo de 500 ms. Retomar a administração com a dose de 720 mg duas vezes ao dia ou 480 mg duas vezes ao dia se a dose já tiver sido diminuída.
Segunda ocorrência de QTc > 500 ms durante o tratamento e a diferença em relação ao valor pré-tratamento permanece ≤ 60 ms	Interromper temporariamente o tratamento até QTc diminuir abaixo de 500 ms. Retomar a administração com a dose de 480 mg duas vezes ao dia ou descontinuar permanentemente se a dose já tiver sido diminuída para 480 mg duas vezes ao dia.
Terceira ocorrência de QTc > 500 ms durante o tratamento e diferença em relação ao valor pré-tratamento permanece ≤ 60 ms	Descontinuar permanentemente

Orientações especiais para administração

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

Uso pediátrico: a segurança e a eficácia de **Zelboraf**[®] em pacientes menores de 18 anos não foram estabelecidas. **Zelboraf**[®] não está aprovado para uso em pacientes menores de 18 anos (vide item "Características Farmacológicas, 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 e estes devem ser monitorados cuidadosamente (vide itens "Advertências e Precauções" e "Características Farmacológicas").

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 moderada a grave podem ter aumento de exposição e devem ser cuidadosamente monitorados (vide itens "Advertências e Precauções" e "Características Farmacológicas").

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança

Para o programa de desenvolvimento clínico do vemurafenibe como um todo, um total estimado de 6300 pacientes receberam vemurafenibe.

Melanoma irrecorrível ou metastático:

Reações adversas a drogas (RADs) foram identificadas a partir de dois estudos clínicos. Um deles foi um estudo Fase III (NO25026), que incluiu pacientes sem tratamento prévio (N = 675) com melanoma irrecorrível ou

metastático positivo para mutação BRAF V600. O outro foi um estudo Fase II (NP22657), 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 6,6 meses, em comparação com 0,8 mês para dacarbazina. O estudo Fase II (NP22657) 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.

As reações adversas mais frequentes de qualquer grau (≥ 30% em ambos os estudos) foram artralgia, fadiga, erupção cutânea, fotossensibilidade, alopecia, náuseas, diarreia, cefaleias, prurido, vômitos, papiloma cutâneo e hiperqueratose. As RADs de grau 3 mais comuns (≥ 5%) foram CEC (carcinoma espinocelular cutâneo), ceratoacantoma, erupção cutânea, artralgia e aumento de gama-glutamiltransferase (GGT). A incidência de reações adversas de grau 4 foi ≤ 4% em ambos os estudos.

A incidência de eventos adversos resultando em descontinuação permanente da medicação no estudo NO25026 foi de 7%. No NP22657, a incidência de eventos adversos resultando em descontinuação permanente da medicação do estudo foi de 3%.

A Tabela 7 abaixo resume as RADs que ocorreram em pacientes com melanoma, e as categorias de frequência dadas são as de maior incidência entre os estudos clínicos. As reações adversas aos medicamentos são listadas pela classe de órgãos do sistema MedDRA. A categoria de frequência correspondente para cada reação adversa a um medicamento baseia-se na seguinte convenção: muito comum (≥ 1/10); comum (≥ 1 / 100 a <1/10); incomum (≥ 1 / 1.000 a <1/100); raro (≥ 1 / 10.000 a <1 / 1.000); muito raro (<1 / 10.000).

Tabela 7. Resumo das reações adversas ocorrendo em pacientes com melanoma irressecável ou metastático tratados com **Zelboraf**[®] em estudos clínicos.

RADs	Pacientes sem tratamento prévio		Pacientes com falha em pelo menos uma terapia sistêmica prévia		Categoria de frequência
	n = 336		n = 132		
	Todos os graus (%)	Grau 3 (%)	Todos os graus (%)	Grau 3 (%)	
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo					
Erupção	43	9	55	8	muito comum
Fotossensibilidade	40	4	54	4	muito comum
Alopecia	48	<1	40	-	muito comum
Prurido	26	1	33	2	muito comum
Hiperqueratose	29	2	31	-	muito comum
Exantema maculopapular	10	3	21	6	muito comum
Queratose actínica	13	-	20	-	muito comum
Pele seca	24	-	21	-	muito comum
Eritema	18	-	11	-	muito comum
Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	10	<1	11	2	muito comum
Queratose pilar	10	<1	10	-	muito comum
Exantema papular	5	<1	2	-	comum
Paniculite	<1	-	2	-	comum
Eritema nodoso	2	<1	3	-	comum
Síndrome de Stevens-Johnson	<1	<1	-	-	incomum
Necrólise epidérmica tóxica	<1	<1	-	-	incomum
Distúrbios musculoesqueléticos					

RADs	Pacientes sem tratamento prévio		Pacientes com falha em pelo menos uma terapia sistêmica prévia		Categoria de frequência
	n = 336		n = 132		
	Todos os graus (%)	Grau 3 (%)	Todos os graus (%)	Grau 3 (%)	
e do tecido conectivo					
Artralgia	56	6	70	9	muito comum
Mialgia	15	1	27	2	muito comum
Dor em membro	23	<1	11	-	muito comum
Dor musculoesquelética	13	<1	12	-	muito comum
Dor nas costas	16	<1	13	<1	muito comum
Artrite	4	<1	11	2	muito comum
Contratura de Dupuytren	<1	<1	<1	-	incomum
Distúrbios gerais e condições de administração					
Fadiga	47	3	60	4	muito comum
Edema periférico	15	<1	27	-	muito comum
Febre	22	<1	20	2	muito comum
Astenia	15	<1	2	-	muito comum
Distúrbios gastrintestinais					
Náuseas	39	2	45	3	muito comum
Diarreia	37	2	32	<1	muito comum
Vômitos	22	2	33	2	muito comum
Constipação	16	<1	18	-	muito comum
Distúrbios do sistema nervoso					
Cefaleia	34	2	31	<1	muito comum
Disgeusia	16	-	11	-	muito comum
Neuropatia periférica	4	-	11	<1	muito comum
Tontura	12	<1	10	-	muito comum
Paralisia do sétimo nervo	<1	-	3	<1	comum
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo cistos e pólipos)					
Papiloma cutâneo	29	<1	33	-	muito comum
Carcinoma espinocelular cutâneo (CEC)#	20	20	26	26	muito comum
Queratoacantoma	11	11	5	5	muito comum
Queratose seborreica	14	<1	15	-	muito comum
Carcinoma basocelular	3	3	8	8	comum
Distúrbios cardíacos					
Prolongamento do intervalo QT do eletrocardiograma	4	-	3	-	comum
Distúrbios oftalmológicos					
Oclusão da veia retiniana	-	-	<1	<1	incomum
Uveíte	3	<1	5	-	comum
Iridociclite	<1	-	2	-	comum
Distúrbios hepatobiliares					
Aumento da GGT ^{§§}	7	4	17	7	muito comum
Distúrbios do metabolismo e nutrição					
Redução do apetite	23	1	23	-	muito comum
Redução de peso	10	1	11	<1	muito comum
Distúrbios respiratórios,					

RADs	Pacientes sem tratamento prévio		Pacientes com falha em pelo menos uma terapia sistêmica prévia		Categoria de frequência
	n = 336		n = 132		
	Todos os graus (%)	Grau 3 (%)	Todos os graus (%)	Grau 3 (%)	
torácicos e mediastinais					
Tosse	15	-	17	-	muito comum
Distúrbios vasculares					
Vasculite	1	<1	2	-	comum
Lesões, envenenamentos e complicações de procedimentos					
Queimadura solar	17	<1	17	-	muito comum
Infecções e Infestações					
Foliculite	8	<1	11	<1	muito comum

* 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.

§§ Aumento da GGT grau 4 foi relatado em pacientes com melanoma irresssecável ou metastático (<1% em pacientes não tratados previamente e 4% em pacientes que falharam pelo menos uma terapia sistêmica prévia).

Descrição de reações adversas selecionadas de estudos clínicos

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

Em pacientes com melanoma irresssecável ou metastático, 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. Entre os pacientes que desenvolveram CEC o tempo mediano de início variou de 7,1 a 8,1 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 em pacientes com melanoma irressecável ou metastático (estudo clínico Fase III (NO25026)) 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 8. Alteração de enzimas hepáticas em relação ao valor inicial até Grau 3 / 4*

Alteração até Grau 3 / 4 em relação ao valor inicial	
Pacientes com melanoma irressecável ou metastático (estudo NO25026)	
Parâmetro	%
GGT	11,5
AST	0,9
ALT*	2,8
Fosfatase alcalina*	2,9
Bilirrubina*	1,9

*Para ALT, fosfatase alcalina e bilirrubina, não houve nenhum paciente com alteração grau 4.

Tabela 9. Alteração de creatinina em relação ao valor basal

Alterações de creatinina em relação ao valor basal nos estudos são descritas na tabela a seguir:

Pacientes com melanoma irressecável ou metastático (estudo NO25026)	
(%)	
Alteração grau \geq 1 em relação ao valor basal (todos os graus)	27,9
Alteração grau \geq 1 em relação ao valor basal a grau 3 ou maior	1,2
• Para grau 3	0,3
• Para grau 4	0,9

Experiência pós-comercialização

As reações adversas seguintes foram identificadas a partir da experiência pós-comercialização com vemurafenibe (Tabela 9), com base em relatos de casos espontâneos e casos publicados na literatura. As reações adversas aos fármacos são listadas de acordo com as classes de órgãos do sistema no MedDRA e qualquer estimativa da categoria de frequência correspondente para cada reação adversa do fármaco baseia-se na seguinte convenção: muito comum (\geq 1/10); comum (\geq 1 / 100 a $<$ 1/10); incomum (\geq 1 / 1.000 a $<$ 1/100); raro (\geq 1 / 10.000 a $<$ 1 / 1.000); muito raro ($<$ 1 / 10.000).

Tabela 10. Reações adversas observadas a partir da experiência pós-comercialização

Classe de sistemas e órgãos	Zelboraf (%)	Frequência
Distúrbios hepatobiliares		
Lesão hepática ¹	$<$ 1	Incomum
Doenças do sangue e sistemas linfáticos		
Neutropenia	$<$ 1	Incomum
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo cistos e		
Leucemia mielomonocítica crônica (LMMC) ^{1,2}	N/A	Frequência desconhecida

Adenocarcinoma pancreático ^{1,3}	N/A	Frequência desconhecida
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo		
Reação ao medicamento com eosinofilia e sintomas sistêmicos (síndrome DRESS) ¹	N/A	Frequência desconhecida
Lesões, envenenamentos e complicações de procedimentos		
Danos causados pela radiação ^{1,4}	N/A	Frequência desconhecida
Distúrbios gastrintestinais		
Pancreatite	<1	Incomum
Distúrbios renais e urinários		
Lesão renal aguda	N/A	Frequência desconhecida
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo		
Contratura de Dupuytren	N/A	Frequência desconhecida
Fibromatose plantar	N/A	Frequência desconhecida

¹ Vide item “Advertências e Precauções”

² Progressão de leucemia mielomonocítica crônica preexistente com mutação n-ras.

³ Progressão de adenocarcinoma pancreático preexistente com mutação n-ras.

⁴ Incluindo as seguintes reações por radiação: dermatite, danos na pele, pneumonite, esofagite, proctite, hepatite, cistite e necrose.

Descrição de reações adversas selecionadas a partir da experiência pós-comercialização

Lesão renal aguda

Um amplo espectro de reações adversas 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 de natureza reversíveis (vide item “Advertências e Precauções”).

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), vide item “Advertências e Precauções”.

Alterações laboratoriais de creatinina foram reportadas no contexto pós-comercialização (vide item “Advertências e Precauções”).

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

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.: Liana Gomes de Oliveira – CRF-SP n° 32.252

Fabricado por: Delpharm Milano S.R.L., Segrate, Itália

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

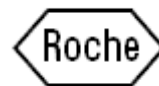
Importado por:

Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.

Rua Dr. Rubens Gomes Bueno, 691 - CEP 04730-903 - São Paulo - SP

CNPJ: 33.009.945/0001-23

Serviço Gratuito de Informações - 0800 7720 289



www.roche.com.br

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 17/03/2023.

CDS 10.0F_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	26/02/2014	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 de 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 de 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	0969230/15-4	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	06/11/2015	0969230/15-4	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	06/11/2015	<u>Bula para profissional de 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	1292595/16-1	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 de 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
06/04/2016	1467965/16-5	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/10/2013	0873496/13-8	MEDICAMENTO NOVO - Alteração de posologia	07/03/2016	<u>Bula para profissional de saúde</u> - Resultados de eficácia - Interações medicamentosas - Posologia e modo de usar	VPS//VP	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
13/03/2017	0398237/17-8	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	13/03/2017	0398237/17-8	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	13/03/2017	<u>Bula para profissional de 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
08/06/2017	1133320/17-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/06/2017	1133320/17-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/06/2017	<u>Bula para profissional de saúde</u> - Advertências e precauções - 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
20/09/2017	2003347/17-8	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/07/2015	0672810/15-3	10218 - MEDICAMENTO NOVO - Ampliação do prazo de validade	04/09/2017	<u>Bula para profissional de saúde</u> - Cuidados de Armazenamento do Medicamento	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
30/11/2018	1133416/18-9	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/11/2018	1128480183	11005 - RDC 73/2016 - NOVO - Alteração de razão social do local de fabricação do medicamento	29/11/2018	Dizeres legais	VP/VPS	Comprimidos revestidos de 240 mg, em caixa contendo 56 comprimidos
17/07/2019	0630458/19-3	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/07/2019	0630458/19-3	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/07/2019	<u>Bula para profissional de saúde</u> - Advertências e precauções - Cuidados de armazenamento do medicamento - Reações Adversas <u>Bula para paciente</u> - O que devo saber antes de usar este medicamento? - Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento?	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
08/11/2019	3076912/19-4	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/04/2019	0351567/19-2	11315 – Alteração de texto de bula por avaliação de dados clínicos – GESEF	22/10/2019	<u>Bula para o Profissional de Saúde</u> - Resultados de Eficácia - Características Farmacológicas - Interações Medicamentosas - Posologia e Modo de Usar - Reações Adversas	VPS	Comprimidos revestidos de 240 mg, em caixa contendo 56 comprimidos
14/04/2021	1427823/21-5	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	14/04/2021	1427823/21-5	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	14/04/2021	<u>Bula do profissional de saúde</u> - Reações adversas	VPS	240 MG COM REV CT BL AL AL X 56
31/03/2022	1468543/22-9	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	31/03/2022	Não disponível	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	31/03/2022	<u>Bula do profissional de saúde</u> - Dizeres Legais <u>Bula do paciente</u> - Dizeres legais	VP / VPS	240 MG COM REV CT BL AL AL X 56

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
23/06/2022	4335102/22-4	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	19/07/2019	0635212/19-0	11315 – Alteração de texto de bula por avaliação de dados clínicos - GESEF	25/05/2022	<u>Bula do profissional de saúde</u> - Características farmacológicas. - Interações medicamentosas. - Posologia e modo de usar. <u>Bula do paciente</u> - O que devo saber antes de usar este medicamento? - Como devo usar este medicamento?	VP/VPS	240 MG COM REV CT BL AL AL X 56
17/03/2023	Não disponível	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	27/09/2018	0955572/18-2	11315 – Alteração de texto de bula por avaliação de dados clínicos - GESEF	09/03/2023	<u>Bula do profissional de saúde</u> - Resultados de eficácia - Características farmacológicas - Advertências e precauções - Posologia e modo de usar - Reações adversas	VPS	240 MG COM REV CT BL AL AL X 56

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