

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Zelboraf 240 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém 240 mg de vemurafenib (como um coprecipitado de vemurafenib e hipromelose acetato succinato).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido).

Comprimido revestido por película de aproximadamente 19 mm, branco rosado a branco alaranjado, oval, biconvexo, com a gravação “VEM” numa das faces.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Vemurafenib é indicado em monoterapia para o tratamento de doentes adultos com melanoma irressecável ou metastático, positivo para a mutação BRAF V600 (ver secção 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com vemurafenib deve ser iniciado e supervisionado por um médico qualificado com experiência na utilização de medicamentos antineoplásicos.

Antes de se administrar vemurafenib, os doentes devem ter confirmação que o seu tumor é positivo para a mutação BRAF V600 através de um teste validado (ver secções 4.4 e 5.1).

Posologia

A dose recomendada de vemurafenib é de 960 mg (4 comprimidos de 240 mg), duas vezes por dia (equivalente a uma dose diária total de 1920 mg). O vemurafenib pode ser tomado com ou sem alimentos, mas deve ser evitada a administração consistente de ambas as doses com o estômago vazio (ver secção 5.2).

Duração do tratamento

O tratamento com vemurafenib deve continuar até à progressão da doença ou desenvolvimento de toxicidade inaceitável (ver tabelas 1 e 2 abaixo).

Omissão de doses

Se uma dose for omitida, esta pode ser administrada até 4 horas antes da dose seguinte, de modo a manter o esquema de administração bi-diário. As duas doses não devem ser administradas ao mesmo tempo.

Vômitos

Em caso de vômitos após a administração de vemurafenib, o doente não deve tomar uma dose adicional do medicamento e o tratamento deve ser mantido como habitualmente.

Ajustes posológicos

A gestão das reações adversas medicamentosas ou o prolongamento do intervalo QTc podem requerer a redução da dose, a interrupção temporária e/ou suspensão definitiva (ver tabelas 1 e 2). Não são recomendados ajustes posológicos que resultem numa dose inferior a 480 mg, duas vezes por dia.

No caso de o doente desenvolver Carcinoma Espinhocelular Cutâneo (CEC), recomenda-se a continuação do tratamento sem modificação da dose de vemurafenib (ver secções 4.4 e 4.8).

Tabela 1: Esquema de modificação de dose com base no grau de qualquer Efeito Adverso (EA)

| Grau (CTC-AE)^(a) | Modificação de dose recomendada |
|--|---|
| Grau 1 ou Grau 2 (tolerável) | Manter a dose de 960 mg de vemurafenib, duas vezes por dia. |
| Grau 2 (intolerável) ou Grau 3 | |
| 1ª ocorrência de qualquer EA de grau 2 ou 3 | Interromper o tratamento até grau 0 – 1. Retomar o tratamento com 720 mg, duas vezes por dia (ou 480 mg, duas vezes por dia, caso a dose já tenha sido reduzida). |
| 2ª ocorrência de qualquer EA de grau 2 ou 3 ou persistência após interrupção do tratamento | Interromper o tratamento até grau 0 – 1. Retomar o tratamento com 480 mg, duas vezes por dia (ou suspender permanentemente, caso a dose já tenha sido reduzida para 480 mg, duas vezes por dia). |
| 3ª ocorrência de qualquer EA de grau 2 ou 3 ou persistência após a 2ª redução de dose | Suspender permanentemente. |
| Grau 4 | |
| 1ª ocorrência de qualquer EA grau 4 | Suspender permanentemente ou interromper o tratamento com vemurafenib até grau 0 – 1. Retomar o tratamento com 480 mg, duas vezes por dia (ou suspender permanentemente, caso a dose já tenha sido reduzida para 480 mg, duas vezes por dia). |
| 2ª ocorrência de qualquer EA de grau 4 ou persistência de qualquer EA grau 4 após a 1ª redução de dose | Suspender permanentemente. |

^(a) Intensidade dos eventos adversos classificada segundo a versão 4.0 do *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTC-AE).

Foi observado prolongamento do intervalo QT dependente da exposição em doentes tratados anteriormente para o melanoma metastático num estudo de fase II aberto, não controlado. A gestão do prolongamento do intervalo QTc pode requerer medidas de monitorização específicas (ver secção 4.4).

Tabela 2: Esquema de modificação de dose com base no prolongamento do intervalo QT

| Valor de QTc | Modificação de dose recomendada |
|--|---|
| QTc > 500 ms na linha basal | Tratamento não recomendado. |
| QTc aumenta para valores > 500 ms com alteração > 60 ms comparativamente aos valores antes do tratamento. | Suspender permanentemente. |
| 1ª ocorrência de QTc > 500 ms durante o tratamento e a alteração permanece < 60 ms comparativamente aos valores antes do tratamento. | Interromper temporariamente o tratamento até QTc inferior a 500 ms. Ver medidas de monitorização na secção 4.4. Retomar o tratamento com 720 mg, duas vezes por dia (ou 480 mg, duas vezes por dia, caso a dose já tenha sido reduzida). |
| 2ª ocorrência de QTc > 500 ms durante o tratamento e a alteração permanece < 60 ms comparativamente aos valores antes do tratamento. | Interromper temporariamente o tratamento até QTc inferior a 500 ms. Ver medidas de monitorização na secção 4.4. Retomar o tratamento com 480 mg, duas vezes por dia (ou suspender permanentemente, caso a dose já tenha sido reduzida para 480 mg, duas vezes por dia). |
| 3ª ocorrência de QTc > 500 ms durante o tratamento e a alteração permanece < 60 ms comparativamente aos valores antes do tratamento. | Suspender permanentemente. |

Populações especiais

Idosos

Não é necessário um ajuste de dose especial em doentes com idade > 65 anos.

Compromisso renal

Estão disponíveis dados limitados em doentes com compromisso renal. Um risco de exposição aumentada em doentes com compromisso renal grave não pode ser excluído. Os doentes com compromisso renal grave devem ser monitorizados cuidadosamente (ver secções 4.4 e 5.2).

Compromisso hepático

Estão disponíveis dados limitados em doentes com compromisso hepático. Uma vez que vemurafenib é depurado pelo fígado, os doentes com compromisso hepático moderado a grave podem exibir exposição aumentada e devem ser cuidadosamente monitorizados (ver secções 4.4 e 5.2).

População pediátrica

A segurança e eficácia de vemurafenib não foram estabelecidas em crianças com menos de 18 anos de idade.

Os dados atualmente disponíveis estão descritos nas secções 4.8, 5.1 e 5.2, mas não pode ser feita uma recomendação acerca da posologia.

Doentes de raça não caucasiana

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

Modo de administração

O vemurafenib é para uso oral. Os comprimidos devem ser engolidos inteiros com água. Não devem ser mastigados ou esmagados.

4.3 Contraindicações

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

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Antes de se administrar vemurafenib, os doentes devem ter confirmação que o seu tumor é positivo para a mutação BRAF V600 através de um teste validado. A eficácia e segurança de vemurafenib não foram convincentemente estabelecidas em doentes com tumores que expressem mutações BRAF V600 raras que não as mutações V600E e V600K (ver secção 5.1). O vemurafenib não deve ser utilizado em doentes com melanoma maligno sem mutação do BRAF.

Reação de hipersensibilidade

Têm sido notificadas reações de hipersensibilidade graves associadas ao vemurafenib, incluindo anafilaxia (ver secções 4.3 e 4.8). As reações de hipersensibilidade graves podem incluir síndrome de Stevens-Johnson, erupção cutânea generalizada, eritema ou hipotensão. Nos doentes que desenvolvam reações de hipersensibilidade graves, o tratamento com vemurafenib deve ser suspenso permanentemente.

Reações dermatológicas

Têm sido notificadas reações dermatológicas graves em doentes tratados com vemurafenib, incluindo casos raros de síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica no ensaio clínico principal. No período pós-comercialização, foi notificada reação ao fármaco com eosinofilia e sintomas sistémicos (síndrome de DRESS) associada a vemurafenib (ver secção 4.8). O tratamento com vemurafenib deve ser suspenso permanentemente nos doentes que desenvolvam uma reação dermatológica grave.

Potenciação da radiotoxicidade

Foram notificados casos de radiorreativação e sensibilização à radiação em doentes tratados com radiação quer antes, durante ou após tratamento com vemurafenib (ver secções 4.5 e 4.8). A maioria dos casos foram de natureza cutânea mas alguns casos que envolveram órgãos viscerais foram fatais (ver secção 4.5 e 4.8). O vemurafenib deve ser utilizado com precaução quando administrado concomitantemente ou sequencialmente ao tratamento com radiação.

Prolongamento do intervalo QT

Foi observado prolongamento do intervalo QT dependente da exposição em doentes tratados anteriormente para o melanoma metastático num estudo de fase II aberto, não controlado (ver secção 4.8). O prolongamento do intervalo QT pode levar ao aumento do risco de arritmias ventriculares, incluindo Torsade de Pointes. O tratamento com vemurafenib não é recomendado em doentes com anomalias incorrigíveis dos eletrólitos (incluindo magnésio), síndrome de QT longo ou em doentes em tratamento com medicamentos conhecidos por prolongar o intervalo QT.

O eletrocardiograma (ECG) e os eletrólitos (incluindo magnésio) têm de ser monitorizados em todos os doentes antes do tratamento com vemurafenib, após um mês de tratamento e após a modificação da dose.

Em doentes com compromisso hepático moderado a grave recomenda-se monitorização adicional mensal durante os primeiros 3 meses de tratamento, e a cada 3 meses depois ou mais frequentemente, se clinicamente indicado. Não se recomenda o início de tratamento com vemurafenib em doentes com intervalo QTc >500 milissegundos (ms). Se este exceder os 500 ms durante o tratamento, a administração de vemurafenib deve ser interrompida temporariamente, as anomalias eletrolíticas (incluindo o magnésio) devem ser corrigidas e os fatores de risco cardíacos para o prolongamento do intervalo QT (por exemplo, insuficiência cardíaca congestiva, bradiarritmias) devem ser controlados. O reinício do tratamento deve ocorrer quando o intervalo QTc for inferior a 500 ms e com a dose mais baixa, como descrito na tabela 2. Recomenda-se a suspensão permanente do tratamento com vemurafenib se o intervalo QTc aumentar para valores > 500 ms e observar-se uma alteração > 60 ms comparativamente aos valores antes do tratamento.

Reações oftalmológicas

Foram notificadas reações oftalmológicas graves, incluindo uveíte, irite e oclusão da veia da retina. Monitorizar frequentemente os doentes para reações oftalmológicas.

Carcinoma Espinocelular Cutâneo (CEC)

Foram notificados casos de CEC (que incluem casos classificados como queratoacantoma ou subtipo queratoacantoma misto) em doentes tratados com vemurafenib (ver secção 4.8).

Recomenda-se que todos os doentes realizem uma avaliação dermatológica antes do início da terapêutica e sejam monitorizados frequentemente durante a terapêutica. Qualquer lesão da pele suspeita deve ser excisada, enviada para avaliação dermato-patológica e tratada segundo as recomendações de tratamento locais. O médico deve examinar o doente mensalmente e até seis meses após o tratamento para o CEC. Nos doentes que desenvolvam CEC, recomenda-se a continuação do tratamento sem ajuste de dose. A monitorização deve continuar até 6 meses após a descontinuação de vemurafenib ou até ao início de outra terapêutica antineoplásica. Os doentes devem ser instruídos a informar o seu médico se ocorrer alguma alteração na pele.

Carcinoma Espinocelular Não Cutâneo (CENC)

Foram notificados casos de CENC em doentes tratados com vemurafenib em ensaios clínicos. Antes do início do tratamento e a cada 3 meses durante o tratamento, os doentes devem ser submetidos a um exame à cabeça e ao pescoço, que deve consistir, no mínimo, na inspeção visual da mucosa oral e na palpação dos nódulos linfáticos. Adicionalmente, os doentes devem realizar uma Tomografia Computorizada (TC) do tórax antes do tratamento e a cada 6 meses durante o tratamento.

Recomendam-se exames anais e ginecológicos (nas mulheres) antes e no final do tratamento ou quando considerado clinicamente indicado.

Após a suspensão de vemurafenib, a monitorização de CENC deve continuar até 6 meses ou até ao início de outra terapêutica antineoplásica. Os resultados anormais devem ser geridos como clinicamente indicado.

Novo melanoma primário

Foram notificados novos melanomas primários nos ensaios clínicos. Os casos foram geridos com a excisão e os doentes continuaram o tratamento sem ajuste de dose. A monitorização de lesões cutâneas deve ocorrer como descrito acima no carcinoma espinocelular cutâneo.

Outras neoplasias

Com base no seu mecanismo de ação, vemurafenib pode causar a progressão de neoplasias associadas às mutações RAS (ver secção 4.8). Considere cuidadosamente os benefícios e os riscos antes de administrar vemurafenib a doentes com uma neoplasia prévia ou concomitante associada à mutação RAS.

Pancreatite

Foi notificada pancreatite em indivíduos tratados com vemurafenib. A dor abdominal inexplicável deve ser prontamente investigada (incluindo medição da amílase e lípase séricas). Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados ao reiniciar vemurafenib após um episódio de pancreatite.

Dano hepático

Foi notificado dano hepático, incluindo casos de dano hepático grave, com vemurafenib (ver secção 4.8). As enzimas hepáticas (transaminases e fosfatase alcalina) e a bilirrubina devem ser avaliadas antes do início do tratamento e monitorizadas mensalmente durante o tratamento, ou como clinicamente indicado. As anomalias laboratoriais devem ser geridas com redução da dose, interrupção do tratamento ou com a suspensão do mesmo (ver secções 4.2 e 4.8).

Toxicidade renal

Tem sido notificada toxicidade renal com vemurafenib, desde aumento da creatinina sérica a nefrite intersticial aguda e necrose tubular aguda. A creatinina sérica deve ser medida antes do início do

tratamento e monitorizada durante o tratamento, conforme indicado clinicamente (ver secções 4.2 e 4.8).

Compromisso hepático

Não é necessário o ajuste da dose inicial nos doentes com compromisso hepático. Os doentes com compromisso hepático ligeiro devido às metástases hepáticas sem hiperbilirrubinemia podem ser monitorizados de acordo com as recomendações gerais. Estão apenas disponíveis dados muito limitados em doentes com compromisso hepático moderado a grave. Os doentes com compromisso hepático moderado a grave podem exibir exposição aumentada (ver secção 5.2). Como tal, justifica-se a monitorização cuidadosa especialmente após as primeiras semanas de tratamento, uma vez que a acumulação pode ocorrer durante um período de tempo prolongado (várias semanas). Adicionalmente, recomenda-se a monitorização mensal do ECG durante os primeiros três meses.

Compromisso renal

Não é necessário o ajuste da dose inicial nos doentes com compromisso renal ligeiro a moderado. Estão apenas disponíveis dados muito limitados em doentes com compromisso renal grave (ver secção 5.2). O vemurafenib deve ser utilizado com precaução em doentes com compromisso renal grave e estes devem ser cuidadosamente monitorizados.

Fotossensibilidade

Foi notificada fotossensibilidade ligeira a grave em doentes tratados com vemurafenib nos ensaios clínicos (ver secção 4.8). Todos os doentes devem ser aconselhados a evitar a exposição solar enquanto estão em tratamento com vemurafenib. Enquanto tomam o medicamento, os doentes devem ser aconselhados a usar vestuário protetor e um protetor solar Ultravioleta A (UVA) / Ultravioleta B (UVB) de largo espectro e um batom labial (Fator de Proteção Solar ≥ 30) quando estão no exterior, de modo a evitar queimaduras solares.

Para a fotossensibilidade de grau 2 (intolerável) ou superior, recomenda-se a modificação da dose (ver secção 4.2).

Contratura de Dupuytren e fibromatose da fáscia plantar

Foi notificada contratura de Dupuytren e fibromatose da fáscia plantar com vemurafenib. A maioria dos casos foi de grau 1 ou 2, mas também foram notificados casos graves e incapacitantes de contratura de Dupuytren (ver secção 4.8).

Os acontecimentos devem ser geridos com redução da dose, com interrupção do tratamento ou com descontinuação do tratamento (ver secção 4.2).

Efeitos de vemurafenib noutros medicamentos

O vemurafenib pode aumentar a exposição plasmática de medicamentos predominantemente metabolizados pelo CYP1A2 e diminuir a exposição plasmática de medicamentos predominantemente metabolizados pelo CYP3A4. A utilização concomitante de vemurafenib com agentes metabolizados pelo CYP1A2 e CYP3A4 com janela terapêutica estreita não é recomendada. Deve considerar-se o ajuste de dose de medicamentos predominantemente metabolizados pelas vias CYP1A2 ou CYP3A4 com base nas suas janelas terapêuticas antes do tratamento concomitante com vemurafenib (ver secções 4.5 e 4.6).

Deve ter-se cuidado e considerar a monitorização adicional do INR (Índice Normalizado Internacional) quando o vemurafenib é utilizado concomitantemente com a varfarina.

O vemurafenib pode aumentar a exposição plasmática de medicamentos que são substratos da gp-P. Deve ter-se cuidado ao utilizar vemurafenib concomitantemente com substratos da gp-P. Pode ser considerada a redução da dose ou monitorização adicional dos níveis de medicamentos substratos da gp-P com índice terapêutico estreito (NTI) (por exemplo, digoxina, dabigatran etexilato, aliscireno) caso estes medicamentos sejam utilizados concomitantemente com vemurafenib (ver secção 4.5).

Efeitos de outros medicamentos em vemurafenib

A administração concomitante de indutores potentes de CYP3A4, gp-P e glucoronidação (por exemplo, rifampicina, rifabutina, carbamazepina, fenitoína ou erva de São João [hipericina]) pode levar a uma diminuição da exposição a vemurafenib e deve ser evitada quando possível (ver secção 4.5). O tratamento alternativo com menor potencial indutor deve ser considerado para manter a eficácia de vemurafenib.

Administração concomitante com ipilimumab

Num ensaio de fase I, foram notificados aumentos das transaminases (ALT/AST >5 x LSN) e da bilirrubina (bilirrubina total >3 x LSN) de grau 3 assintomáticos com a administração concomitante de ipilimumab (3 mg/kg) e vemurafenib (960 mg duas vezes por dia ou 720 mg duas vezes por dia). Com base nos dados preliminares, a administração concomitante de ipilimumab e vemurafenib não é recomendada.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Efeitos de vemurafenib em enzimas metabolizadoras de fármacos

Os resultados de um estudo de interação medicamentosa *in vivo* em doentes com melanoma metastático demonstraram que o vemurafenib é um inibidor moderado do CYP1A2 e indutor do CYP3A4.

A utilização concomitante de vemurafenib com agentes metabolizados pelo CYP1A2 com janelas terapêuticas estreitas não é recomendada (por exemplo, agomelatina, alosetron, duloxetine, melatonina, ramelteon, tacrina, tizanidina, teofilina). Se a coadministração não puder ser evitada, deve ter-se precaução, uma vez que o vemurafenib pode aumentar a exposição plasmática dos fármacos substratos do CYP1A2. A redução da dose do medicamento concomitante substrato do CYP1A2 pode ser considerada, se clinicamente indicado.

A coadministração de vemurafenib aumentou a exposição plasmática (AUC) de cafeína (substrato CYP1A2) 2,6 vezes. Noutro ensaio clínico, vemurafenib aumentou a C_{max} e AUC de uma dose única de 2 mg de tizanidina (substrato do CYP1A2) aproximadamente 2,2 vezes (razão da média geométrica, intervalo 0,7-4,9 vezes) e 4,7 vezes, respetivamente.

Não é recomendado o uso concomitante de vemurafenib com agentes metabolizados pelo CYP3A4 com janelas terapêuticas estreitas. Se a coadministração não puder ser evitada, é necessário considerar que o vemurafenib pode diminuir as concentrações plasmáticas de substratos do CYP3A4 e, portanto, sua eficácia pode ser comprometida. Assim, a eficácia das pílulas contraceptivas metabolizadas pelo CYP3A4 utilizadas concomitantemente com vemurafenib pode ser diminuída. Podem ser considerados ajustes de dose nos substratos CYP3A4 com janelas terapêuticas estreitas, se indicado clinicamente (ver secções 4.4 e 4.6). Num ensaio clínico, a coadministração de vemurafenib diminuiu a AUC do midazolam (substrato CYP3A4), em média, 39% (diminuição máxima até 80%).

Foi verificada a indução ligeira de CYP2B6 *in vitro* por vemurafenib a uma concentração de 10 μ M. Desconhece-se atualmente se um nível plasmático de vemurafenib de 100 μ M observado em doentes em estado estacionário (aproximadamente 50 μ g/ml) pode diminuir as concentrações plasmáticas de substratos de CYP2B6 administrados concomitantemente, tais como a bupropiona.

A coadministração de vemurafenib resultou num aumento de 18% da AUC da S-varfarina (substrato CYP2C9). Deve-se ter cuidado e considerar monitorização adicional do INR (índice internacional normalizado) quando vemurafenib é administrado concomitantemente com varfarina (ver secção 4.4).

O vemurafenib inibiu moderadamente o CYP2C8 *in vitro*. A relevância *in vivo* desta observação é desconhecida, mas não pode ser excluído o risco de um efeito clinicamente relevante nos substratos CYP2C8 concomitantemente administrados. A administração concomitante de substratos CYP2C8 com uma janela terapêutica estreita deve ser feita com precaução, uma vez que vemurafenib pode aumentar suas concentrações.

Devido à semivida de eliminação longa de vemurafenib, o efeito inibitório total de vemurafenib num medicamento concomitante pode não ser observado antes dos 8 dias de tratamento com vemurafenib. Após o fim do tratamento com vemurafenib, pode ser necessário um período de *wash-out* de 8 dias de modo a evitar uma interação com um tratamento subsequente.

Tratamento com radiação

Foi notificada potenciação da toxicidade do tratamento com radiação em doentes em tratamento com vemurafenib (ver secções 4.4 e 4.8). Na maioria dos casos, os doentes fizeram regimes de radioterapia superiores ou iguais a 2Gy/dia (regimes hipofracionados).

Efeitos de vemurafenib nos sistemas transportadores de fármacos

Os estudos *in vitro* demonstraram que o vemurafenib é um inibidor dos transportadores de efluxo glicoproteína-P (gp-P) e proteína de resistência do cancro da mama (BCRP).

Um estudo clínico de interação medicamentosa demonstrou que doses orais múltiplas de vemurafenib (960 mg duas vezes por dia) aumentam a exposição de uma dose oral única do substrato da gp-P digoxina em aproximadamente 1,8 e 1,5 vezes a AUC_{last} e C_{max} da digoxina, respetivamente. Deve ter-se precaução quando se administra o vemurafenib concomitantemente com substratos da gp-P (por exemplo, aliscireno, ambrisentano, colquicina, dabigatrano etexilato, digoxina, everolímus, fexofenadina, lapatinib, maraviroc, nilotinib, posaconazol, ranolazina, sirolímus, sitagliptina, talinolol, topotecano) e pode ser considerada a redução da dose do medicamento substrato gp-P concomitante se clinicamente indicado. Considerar monitorização adicional dos níveis de fármaco para medicamentos substratos da gp-P com índice terapêutico estreito (por exemplo, digoxina, dabigatrano etexilato, aliscireno) (ver secção 4.4).

Os efeitos do vemurafenib em medicamentos que são substratos da BCRP são desconhecidos. Não pode ser excluído que vemurafenib possa aumentar a exposição de medicamentos transportados pela BCRP (por exemplo, metotrexato, mitoxantrona, rosuvastatina).

Muitos medicamentos antineoplásicos são substratos da BCRP. Por conseguinte, existe um risco teórico de interação com vemurafenib.

O possível efeito de vemurafenib noutros transportadores é atualmente desconhecido.

Efeitos de medicamentos concomitantes em vemurafenib

Os estudos *in vitro* sugerem que o metabolismo pelo CYP3A4 e a glucoronidação são responsáveis pelo metabolismo de vemurafenib. A excreção biliar aparenta ser outra via de eliminação importante. A administração concomitante de inibidores ou indutores fortes do CYP3A4 ou inibidores/indutores de atividade de proteínas transportadoras pode alterar as concentrações de vemurafenib.

Não existem dados clínicos disponíveis que demonstrem o efeito de inibidores potentes do CYP3A4 e/ou a atividade de proteínas transportadoras na exposição ao vemurafenib. O vemurafenib deve ser utilizado com precaução em combinação com inibidores fortes do CYP3A4, glucoronidação e/ou proteínas transportadoras (por exemplo, ritonavir, saquinavir, telitromicina, cetoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, nefazodona, atazanavir).

Num estudo clínico, a coadministração de uma dose única de 960 mg de vemurafenib com rifampicina reduziu significativamente a exposição plasmática ao vemurafenib em aproximadamente 40%. A administração concomitante de indutores fortes de gp-P, glucoronidação e/ou CYP3A4 (por exemplo rifampicina, rifabutina, carbamazepina, fenitoína ou erva de São João [*Hypericum perforatum*]) pode originar exposição subótima de vemurafenib e deve ser evitada.

Os estudos *in vitro* demonstraram que o vemurafenib é um substrato dos transportadores de efluxo gp-P e BCRP. Os efeitos dos indutores e inibidores de gp-P e BCRP na exposição de vemurafenib são desconhecidos. Não pode ser excluído que a farmacocinética de vemurafenib possa ser afetada por medicamentos que influenciam a gp-P (por exemplo verapamilo, ciclosporina, ritonavir, quinidina, itraconazol) ou a BCRP (por exemplo, ciclosporina, gefitinib).

É atualmente desconhecido se o vemurafenib é também substrato de outras proteínas transportadoras.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar / Contraceção feminina

As mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento e até, pelo menos, 6 meses após o tratamento.

O vemurafenib pode diminuir a eficácia de contraceptivos hormonais (ver secção 4.5).

Gravidez

Não existem dados sobre a utilização de vemurafenib em mulheres grávidas.

Vemurafenib não revelou evidência de teratogenicidade em embriões/fetos de ratos ou coelhos (ver secção 5.3). Nos estudos em animais verificou-se que o vemurafenib atravessou a placenta. Com base no seu mecanismo de ação, vemurafenib pode causar dano fetal quando administrado a uma mulher grávida. O vemurafenib não deve ser administrado a mulheres grávidas, a menos que o possível benefício para a mãe ultrapasse o possível risco para o feto.

Amamentação

Desconhece-se se vemurafenib é excretado no leite humano. Não pode ser excluído um risco para os recém-nascidos/lactentes. Tem que ser tomada uma decisão sobre a suspensão da amamentação ou a suspensão da terapêutica com vemurafenib, tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

Fertilidade

Não foram realizados estudos específicos com vemurafenib em animais para avaliar o seu efeito na fertilidade. No entanto, nos estudos de toxicidade de dose repetida em ratos e cães não foram observadas alterações histopatológicas em órgãos reprodutivos de machos ou fêmeas (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Vemurafenib tem uma pequena influência sobre a capacidade de conduzir ou operar máquinas. Os doentes devem ter conhecimento da potencial fadiga ou problemas oculares que poderão ser uma razão para não conduzirem.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas medicamentosas (RAM) mais frequentes de qualquer grau (> 30%) notificadas com vemurafenib incluem artralgia, fadiga, erupção cutânea, reação de fotossensibilidade, náuseas, alopecia, náuseas, diarreia, cefaleia, prurido, vômitos, papiloma cutâneo e hiperqueratose. As RAMs de classe 3 mais frequentes ($\geq 5\%$) foram CEC, queratoacantoma, erupção cutânea, artralgia e aumento da gama-glutamyltransferase (GGT). O CEC foi maioritariamente tratado com a excisão local.

Resumo tabulado das reações adversas

As RAM que foram notificadas em doentes com melanoma encontram-se em seguida descritas por classes de sistemas de órgãos MedDRA, frequência e grau de gravidade. Foi utilizada a seguinte convenção para a classificação da frequência:

Muito frequentes $\geq 1/10$

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

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

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

Muito raros $< 1/10.000$

Nesta secção, as RAM são baseadas nos resultados de 468 doentes de um estudo de fase III, aleatorizado, aberto realizado em doentes adultos com melanoma irresssecável ou estágio IV positivo para a mutação BRAF V600, assim como um estudo de fase II de braço único, realizado em doentes com melanoma estágio IV positivo para a mutação BRAF V600 que não responderam anteriormente a,

pelo menos, um tratamento sistémico (ver secção 5.1). Adicionalmente, são notificadas as RAM provenientes dos relatórios de segurança de todos os ensaios clínicos e de informações após a comercialização. Todos os termos incluídos são baseados na percentagem mais elevada observada nos ensaios clínicos de fase II e III. Em cada grupo de frequência, as RAM são apresentadas por ordem decrescente de gravidade e foram notificadas utilizando o NCI-CTCAE v4.0 (critério de toxicidade comum) para avaliação da toxicidade.

Tabela 3: RAMs que ocorreram em doentes tratados com vemurafenib nos estudos de fase II ou fase III e eventos* provenientes dos relatórios de segurança de todos os ensaios clínicos⁽¹⁾ e de informações após a comercialização⁽²⁾.

| Classe de sistema de órgão | <u>Muito frequentes</u> | <u>Frequentes</u> | <u>Pouco frequentes</u> | <u>Raros</u> |
|---|--|---|---|--|
| Infeções e infestações | | Foliculite | | |
| Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incl. quistos e pólipos) | CEC ^(d) , queratoacantoma, queratose seborreica, papiloma cutâneo | Basalioma, novo melanoma primário ⁽³⁾ | CENC ⁽¹⁾⁽³⁾ | Leucemia mielomonocítica crónica ⁽²⁾⁽⁴⁾ , adenocarcinoma pancreático ⁽⁵⁾ |
| Doenças do sangue e do sistema linfático | | Neutropenia | | |
| Doenças do sistema imunitário | | | | Sarcoidose ^{(1)(2)(f)} |
| Doenças do metabolismo e da nutrição | Diminuição do apetite | | | |
| Doenças do sistema nervoso | Cefaleia, disgeusia, neuropatia periférica, tonturas | Paralisia do 7º par craniano, neuropatia periférica | | |
| Afeções oculares | | Uveíte | Oclusão da veia da retina, iridociclite | |
| Vasculopatias | | Vasculite | | |
| Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino | Tosse | | | |
| Doenças gastrointestinais | Diarreia, vómitos, náuseas, obstipação | | Pancreatite ⁽²⁾ | |
| Afeções hepatobiliares | | | Dano hepático ^{(1)(2)(g)} | |

| Classe de sistema de órgão | <i>Muito frequentes</i> | <i>Frequentes</i> | <i>Pouco frequentes</i> | <i>Raros</i> |
|---|---|--|---|--|
| Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos | Reação de fotossensibilidade, queratose actínica, erupção cutânea, erupção cutânea máculopapulosa, prurido, hiperqueratose, eritema, síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, alopecia, pele seca, queimadura solar | Erupção papulosa, paniculite (incluindo eritema nodoso) | Necrólise epidérmica tóxica ^(e) , síndrome de Stevens-Johnson ^(f) | Reação ao fármaco com eosinofilia e sintomas sistémicos ⁽¹⁾⁽²⁾ |
| Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos | Artralgia, mialgia, dor nas extremidades, dor musculoesquelética, dorsalgia | Artrite | Fibromatose da fáscia plantar ⁽¹⁾⁽²⁾ , contratura de Dupuytren ⁽¹⁾⁽²⁾ | |
| Doenças renais e urinárias | | | | Nefrite intersticial aguda ^{(1)(2) (h)} , necrose tubular aguda ^{(1)(2) (h)} |
| Perturbações gerais e alterações no local de administração | Fadiga, pirexia, edema periférico, astenia | | | |
| Exames complementares de diagnóstico | | ALT aumentada ^(c) , fosfatase alcalina aumentada ^(c) , AST aumentada ^(c) , bilirrubina aumentada ^(c) , gama-GT aumentada ^(c) , diminuição do peso, prolongamento do intervalo QT no eletrocardiograma, aumento da creatininemia ^{(1)(2) (h)} | | |
| Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações | | Potenciação da radiotoxicidade ^{(1) (2) (i)} | | |

⁽¹⁾ Acontecimentos provenientes dos relatórios de segurança de todos os ensaios clínicos.

⁽²⁾ Acontecimentos provenientes de informações após a comercialização.

⁽³⁾ A relação causal entre o medicamento e o evento adverso é, pelo menos, uma possibilidade razoável

⁽⁴⁾ Progressão de leucemia mielomonocítica crónica com mutação NRAS pré-existente

⁽⁵⁾ Progressão de adenocarcinoma pancreático com mutação KRAS pré-existente

Descrição de reações adversas selecionadas

Enzimas hepáticas aumentadas ^(c)

As anomalias das enzimas hepáticas notificadas no estudo clínico de fase III encontram-se descritas abaixo como a proporção de doentes que desenvolveram uma alteração do valor inicial para anomalias das enzimas hepáticas de grau 3 ou 4:

- Muito frequentes: Gama-GT
- Frequentes: ALT, fosfatase alcalina e bilirrubina
- Pouco frequentes: AST

Não ocorreram aumentos para grau 4 da ALT, fosfatase alcalina e bilirrubina.

Dano hepático ^(g)

Com base nos critérios para o dano hepático induzido por fármacos desenvolvidos por um grupo de trabalho de peritos internacionais formado por clínicos e cientistas, o dano hepático foi definido como qualquer uma das anomalias laboratoriais seguintes:

- ≥ 5 x LSN ALT
- ≥ 2 x LSN fosfatase alcalina (sem outra causa para a elevação da fosfatase alcalina)
- ≥ 3 x LSN ALT com elevação simultânea da concentração de bilirrubina > 2 x LSN

Carcinoma Espinhocelular Cutâneo ^(d) (CEC)

Têm sido notificados casos de CEC em doentes tratados com vemurafenib. A incidência de CEC em doentes tratados com vemurafenib nos estudos foi de aproximadamente 20%. A maioria das lesões excisadas analisadas por um laboratório dermatopatológico central independente foram classificadas como CEC - subtipo queratoacantoma ou com características de queratoacantoma-misto (52%). A maioria das lesões classificadas como “outras” (43%) eram lesões benignas da pele (como por exemplo, verruga vulgar, queratose actínica, queratose benigna, quisto/quisto benigno). Geralmente, o CEC ocorreu no início do tratamento com um tempo mediano para a primeira ocorrência de 7 a 8 semanas. Dos doentes que desenvolveram CEC, aproximadamente 33% desenvolveram > 1 ocorrência com um tempo mediano entre ocorrências de 6 semanas. Os casos de CEC foram tipicamente geridos com uma excisão simples, e os doentes geralmente continuaram o tratamento sem modificação da dose (ver secções 4.2 e 4.4).

Carcinoma Espinhocelular Não Cutâneo (CENC)

Têm sido notificados casos de CENC em doentes recrutados em ensaios clínicos e tratados com vemurafenib. A vigilância de CENC deve realizar-se como descrito na secção 4.4.

Novo melanoma primário

Foram notificados novos melanomas primários nos ensaios clínicos. Estes casos foram geridos com a excisão, e os doentes continuaram o tratamento sem ajuste de dose. A monitorização de lesões cutâneas deve ocorrer como descrito na secção 4.4.

Potenciação da radiotoxicidade ⁽ⁱ⁾

Os casos notificados incluem fenómeno de radiorreativação, lesão cutânea por radiação, pneumonite por radiação, esofagite por radiação, proctite por radiação, hepatite por radiação, cistite por radiação e necrose por radiação.

Num ensaio clínico de fase III (MO25515, n=3219), foi notificada uma maior incidência de potenciação da radiotoxicidade quando os doentes tratados com vemurafenib receberam radiação antes e durante o tratamento com vemurafenib (9,1%) em comparação com os doentes que receberam radiação e vemurafenib concomitantemente (5,2%) ou aqueles cujo tratamento de radiação foi anterior ao vemurafenib (1,5%).

Reações de hipersensibilidade ^(e)

Têm sido notificadas reações de hipersensibilidade graves, incluindo anafilaxia, associadas ao vemurafenib. As reações de hipersensibilidade graves podem incluir síndrome de Stevens-Johnson, erupção cutânea generalizada, eritema ou hipotensão. O tratamento com vemurafenib deve ser suspenso permanentemente nos doentes que desenvolvam reações de hipersensibilidade graves (ver secção 4.4).

Reações dermatológicas ^(f)

Têm sido notificadas reações dermatológicas graves em doentes tratados com vemurafenib no ensaio clínico de principal, incluindo síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica. O tratamento com vemurafenib deve ser suspenso permanentemente nos doentes que desenvolvam uma reação dermatológica grave.

Prolongamento do intervalo QT

A análise dos dados centralizados de ECG de um subestudo do intervalo QT, de fase II, aberto, não controlado, realizado em 132 doentes tratados com 960 mg de vemurafenib, duas vezes por dia (NP22657) demonstrou um prolongamento do intervalo QTc dependente da exposição. O efeito do intervalo QTc médio permaneceu estável entre 12-15 ms para além do primeiro mês de tratamento, com o maior prolongamento do intervalo QTc médio (15,1 ms, IC 95% superior: 17,7 ms) observado nos primeiros 6 meses (n = 90 doentes). Dois doentes (1,5%) desenvolveram valores do intervalo QTc absolutos > 500 ms (CTC Grau 3) emergentes do tratamento, e apenas um doente (0,8%) apresentou uma alteração do intervalo QTc > 60 ms comparativamente à linha de base (ver secção 4.4).

Lesão renal aguda ^(h)

Têm sido notificados casos de toxicidade renal com vemurafenib, desde aumentos da creatinina a nefrite intersticial aguda e necrose tubular aguda, alguns observados em situações de acontecimentos de desidratação. Os aumentos da creatinina sérica foram principalmente ligeiros (>1-1,5x o LSN) a moderados (>1,5-3x o LSN) e foram de natureza reversível (ver tabela 4).

Tabela 4: Alterações da creatinina desde o início no estudo de fase III

| | Vemurafenib (%) | Dacarbazina (%) |
|---|-----------------|-----------------|
| Alteração ³ 1 grau desde o início a qualquer grau | 27,9 | 6,1 |
| Alteração ³ 1 grau desde o início até grau 3 ou superior | 1,2 | 1,1 |
| • Até grau 3 | 0,3 | 0,4 |
| • Até grau 4 | 0,9 | 0,8 |

Tabela 5: Casos de lesão renal aguda no estudo de fase III

| | Vemurafenib (%) | Dacarbazina (%) |
|--|-----------------|-----------------|
| Casos de lesão renal aguda* | 10,0 | 1,4 |
| Casos de lesão renal aguda associados com acontecimentos de desidratação | 5,5 | 1,0 |
| Dose modificada para lesão renal aguda | 2,1 | 0 |

Todas as percentagens são expressas como casos de um total de doentes expostos a cada medicamento.

* Inclui lesão renal aguda, compromisso renal e alterações laboratoriais consistentes com lesão renal aguda.

Sarcoidose ⁽ⁱ⁾

Foram notificados casos de sarcoidose em doentes tratados com vemurafenib, envolvendo principalmente a pele, pulmão e olho. Na maioria dos casos, o vemurafenib foi mantido e o acontecimento de sarcoidose desapareceu ou persistiu.

Populações especiais

Idosos

No estudo de fase III, noventa e quatro (28%) dos 336 doentes com melanoma irresssecável ou metastático tratados com vemurafenib tinham idade ≥ 65 anos. Os doentes idosos (≥ 65 anos) podem apresentar reações adversas mais frequentemente, incluindo CEC, diminuição do apetite e cardiopatias.

Género

Durante os ensaios clínicos com vemurafenib, as reações adversas de grau 3 notificadas mais frequentemente em mulheres do que em homens foram a erupção cutânea, artralgia e fotossensibilidade.

População pediátrica

A segurança do vemurafenib em crianças e adolescentes não foi estabelecida. Não foram observados novos sinais de segurança num ensaio clínico com seis doentes adolescentes.

Notificação de suspeitas de reações adversas

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

4.9 Sobredosagem

Não existe um antídoto específico para a sobredosagem com vemurafenib. Os doentes que desenvolvam reações adversas devem receber tratamento sintomático adequado. Não foram observados casos de sobredosagem com vemurafenib nos ensaios clínicos. Em caso de suspeita de sobredosagem, o vemurafenib deve ser suspenso e iniciada terapêutica de suporte.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Agentes antineoplásicos, inibidor da proteína quinase, código ATC: L01XE15

Mecanismo de ação e efeitos farmacodinâmicos

O vemurafenib é um inibidor da quinase serina-treonina do BRAF. As mutações no gene BRAF resultam na ativação constitutiva de proteínas BRAF, as quais podem causar proliferação celular sem fatores de crescimento associados.

Os dados pré-clínicos gerados em ensaios bioquímicos demonstraram que o vemurafenib pode inibir de forma potente as quinases BRAF com mutações do codão 600 ativadoras (tabela 6).

Tabela 6: Atividade inibitória da quinase pelo vemurafenib contra as diferentes quinases BRAF

| Quinase | Frequência antecipada no melanoma positivo para a mutação V600 ⁽¹⁾ | Concentração Inibitória 50 (nM) |
|-----------------------|---|---------------------------------|
| BRAF ^{V600E} | 87,3% | 10 |
| BRAF ^{V600K} | 7,9% | 7 |
| BRAF ^{V600R} | 1% | 9 |
| BRAF ^{V600D} | <0,2% | 7 |
| BRAF ^{V600G} | <0,1% | 8 |
| BRAF ^{V600M} | <0,1% | 7 |
| BRAF ^{V600A} | <0,1% | 14 |
| BRAF ^{WT} | N/A | 39 |

⁽¹⁾ Estimada a partir de 16.403 melanomas com mutações no codão 600 do BRAF registadas na base de dados pública COSMIC, publicação 71 (novembro 2014).

Este efeito inibitório foi confirmado nos ensaios antiproliferação celular e de fosforilação ERK em linhas celulares de melanoma disponíveis que expressam a mutação BRAF V600. Nos ensaios antiproliferação celular, a concentração inibitória 50 (CI 50) contra as linhas celulares que expressam a mutação V600 (V600E, V600R, V600D e V600K) variou entre 0,016 e 1,131 nM, enquanto que a CI 50 contra linhas celulares sem a mutação no BRAF foi de 12,06 e 14,32 nM, respetivamente.

Determinação do status da mutação do BRAF

Antes de se administrar vemurafenib, os doentes devem ter confirmação que o seu tumor é positivo para a mutação BRAF V600 através de um teste validado. Nos ensaios clínicos de fase II e fase III, os doentes elegíveis foram identificados através de um ensaio de reação em cadeia da polimerase em tempo real (o teste “cobas 4800 BRAF V600 Mutation Test”). Este teste tem a marcação CE e é utilizado para avaliar o status da mutação BRAF no ADN isolado de tecido tumoral fixado em formol e conservado em parafina (FFPE). Foi desenhado para detetar a mutação BRAF V600E predominante com elevada sensibilidade (até 5% da sequência V600E numa sequência de fundo não mutada de ADN derivado de tecido tumoral fixado em formol e conservado em parafina). Os estudos não clínicos e clínicos com análises de sequenciação retrospectivas demonstraram que o teste também deteta com menor sensibilidade as mutações menos frequentes BRAF V600D e V600K. Dos espécimes disponíveis de estudos não clínicos e clínicos (n=920) que eram positivos para a mutação pelo teste cobas e que foram adicionalmente analisados por sequenciação, nenhum espécime foi identificado como não exibindo a mutação, quer pela sequenciação Sanger, quer pela sequenciação 454.

Eficácia e segurança clínicas

A eficácia de vemurafenib foi avaliada em 336 doentes num ensaio clínico de fase III (NO25026) e em 278 doentes em dois ensaios clínicos de fase II (NP22657 e MO25743). Todos os doentes tinham que apresentar melanoma avançado positivo para a mutação BRAF V600 de acordo com o teste “cobas 4800 BRAF V600 Mutation Test”.

Resultados do estudo de fase III (NO25026) em doentes não previamente tratados

Um estudo de fase III, aberto, multicêntrico, internacional, aleatorizado suporta a utilização de vemurafenib em doentes não previamente tratados com melanoma irressuscável ou metastático positivo para a mutação BRAF V600. Os doentes foram aleatorizados para tratamento com vemurafenib (960 mg duas vezes por dia) ou dacarbazina (1000 mg/m² no dia 1, cada 3 semanas).

Um total de 675 doentes foram aleatorizados para o vemurafenib (n=337) ou dacarbazina (n=338). A maioria dos doentes eram do género masculino (56%) e caucasianos (99%), com uma idade mediana de 54 anos (24% com idade ≥ 65 anos), apresentava doença no estágio M1c (65%), e todos eles apresentavam um *performance status* ECOG de 0 ou 1. Os objetivos coprimários de eficácia do estudo foram a sobrevivência global (OS) e a sobrevivência livre de progressão (PFS).

Numa análise interina pré-especificada com um ponto de corte de dados em 30 de dezembro de 2010, foram observadas melhorias significativas nos objetivos coprimários de OS ($p < 0,0001$) e PFS ($p < 0,0001$) (teste *log-rank* não estratificado). De acordo com a recomendação do Grupo de Monitorização dos Dados de Segurança do estudo (DSMB), estes resultados foram liberados em janeiro de 2011 e o estudo foi modificado de modo a permitir que os doentes tratados com dacarbazina pudessem mudar de tratamento e receber vemurafenib. Foram realizadas análises de sobrevivência post-hoc posteriores como descrito na tabela 7.

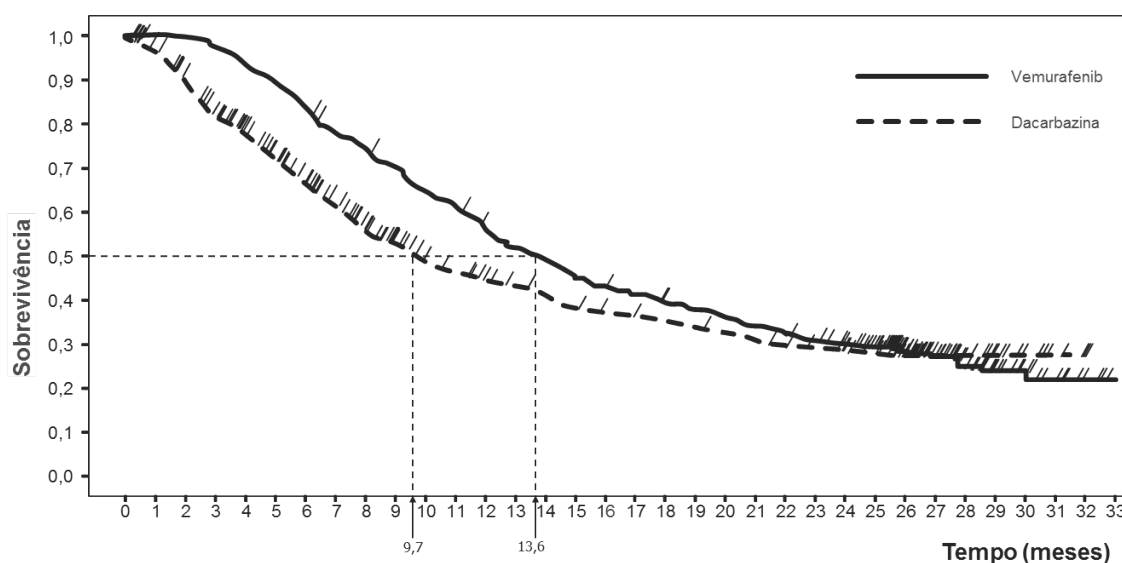
Tabela 7: Sobrevivência global em doentes não previamente tratados com melanoma positivo para a mutação BRAF V600 por data de ponto de corte do estudo (N=338 dacarbazina, N=337 vemurafenib)

| Datas de ponto de corte | Tratamento | Número de mortes (%) | Taxa de Risco (IC 95%) | Número de doentes que mudaram de tratamento (%) |
|-------------------------|-------------|----------------------|----------------------------------|---|
| 30 de dezembro de 2010 | dacarbazina | 75 (22) | 0,37 (0,26, 0,55) | 0 (não aplicável) |
| | vemurafenib | 43 (13) | | |
| 31 de março de 2011 | dacarbazina | 122 (36) | 0,44 (0,33, 0,59) ^(w) | 50 (15%) |
| | vemurafenib | 78 (23) | | |
| 3 de outubro de 2011 | dacarbazina | 175 (52) | 0,62 (0,49, 0,77) ^(w) | 81 (24%) |
| | vemurafenib | 159 (47) | | |
| 1 de fevereiro de 2012 | dacarbazina | 200 (59) | 0,70 (0,57, 0,87) ^(w) | 83 (25%) |
| | vemurafenib | 199 (59) | | |
| 20 de dezembro de 2012 | dacarbazina | 236 (70) | 0,78 (0,64, 0,94) ^(w) | 84 (25%) |
| | vemurafenib | 242 (72) | | |

^(w) Resultados censurados no momento da mudança de tratamento

Resultados não censurados no momento da mudança de tratamento: 31 de março de 2011: Taxa de risco (IC 95%) = 0,47 (0,35, 0,62); 3 de outubro de 2011: Taxa de risco (IC 95%) = 0,67 (0,54, 0,84); 1 de fevereiro de 2012: Taxa de risco (IC 95%) = 0,76 (0,63, 0,93); 20 de dezembro de 2012: Taxa de risco (IC 95%) = 0,79 (0,66, 0,95)

Figura 1: Curvas Kaplan-Meier da sobrevivência global – doentes não previamente tratados (ponto de corte 20 de dezembro de 2012)



| Nº em risco | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 | 22 | 23 | 24 | 25 | 26 | 27 | 28 | 29 | 30 | 31 | 32 | 33 |
|-------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| 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 |
| Vemurafenib | 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 |

A tabela 8 mostra o efeito do tratamento em todas as variáveis estratificadas pré-especificadas que estão estabelecidas como fatores de prognóstico.

Tabela 8: Sobrevivência global em doentes não previamente tratados com melanoma positivo para a mutação BRAF V600 por LDH, estágio do tumor e status ECOG (análise *post hoc*, ponto de corte 20 de dezembro de 2012, resultados censurados no momento da mudança de tratamento)

| Variável estratificada | N | Taxa de Risco | Intervalo de Confiança 95% |
|------------------------|-----|---------------|----------------------------|
| LDH normal | 391 | 0,88 | 0,67; 1,16 |
| LDH >LSN | 284 | 0,57 | 0,44; 0,76 |
| Estádio IIIc/M1A/M1B | 234 | 1,05 | 0,73; 1,52 |
| Estádio MIC | 441 | 0,64 | 0,51; 0,81 |
| PS ECOG =0 | 459 | 0,86 | 0,67; 1,10 |
| PS ECOG =1 | 216 | 0,58 | 0,42; 0,9 |

LDH: Lactato Desidrogenase, PS ECOG: *Performance Status* do *Eastern Cooperative Oncology Group*

A tabela 9 mostra a taxa de resposta global e a sobrevivência livre de progressão em doentes não previamente tratados com melanoma positivo para a mutação BRAF V600.

Tabela 9: Taxa de resposta global e sobrevivência livre de progressão em doentes não previamente tratados com melanoma positivo para a mutação BRAF V600

| | vemurafenib | dacarbazina | Valor de p ^(x) |
|--|-------------------------|----------------------|---------------------------|
| Data de ponto de corte de dados: 30 de dezembro de 2010 ^(y) | | | |
| Taxa de resposta global (IC 95%) | 48,4% (41,6%, 55,2%) | 5,5% (2,8%, 9,3%) | <0,0001 |
| Sobrevivência livre de progressão Taxa de risco (IC 95%) | 0,26 (0,20, 0,33) | | <0,0001 |
| Número de eventos (%) | 104 (38%) | 182 (66%) | |
| PFS mediana (meses) (IC 95%) | 5,32 (4,86, 6,57) | 1,61 (1,58, 1,74) | |
| Data de ponto de corte de dados: 1 de fevereiro de 2012 ^(z) | | | |
| Sobrevivência livre de progressão Taxa de risco (IC 95%) | 0,38 (0,32, 0,46) | | <0,0001 |
| Número de eventos (%) | 277 (82%) | 273 (81%) | |
| PFS mediana (meses) (IC 95%) | 6,87 (6,14, 6,97) | 1,64 (1,58, 2,07) | |

^(x) Teste *log-rank* não estratificado para a PFS e teste Qui-Quadrado para taxa de resposta global.

^(y) A partir de 30 de dezembro de 2010, um total de 549 doentes foi avaliado para a PFS e 439 doentes foram avaliados para a taxa de resposta global.

^(z) A partir de 1 de fevereiro de 2012, um total de 675 doentes foi avaliado para a análise atualizada post-hoc da PFS.

No estudo NO25026, um total de 57 doentes dos 673 cujos tumores foram analisados retrospectivamente por sequenciação, foi identificado como tendo melanoma positivo para a mutação BRAF V600K. Embora limitado pelo baixo número de doentes, as análises de eficácia entre estes doentes com tumores positivos para a V600K sugeriram similar benefício do tratamento com

vemurafenib em termos de OS, PFS e melhor resposta global confirmada. Não existem dados disponíveis em doentes com melanoma que exibam mutações BRAF V600 raras que não as mutações V600E e V600K.

Resultados do estudo de fase II (NP22657) em doentes que não responderam a pelo menos um tratamento anterior

Um estudo de fase II, de braço único, multicêntrico, multinacional foi realizado em 132 doentes com melanoma metastático positivo para a mutação BRAF V600E de acordo com o teste “cobas 4800 BRAF V600 Mutation Test” e que tinham recebido, pelo menos, um tratamento anterior. A idade mediana foi de 52 anos, com 19% dos doentes com idade > 65 anos. A maioria dos doentes era do género masculino (61%), caucasianos (99%) e apresentava a doença no estágio M1c (61%). Quarenta e nove por cento dos doentes não responderam a ≥ 2 tratamentos anteriores.

Com um seguimento mediano de 12,9 meses (intervalo de 0,6 a 20,1), o objetivo primário de melhor taxa de resposta global confirmada (Resposta Completa+Resposta Parcial) avaliada por um comité de revisão independente (IRC) foi de 53% (IC 95%: 44%, 62%). A sobrevivência global mediana foi de 15,9 meses (IC 95%: 11,6; 18,3). A taxa de sobrevivência global a 6 meses foi de 77% (IC 95%: 70%; 85%) e a 12 meses foi de 58% (IC 95%: 49%; 67%).

Nove dos 132 doentes recrutados no NP22657 apresentavam tumores positivos para a mutação V600K de acordo com a sequenciação Sanger retrospectiva. Entre estes doentes, 3 atingiram Resposta Parcial, 3 atingiram Doença Estável, 2 desenvolveram Progressão da Doença e 1 não foi avaliado.

Resultados do estudo de fase II (MO25743) em doentes com metástases cerebrais

estudo (N=146) de braço único, multicêntrico com vemurafenib foi realizado em doentes adultos melanoma metastático com a mutação BRAF V600 (de acordo com o teste “cobas 4800 BRAF V600 Mutation Test”) confirmado histologicamente e com metástases cerebrais. O estudo incluiu duas coortes simultâneas de participantes:

- Coorte 1 com doentes não tratados previamente (N=90): doentes que não tinha, recebido tratamento prévio para metástases cerebrais; era permitido terapêutica sistémica prévia para o melanoma metastático, excluindo inibidores BRAF e inibidores MEK.
- Coorte 2 com doentes previamente tratados (N=56): doentes que tinham sido previamente tratados para as metástases cerebrais e progredido após o tratamento. Para os doentes tratados com radioterapia estereotáxica (SRT) ou cirurgia, uma nova lesão cerebral avaliável por RECIST tinha que se ter desenvolvido após este tratamento prévio.

Participaram 146 doentes no total. A maioria dos doentes era do sexo masculino (61,6%), e caucasianos (92,5%) e a mediana de idade era 54 anos (variando de 26 a 83 anos), distribuídos de forma semelhante entre os dois grupos. O número médio de lesões cerebrais alvo no início do estudo foi de 2 (intervalo de 1 a 5), em ambos os grupos.

O objetivo primário de eficácia do estudo foi a taxa de melhor resposta global (BORR) no cérebro de doentes com melanoma metastático com metástases cerebrais não tratados previamente, validado por um comité de avaliação independente (IRC).

Os objetivos secundários incluíam uma avaliação da eficácia de vemurafenib usando BORR no cérebro de doentes previamente tratados, a duração da resposta (DOR), sobrevivência livre de progressão (PFS) e sobrevivência global (OS) em doentes com melanoma metastático no cérebro (ver tabela 10).

Tabela 10: Eficácia de vemurafenib em doentes com metástases cerebrais

| | Coorte 1 Sem tratamento prévio n = 90 | Coorte 2 Com tratamento prévio n = 56 | Total n = 146 |
|---|---|---|-------------------------------|
| BORR ^a no cérebro Respondedores (%) (IC 95%) ^b | 16 (17,8%) (10,5; 27,3) | 10 (17,9%) (8,9; 30,4) | 26 (17,8%) (12,0; 25,0) |
| DOR ^c no cérebro (n) Mediana (meses) (IC 95%) ^d | (n = 16) 4,6 (2,9; 6,2) | (n = 10) 6,6 (2,8; 10,7) | (n = 26) 5,0 (3,7; 6,6) |
| BORR extracraniana (n) (%) ^a | 26 (32,9%) | 9 (22,5%) | 35 (29,4%) |
| PFS – Mediana global (meses) ^e (IC 95%) ^d | 3,7 (3,6; 3,7) | 3,7 (3,6; 5,5) | 3,7 (3,6; 3,7) |
| PFS – apenas cérebro Mediana (meses) ^e (IC 95%) ^d | 3,7 (3,6; 4,0) | 4,0 (3,6; 5,5) | 3,7 (3,6; 4,2) |
| OS 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 taxa confirmada de resposta global avaliado pelo comité independente de revisão, número de respondedores (%)

^b Intervalo de confiança de dois lados 95% de Clopper-Pearson (IC)

^c Duração da resposta avaliada pelo Comité de Revisão Independente

^d Estimativa de Kaplan-Meier

^e Avaliado pelo investigador

População pediátrica

Resultados do estudo de fase I (NO25390) em doentes pediátricos

Foi conduzido um estudo de fase I de escalonamento de dose para avaliar a utilização de vemurafenib em seis doentes adolescentes com melanoma estágio IIIC ou IV positivo para a mutação BRAF V600. Todos os doentes tratados tinham pelo menos 15 anos de idade e pesavam pelo menos 45 kg. Três doentes foram tratados com vemurafenib 720 mg duas vezes por dia e três doentes foram tratados com vemurafenib 960 mg duas vezes por dia. A dose máxima tolerada não pôde ser determinada. Embora tenham sido observadas regressões tumorais transitórias, a taxa de melhor resposta global (BORR) foi 0% (IC 95%: 0%, 46%), com base nas respostas confirmadas. O estudo foi encerrado devido ao baixo recrutamento. Consultar a secção 4.2 para obter informações sobre a utilização pediátrica.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

O vemurafenib é uma substância pertencente à Classe IV (baixa solubilidade e permeabilidade) de acordo com os critérios descritos no Sistema de Classificação Biofarmacêutico. Os parâmetros farmacocinéticos do vemurafenib foram determinados utilizando uma análise não compartimental nos estudos de fase I e de fase III (20 doentes após 15 dias de administração de 960 mg duas vezes por dia, e 204 doentes no estado estacionário ao dia 22), assim como pela análise farmacocinética da população utilizando dados agrupados de 458 doentes. Entre estes doentes, 457 eram caucasianos.

Absorção

A biodisponibilidade no estado estacionário variou entre 32 e 115% (média de 64%) em relação a uma microdose intravenosa, num estudo de fase I com condições alimentares não controladas em 4 doentes com neoplasias malignas positivas para a mutação BRAF V600.

Vemurafenib é absorvido com uma T_{\max} mediana de aproximadamente 4 horas após uma dose única de 960 mg (quatro comprimidos de 240 mg). O vemurafenib exhibe uma elevada variabilidade interdoente. No estudo de fase II, a AUC_{0-8h} e a C_{\max} no dia 1 foram de $22,1 \pm 12,7 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ e $4,1 \pm 2,3 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$. A acumulação ocorre após a administração múltipla de doses repetidas de vemurafenib duas vezes por dia. Na análise não compartimental, após a administração de 960 mg de vemurafenib duas vezes por dia, o rácio Dia 15 / Dia 1 variou entre 15 a 17 vezes para a AUC, e de 13 a 14 vezes para a C_{\max} , originando uma AUC_{0-8h} e C_{\max} de $380,2 \pm 143,6 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ e $56,7 \pm 21,8 \mu\text{g}/\text{ml}$, respetivamente, em estado estacionário.

Os alimentos (refeição rica em gordura) aumentam a biodisponibilidade relativa de uma dose única de 960 mg de vemurafenib. Os rácios médios geométricos entre os estados em jejum e após uma refeição para a C_{\max} e AUC foram 2,5 e 4,6 a 5,1 vezes, respetivamente. O T_{\max} mediano foi aumentado de 4 para 7,5 horas quando uma dose única de vemurafenib foi administrada com alimentos.

O efeito dos alimentos na exposição do vemurafenib em estado estacionário é atualmente desconhecido. A administração consistente de vemurafenib com o estômago vazio pode levar a uma exposição em estado estacionário significativamente inferior à da administração consistente de vemurafenib com uma refeição ou pouco tempo após esta. Estima-se que a administração ocasional de vemurafenib com o estômago vazio tenha influência limitada na exposição em estado estacionário devido à acumulação elevada de vemurafenib em estado estacionário. Os dados de eficácia e segurança dos ensaios principais foram recolhidos de doentes tratados com vemurafenib administrado com e sem alimentos.

Pode também ocorrer variabilidade na exposição devido a diferenças no conteúdo do fluido gastrointestinal, volumes, pH, motilidade e tempo de transição e composição da bÍlis.

No estado estacionário, a exposição plasmática média de vemurafenib é estável durante o intervalo de 24 horas, tal como indicado pelo rácio médio de 1,13 entre as concentrações plasmáticas antes e 2-4 horas após a dose da manhã.

Estima-se que, após a administração da dose por via oral, a taxa de absorção constante para a população de doentes com melanoma metastático seja de $0,19 \text{ h}^{-1}$ (com 101% de variabilidade entre doentes).

Distribuição

Estima-se que o volume de distribuição aparente da população de vemurafenib em doentes com melanoma metastático seja de 91 L (com 64,8% de variabilidade entre doentes). *In vitro*, liga-se extensamente às proteínas plasmáticas humanas (>99%).

Biotransformação

As proporções relativas de vemurafenib e dos seus metabolitos foram caracterizadas num estudo ajustado para a massa corporal humana com uma dose única de vemurafenib marcado com ^{14}C administrada por via oral. O CYP3A4 é a principal enzima responsável pelo metabolismo do vemurafenib *in vitro*. Foram também identificados metabolitos da conjugação (glucoronidação e glicosilação) no ser humano. No entanto, o composto parental foi o componente predominante (95%) no plasma. Embora o metabolismo não aparente resultar em quantidades relevantes de metabolitos no plasma, a importância do metabolismo na excreção não pode ser excluída.

Eliminação

Estima-se que a depuração aparente da população de vemurafenib em doentes com melanoma metastático seja de 29,3 L/dia (com 31,9% de variabilidade entre doentes). A semivida da eliminação da população estimada pela análise farmacocinética da população para o vemurafenib é de 51,6 horas (o intervalo do 5º ao 95º percentil da semivida individual estimado é de 29,8 – 119,5 horas).

No estudo ajustado para a massa corporal humana com a administração de vemurafenib por via oral, foi recuperada, em média, 95% da dose em 18 dias. A maioria (94%) foi recuperada nas fezes, e <1% na urina. A eliminação renal não aparenta ser importante para a eliminação do vemurafenib, enquanto a excreção biliar do composto inalterado pode ser uma importante via de eliminação. O vemurafenib é um substrato e inibidor da gp-P *in vitro*.

Populações especiais

Idosos

Com base na análise farmacocinética da população, a idade não tem um efeito estatisticamente significativo na farmacocinética do vemurafenib.

Género

A análise farmacocinética da população indicou uma depuração aparente (CL/F) 17% maior e um volume de distribuição aparente (V/F) 48% maior nos homens do que nas mulheres. Não é claro se este é um efeito de género ou de tamanho corporal. No entanto, as diferenças na exposição não são suficientemente grandes para garantir o ajuste de dose com base no género ou tamanho corporal.

Compromisso renal

Na análise farmacocinética da população que utilizou dados de doentes com melanoma metastático dos ensaios clínicos, o compromisso renal ligeiro a moderado não influenciou a depuração aparente do vemurafenib (depuração da creatinina > 40 ml/min). Não existem dados em doentes com compromisso renal grave (ver secções 4.2 e 4.4).

Compromisso hepático

Com base nos dados pré-clínicos e no estudo ajustado para a massa corporal humana, a maior parte de vemurafenib é eliminado pela via hepática. Na análise farmacocinética da população que utilizou dados de doentes com melanoma metastático dos ensaios clínicos, o aumento da AST e ALT até três vezes o limite superior do normal não influenciou a depuração aparente de vemurafenib. Os dados são insuficientes para determinar o efeito do compromisso hepático metabólico ou excretório na farmacocinética de vemurafenib (ver secções 4.2 e 4.4).

População pediátrica

Dados farmacocinéticos limitados, de seis doentes adolescentes com idades compreendidas entre os 15 e 17 anos com melanoma estágio IIIC ou IV positivo para a mutação BRAF V600, sugerem que as características farmacocinéticas de vemurafenib em adolescentes são, geralmente, semelhantes às dos adultos. Consultar a secção 4.2 para obter informações sobre a utilização pediátrica.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

O perfil de segurança pré-clínico de vemurafenib foi avaliado em ratos, cães e coelhos.

Os estudos de toxicologia de dose repetida no cão identificaram o fígado e a medula óssea como órgãos alvos. Num estudo realizado em cães com a duração de 13 semanas foram observados efeitos tóxicos reversíveis (necrose hepatocelular e degeneração) no fígado com exposições abaixo da exposição clínica antecipada (com base em comparações de AUC). Num estudo BID prematuramente terminado com a duração de 39 semanas realizado em cães foi observada necrose focal da medula óssea num cão com exposições semelhantes à da exposição clínica antecipada (com base em comparações de AUC). Num estudo de citotoxicidade da medula óssea *in vitro*, foi observada ligeira citotoxicidade em algumas populações de células linfo-hematopoiéticas de rato, cão e ser humano com concentrações clinicamente relevantes.

O vemurafenib demonstrou ser fototóxico, *in vitro*, numa cultura de fibroblastos murinos após radiação UVA, mas não num estudo *in vivo* em ratos com doses até 450 mg/kg/dia com exposições abaixo da exposição clínica antecipada (com base na comparação de AUC). Não foram realizados estudos específicos com vemurafenib em animais para avaliar o seu efeito na fertilidade. No entanto,

nos estudos de toxicidade de dose repetida não foram observadas alterações histopatológicas nos órgãos reprodutivos masculinos e femininos de ratos e cães com doses até 450 mg/kg/dia (com exposições abaixo da exposição clínica antecipada com base na comparação de AUC).

Não foi observada teratogenicidade nos estudos de desenvolvimento embriofetal em ratos e coelhos com doses até 250 mg/kg/dia e 450 mg/kg/dia que originam exposições abaixo da exposição clínica antecipada (com base na comparação de AUC). No entanto, as exposições nos estudos de desenvolvimento embriofetal foram inferiores à exposição clínica com base na comparação da AUC, pelo que é difícil definir até que ponto esses resultados podem ser extrapolados para o ser humano. Por conseguinte, um efeito de vemurafenib no feto não pode ser excluído. Não foram realizados estudos sobre o desenvolvimento pré e pós-natal.

Nos testes realizados com vemurafenib, não foram identificados sinais de genotoxicidade nos ensaios *in vitro* (mutação bacteriana [Ensaio AMES], aberração cromossômica de linfócitos humanos), nem no ensaio *in vivo* do micronúcleo da medula óssea de ratos.

Não foram realizados estudos de carcinogenicidade com vemurafenib.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo dos comprimidos

Croscarmelose sódica
Sílica coloidal anidra
Estearato de magnésio
Hidroxipropilcelulose

Película de revestimento

Álcool polivinílico
Dióxido de titânio (E171)
Macrogol 3350
Talco
Óxido de ferro vermelho (E172)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blisters unidose perfurados alumínio / alumínio

Tamanho de embalagem: 56 x 1 comprimido revestido por película (7 blisters de 8 x 1 comprimido)

6.6 Precauções especiais de eliminação

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Alemanha

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

EU/1/12/751/001

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

Data da primeira autorização: 17 de fevereiro de 2012
Data da última renovação: 22 de setembro de 2016

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

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

ANEXO II

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

A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Alemanha

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

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

• Relatórios Periódicos de Segurança Atualizados

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

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

• Plano de Gestão do Risco (PGR)

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

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

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

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

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

Zelboraf 240 mg comprimidos revestidos por película
vemurafenib

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

Cada comprimido revestido por película contém 240 mg de vemurafenib (como um coprecipitado de vemurafenib e hipromelose acetato succinato).

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

56 x 1 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar
Via oral

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças

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

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade

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

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

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Alemanha

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

EU/1/12/751/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

zelboraf

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER UNIDOSE PERFURADO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Zelboraf 240 mg comprimidos
vemurafenib

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Roche Registration GmbH.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Zelboraf 240 mg comprimidos revestidos por película vemurafenib

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

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

O que contém este folheto:

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

1. O que é Zelboraf e para que é utilizado

O Zelboraf é um medicamento para tratar o cancro que contém a substância ativa vemurafenib. É utilizado para tratar doentes adultos com melanoma que se estendeu a outras partes do corpo ou que não pode ser removido por cirurgia.

Apenas pode ser utilizado nos doentes cujo tumor tem uma alteração (mutação) no gene “BRAF”. Esta modificação pode ter levado ao desenvolvimento de melanoma.

O Zelboraf atinge as proteínas produzidas por este gene modificado e diminui ou pára o desenvolvimento do seu cancro.

2. O que precisa saber antes de tomar Zelboraf

Não tome Zelboraf:

- Se tem **alergia** ao vemurafenib ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6 deste folheto informativo). Os sintomas das reações alérgicas podem incluir inchaço do rosto, lábios ou língua, dificuldade em respirar, erupção na pele ou sensação de desmaio.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de tomar Zelboraf.

Reações alérgicas

- **Podem ocorrer reações alérgicas enquanto está a tomar Zelboraf e estas podem ser graves.** Pare de tomar Zelboraf e obtenha ajuda médica imediatamente se desenvolver algum dos sintomas de uma reação alérgica, tais como inchaço do rosto, lábios ou língua, dificuldade em respirar, erupção na pele ou sensação de desmaio.

Reações da pele graves

- **Podem ocorrer reações da pele graves enquanto está a tomar Zelboraf.** Pare de tomar Zelboraf e fale com o seu médico imediatamente se desenvolver uma erupção na pele com qualquer um dos seguintes sintomas: bolhas na pele, bolhas ou feridas na boca, descamação da pele, febre, vermelhidão ou inchaço do rosto, mãos ou plantas dos pés.

História prévia de cancro

- **Informe o seu médico se já teve um tipo de cancro diferente do melanoma,** uma vez que Zelboraf pode causar a progressão de certos tipos de cancro.

Reações a radioterapia

- **Informe o seu médico se fez, ou irá fazer radioterapia,** uma vez que Zelboraf pode agravar os efeitos secundários do tratamento com radiação.

Perturbação cardíaca

- **Informe o seu médico se tem uma perturbação cardíaca, tal como uma alteração da atividade elétrica do coração chamada “prolongamento do intervalo QT”.** Antes e durante o tratamento com Zelboraf, o seu médico irá fazer exames para verificar se o seu coração está a funcionar corretamente. Se necessário, o seu médico pode decidir interromper o seu tratamento temporariamente ou pará-lo definitivamente.

Problemas oculares

- **Os seus olhos devem ser examinados pelo seu médico enquanto está a tomar Zelboraf.** Informe o seu médico imediatamente se desenvolver dor nos olhos, inchaço, vermelhidão, visão turva ou outras alterações na vista durante o tratamento.

Afecções musculoesqueléticas/tecido conjuntivo

- **Informe o seu médico se observar algum espessamento anormal das palmas das mãos,** acompanhado pelo aperto/retração dos dedos para dentro ou por qualquer espessamento anormal das solas dos pés, que pode ser doloroso.

Exames à sua pele antes, durante e após o tratamento

- **Se notar alguma alteração na sua pele enquanto toma este medicamento, informe o seu médico o mais rapidamente possível.**
- O seu médico necessita de examinar a sua pele para um tipo de cancro chamado “carcinoma espinhocelular cutâneo” regularmente durante o seu tratamento e até 6 meses após o tratamento.
- Normalmente esta lesão surge na pele danificada pelo sol, permanece no mesmo local e pode ser tratada por remoção cirúrgica.
- Se o seu médico encontrar este tipo de cancro de pele, ele ou ela irá tratá-lo ou encaminhá-lo para outro médico para tratamento.
- Adicionalmente, o seu médico precisa inspecionar a sua cabeça, pescoço, boca e gânglios linfáticos e irá realizar TACs regularmente. Isto é uma medida de precaução em caso de uma lesão de carcinoma espinhocelular se desenvolver no seu organismo. Também são recomendados exames dos genitais (nas mulheres) e exames anais antes e no fim do tratamento.
- Pode desenvolver novas lesões de melanoma enquanto toma Zelboraf. Estas lesões são geralmente removidas por cirurgia e os doentes continuam o seu tratamento. A monitorização destas lesões é feita como descrito anteriormente para o carcinoma espinhocelular cutâneo.

Problemas hepáticos ou renais

- **Informe o seu médico se tem problemas hepáticos ou renais.** Isto pode afetar a atividade de Zelboraf. O seu médico irá fazer algumas análises ao sangue para verificar a função do seu fígado e rins antes de começar a tomar Zelboraf e durante o tratamento.

Proteção solar

- Se estiver a tomar Zelboraf, pode tornar-se mais sensível à luz solar e sofrer queimaduras solares que podem ser graves. Durante o tratamento **evite a exposição solar direta.**

- Se planejar expor-se ao sol:
 - vista vestuário que proteja a sua pele, incluindo a cabeça e rosto, braços e pernas;
 - use um batom e um protetor solar de largo espectro (Fator de Proteção Solar (FPS) mínimo de 30, aplicado a cada 2 – 3 horas).
- Isto irá ajudá-lo a proteger-se das queimaduras solares.

Crianças e adolescentes

Zelboraf não é recomendado para crianças ou adolescentes. Os efeitos de Zelboraf em indivíduos com idade inferior a 18 anos não são conhecidos.

Outros medicamentos e Zelboraf

Antes de iniciar o tratamento, informe o seu médico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a utilizar outros medicamentos (incluindo medicamentos adquiridos na farmácia, supermercado ou parafarmácia). Isto é muito importante, pois tomar mais do que um medicamento ao mesmo tempo pode aumentar ou diminuir o efeito dos medicamentos.

Em particular, informe o seu médico se estiver a tomar:

- Medicamentos conhecidos por afetar o seu batimento cardíaco:
 - Medicamentos para problemas do ritmo cardíaco (por exemplo, quinidina, amiodarona)
 - Medicamentos para a depressão (por exemplo, amitriptilina, imipramina)
 - Medicamentos para infeções bacterianas (por exemplo, azitromicina, claritromicina)
 - Medicamentos para náuseas e vômitos (por exemplo, ondansetron, domperidona).
- Medicamentos eliminados principalmente por proteínas metabolizadoras chamadas CYP1A2 (por exemplo, cafeína, olanzapina, teofilina), CYP3A4 (por exemplo, alguns contraceptivos orais) ou CYP2C8.
- Medicamentos que influenciam uma proteína chamada gp-P ou BCRP (por exemplo, verapamilo, ciclosporina, ritonavir, quinidina, itraconazol, gefitinib).
- Medicamentos que podem ser influenciados por uma proteína chamada gp-P (por exemplo, aliscireno, colquicina, digoxina, everolímus, fexofenadina) ou por uma proteína chamada BCRP (por exemplo, metotrexato, mitoxantrona, rosuvastatina).
- Medicamentos que estimulam as proteínas metabolizadoras chamadas CYP3A4 ou um processo de metabolização chamado glucoronidação (por exemplo, rifampicina, rifabutina, carbamazepina, fenitoína ou erva de São João)
- Um medicamento usado para prevenir coágulos sanguíneos chamado varfarina
- Um medicamento chamado ipilimumab, outro medicamento para o tratamento do melanoma. Não é recomendada a combinação deste medicamento com Zelboraf devido ao aumento da toxicidade para o fígado.

Se estiver a tomar algum destes medicamentos (ou se não tem a certeza), fale com o seu médico antes de tomar Zelboraf.

Gravidez e amamentação

- **Use um método contraceptivo apropriado durante o seu tratamento** e por, pelo menos, 6 meses após o fim do tratamento. O Zelboraf pode diminuir a eficácia de alguns contraceptivos orais. Informe o seu médico se estiver a tomar um contraceptivo oral.
- O uso de Zelboraf não é recomendado durante a gravidez, a menos que o seu médico considere que o benefício para a mãe ultrapassa o risco para o bebé. Não existe informação sobre a segurança de Zelboraf na mulher grávida. Informe o seu médico se está grávida ou se planeia engravidar.
- Não se sabe se os componentes de Zelboraf são excretados no leite humano. A amamentação não é recomendada durante o tratamento com Zelboraf.

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Zelboraf tem efeitos secundários que podem afetar a sua capacidade de conduzir ou utilizar máquinas. Tenha cuidado com a fadiga e problemas oculares que poderão ser uma razão para não conduzir.

3. Como tomar Zelboraf

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico se tiver dúvidas.

Quantos comprimidos deve tomar

- A dose recomendada é de 4 comprimidos duas vezes por dia (um total de 8 comprimidos).
- Tome 4 comprimidos de manhã. Depois tome 4 comprimidos à noite.
- Se sentir efeitos secundários, o seu médico pode decidir continuar o tratamento, mas com uma dose inferior. Tome Zelboraf sempre de acordo com as indicações do médico.
- Em caso de vômitos, continue a tomar Zelboraf como habitualmente e não tome uma dose adicional.

Tomar os seus comprimidos

- Não tome Zelboraf regularmente com o estômago vazio.
- Engula os comprimidos inteiros com um copo de água. Não mastigue ou esmague os comprimidos.

Se tomar mais Zelboraf do que deveria

Se tomar mais Zelboraf do que deveria, fale imediatamente com o seu médico. Tomar Zelboraf a mais pode aumentar a probabilidade e gravidade dos efeitos secundários. Não foram observados casos de sobredosagem com Zelboraf.

Caso se tenha esquecido de tomar Zelboraf

- Caso se tenha esquecido de uma dose e falem mais de 4 horas para a dose seguinte, tome a sua dose assim que se lembrar. Tome a dose seguinte à hora habitual.
- Caso falem menos de 4 horas para a dose seguinte, não tome a dose esquecida. Tome a dose seguinte à hora habitual.
- Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Se parar de tomar Zelboraf

É importante continuar a tomar Zelboraf enquanto o seu médico o indicar. Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico.

4. Efeitos secundários possíveis

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

Reações alérgicas graves:

Se desenvolver qualquer uma destas:

- Inchaço do rosto, lábios ou língua
- Dificuldade em respirar
- Erupção na pele
- Sensação de desmaio.

Contate um médico imediatamente. Não tome mais Zelboraf até falar com um médico.

O agravamento dos efeitos secundários do tratamento com radiação pode ocorrer em doentes que são tratados com radiação antes, durante, ou após o tratamento com Zelboraf. Isto pode ocorrer na área que foi tratada com radiação, tal como a pele, esófago, bexiga, fígado, reto, e pulmões.

Informe o seu médico imediatamente se sentir algum dos seguintes sintomas:

- Erupção cutânea, bolhas, descamação ou descoloração da pele
- Falta de ar, que pode ser acompanhada de tosse, febre ou arrepios (pneumonite)
- Dificuldade ou dor ao engolir, dor no peito, azia ou refluxo ácido (esofagite).

Informe o seu médico o mais rapidamente possível se notar alguma alteração na sua pele.

Os efeitos secundários encontram-se abaixo descritos por frequência:

Muito frequentes (podem afetar mais do que 1 em 10 utilizadores):

- Erupção na pele, comichão, pele seca ou escamosa
- Problemas de pele, incluindo verrugas
- Um tipo de cancro de pele (carcinoma espinhocelular cutâneo)
- Síndrome palmoplantar (isto é vermelhidão, descamação da pele ou bolhas nas mãos e pés)
- Queimadura solar, tornar-se mais sensível à luz solar
- Perda de apetite
- Diminuição de peso
- Dores de cabeça
- Alteração do paladar
- Diarreia
- Prisão de ventre
- Mau estar (náuseas), vômitos
- Inflamação dos folículos pilosos (irritação ao barbear)
- Perda de cabelo
- Inflamação das articulações
- Dor muscular ou nas articulações, dor musculoesquelética
- Dor nas extremidades
- Dor nas costas
- Problema com os nervos que pode originar dor, perda das sensações e/ou fraqueza muscular (neuropatia periférica)
- Sensação de cansaço (fadiga)
- Tonturas
- Febre
- Inchaço usualmente nas pernas (edema periférico)
- Tosse.

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 utilizadores):

- Tipos de cancro de pele (basalioma, novo melanoma primário)
- Espessamento dos tecidos sob a pele da palma da mão, o qual pode causar retração/aperto dos dedos para dentro; pode ser incapacitante se grave
- Inflamação do olho (uveíte)
- Paralisia de Bell (uma forma de paralisia facial que é muitas vezes reversível)
- Sensação de formigamento ou ardor nas mãos e pés
- Inflamação das articulações
- Inflamação das raízes do cabelo
- Diminuição de peso
- Inflamação dos vasos sanguíneos
- Problema com os nervos que pode originar dor, perda das sensações e/ou fraqueza muscular (neuropatia periférica)
- Alteração nos resultados dos exames ao fígado (ALT, fosfatase alcalina e bilirrubina aumentadas)
- Alterações na atividade elétrica do coração (prolongamento do intervalo QT)
- Inflamação do tecido gordo debaixo da pele
- Resultados anormais nos exames laboratoriais aos rins (aumento da creatinina).

- Alteração nos resultados dos exames ao fígado (Gama-GT aumentada)
- Diminuição dos glóbulos brancos (neutropenia).

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 utilizadores):

- Reações alérgicas que podem incluir inchaço no rosto e dificuldade em respirar
- Bloqueio do fluxo sanguíneo a uma parte do olho (oclusão da veia da retina)
- Inflamação do pâncreas
- Alteração nos resultados dos exames laboratoriais ao fígado ou dano hepático, incluindo dano hepático grave onde o fígado é danificado ao ponto de não ser capaz de realizar as suas funções por completo
- Um tipo de cancro (Carcinoma Espinhocelular Não Cutâneo)
- Espessamento dos tecidos sob a pele das plantas dos pés, que pode ser incapacitante se grave

Raros (podem afetar até 1 em 1.000 utilizadores):

- Progressão de um tipo de cancros com mutações RAS pré-existentes (leucemia mielomonocítica crónica, adenocarcinoma pancreático)
- Um tipo de reação da pele grave caracterizada por erupção na pele, acompanhada de febre e inflamação de órgãos internos, tais como fígado e rim
- Doença inflamatória que afeta principalmente a pele, pulmão e olho (sarcoidose)
- Tipos de lesões nos rins caracterizadas por inflamação (nefrite intersticial aguda) ou dano nos túbulos dos rins (necrose tubular aguda).

Comunicação de efeitos secundários

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

5. Como conservar Zelboraf

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

Não utilize Zelboraf após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no blister após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

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

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Zelboraf

- A substância ativa é o vemurafenib. Cada comprimido revestido por película contém 240 miligramas (mg) de vemurafenib (como um coprecipitado de vemurafenib e hipromelose acetato succinato).
- Os outros componentes são:
 - Núcleo dos comprimidos: sílica coloidal anidra, croscarmelose sódica, hidroxipropilcelulose e estearato de magnésio
 - Película de revestimento: óxido de ferro vermelho, macrogol 3350, álcool polivinílico, talco e dióxido de titânio.

Qual o aspeto de Zelboraf e conteúdo da embalagem

Os comprimidos revestidos por película de Zelboraf 240 mg são de cor branco rosado a branco alaranjado. São ovais com a gravação “VEM” numa das faces.

Estão disponíveis em embalagens de 56 x 1 comprimidos em blisters unidose perfurados em alumínio.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Alemanha

Fabricante

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
D-79639
Grenzach-Wyhlen
Alemanha

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

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Lietuva

UAB “Roche Lietuva”
Tel: +370 5 2546799

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Česká republika

Roche s. r. o.
Tel: +420 - 2 20382111

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 23 446 800

Danmark

Roche a/s
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Malta

(ara Renju Unit)

Deutschland

Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140

Nederland

Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438050

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Norge

Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

Ελλάδα

Roche (Hellas) A.E.
Τηλ: +30 210 61 66 100

Österreich

Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

España

Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 324 81 00

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88

France

Roche

Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

Roche d.o.o.

Tel: +385 1 4722 333

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.

Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche a/s

c/o Icepharma hf

Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.

Tel: +39 - 039 2471

Κύπρος

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.

Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Latvija

Roche Latvija SIA

Tel: +371 - 6 7039831

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda.

Tel: +351 - 21 425 70 00

România

Roche România S.R.L.

Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.

Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.

Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy

Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Sverige

Roche AB

Tel: +46 (0) 8 726 1200

United Kingdom

Roche Products Ltd.

Tel: +44 (0) 1707 366000

Este folheto foi revisto pela última vez em <{ MM/AAAA }>

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