

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Zelboraf 240 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 240 mg de vemurafenib (en forma de co-precipitado de vemurafenib y succinato acetato de hipromelosa).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos con película (comprimido).

Comprimidos recubiertos con película de color blanco rosado a ligeramente anaranjado, ovalados, biconvexos de aproximadamente 19 mm, con la inscripción "VEM" grabada en una de las caras.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Vemurafenib está indicado en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con melanoma no resecable o metastásico con mutación BRAF V600 positiva (ver sección 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con vemurafenib debe iniciarse y ser supervisado por un médico especializado en el uso de medicamentos anticancerígenos.

Antes de comenzar el tratamiento con vemurafenib, los pacientes deben tener un diagnóstico de mutación BRAF V600 positiva en el tumor, confirmado por un test validado (ver secciones 4.4 y 5.1).

Posología

La dosis recomendada de vemurafenib es de 960 mg (4 comprimidos de 240 mg) dos veces al día (equivalente a una dosis diaria total de 1.920 mg). Vemurafenib se puede tomar con o sin alimentos, pero debe evitarse el consumo constante de las dos dosis diarias con el estómago vacío (ver sección 5.2).

Duración del tratamiento

El tratamiento con vemurafenib debe continuarse hasta progresión de la enfermedad o hasta que aparezca una toxicidad no aceptable (ver las Tablas 1 y 2 a continuación).

Dosis olvidadas

Si se olvida tomar una dosis, puede tomarla hasta 4 horas antes de la siguiente dosis para mantener el régimen posológico de dos dosis diarias. No se deben administrar dos dosis a la vez.

Vómitos

En caso de vómitos tras la administración de vemurafenib, el paciente no debería tomar una dosis adicional del medicamento, y el tratamiento se deberá continuar como de costumbre.

Ajustes de la posología

Para controlar las reacciones adversas o la prolongación del intervalo QTc puede ser necesario una reducción de la dosis, una interrupción temporal y/o la interrupción permanente del tratamiento (ver Tablas 1 y 2). No se recomienda el ajuste de la posología por debajo de una dosis de 480 mg dos veces al día.

En caso de que el paciente desarrolle un carcinoma de células escamosas cutáneo (CCEc), se recomienda continuar el tratamiento sin modificar la dosis de vemurafenib (ver secciones 4.4 y 4.8).

Tabla 1: Esquema de modificación de dosis en base al grado de cualquier Reacción Adversa (RA)

Grado (CTC-Reacción Adversa)^(a)	Modificación de la dosis recomendada
Grado 1 o Grado 2 (tolerable)	Mantener vemurafenib a una dosis de 960 mg dos veces al día
Grado 2 (intolerable) o Grado 3	
1ª Aparición de cualquier reacción adversa de grado 2 o 3	Interrumpir el tratamiento hasta el grado 0 – 1. Reanudar la dosis a 720 mg dos veces al día (o 480 mg dos veces al día si la dosis ya ha sido disminuida).
2ª Aparición de cualquier reacción adversa de grado 2 o 3 o que continúe después de interrumpir el tratamiento	Interrumpir el tratamiento hasta el grado 0 – 1. Reanudar la dosis a 480 mg dos veces al día (o interrumpir de forma permanente si la dosis ya ha sido disminuida a 480 mg dos veces al día)
3ª Aparición de cualquier reacción adversa de grado 2 o 3 o que continúe después de la 2ª reducción de dosis.	Interrumpir de forma permanente
Grado 4	
1ª Aparición de cualquier reacción adversa de grado 4	Interrumpir de forma permanente o temporalmente el tratamiento con vemurafenib hasta el grado 0 – 1. Reanudar la dosis con 480 mg dos veces al día (o interrumpir de forma permanente si la dosis ya ha sido disminuida a 480 mg dos veces al día)
2ª Aparición de cualquier reacción adversa de grado 4 o que continúe después de la 1ª reducción de dosis	Interrumpir de forma permanente

^(a) La intensidad de las reacciones adversas clínicas se clasifican según el Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 (CTC-AE).

En un estudio fase II, no controlado, abierto, en pacientes con melanoma metastásico previamente tratados, se ha observado una prolongación del intervalo QT dependiente de la exposición. El manejo de la prolongación QT puede requerir medidas específicas de monitorización (ver sección 4.4)

Tabla 2: Esquema de modificación de dosis en base a la prolongación del intervalo QT

Valor QTc	Modificación de la dosis recomendada
QTc > 500 ms al comienzo	No se recomienda el tratamiento
QTc aumenta por encima de > 500 ms y cambios > 60 ms de los valores de pretratamiento	Interrumpir de forma permanente
1ª aparición de QTc > 500 ms durante el tratamiento y cambio de < 60 ms de los valores de pre-tratamiento	Interrumpir temporalmente el tratamiento hasta que QTc disminuya por debajo de 500 ms. Ver medidas de monitorización en la sección 4.4. Reducir la dosis de 720 mg dos veces al día (o 480 mg dos veces al día si la dosis ya ha sido disminuida)
2ª aparición de QTc > 500 ms durante el tratamiento y cambio de < 60 ms de los valores de pre-tratamiento	Interrumpir temporalmente el tratamiento hasta que QTc disminuya por debajo de 500 ms. Ver medidas de monitorización en la sección 4.4. Reanudar la dosis con 480 mg dos veces al día (o interrumpir de forma permanente si la dosis ya ha sido disminuida a 480 mg dos veces al día)
3ª aparición de QTc > 500 ms durante el tratamiento y cambio de < 60 ms de los valores de pre-tratamiento	Interrumpir de forma permanente

*Poblaciones especiales***Edad avanzada**

No se requiere un ajuste específico de la dosis en pacientes con una edad > 65 años.

Insuficiencia renal

Se disponen de datos limitados en pacientes con insuficiencia renal. No se puede descartar un aumento del riesgo de exposición en pacientes con insuficiencia renal grave. Los pacientes con insuficiencia renal grave deben monitorizarse estrechamente (ver secciones 4.4 y 5.2).

Insuficiencia hepática

Se dispone de pocos datos en pacientes con insuficiencia hepática. Los pacientes con insuficiencia hepática de grave a moderada pueden tener aumentada la exposición y deben monitorizarse estrechamente, ya que vemurafenib se elimina por el hígado (ver secciones 4.4 y 5.2).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de vemurafenib en niños menores de 18 años. Los datos actualmente disponibles están descritos en las secciones 4.8, 5.1 y 5.2; sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica.

Pacientes no caucásicos

No se ha establecido la seguridad y eficacia de vemurafenib en pacientes no-caucásicos. No se dispone de datos.

Forma de administración

Vemurafenib es para uso oral. Los comprimidos deben ingerirse enteros con agua. No deben masticarse ni partirse.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Antes de tomar vemurafenib, se debe haber confirmado por un test validado que los pacientes tienen un tumor con una mutación BRAF V600 positiva. No se ha establecido de forma convincente la eficacia y la seguridad de vemurafenib en pacientes con tumores que expresen mutaciones BRAF V600 raras, diferentes a V600E y V600K (ver sección 5.1). Vemurafenib no debería usarse en pacientes con melanoma maligno BRAF de tipo nativo.

Reacciones de hipersensibilidad

Se han notificado reacciones graves de hipersensibilidad asociadas con vemurafenib incluyendo anafilaxia (ver secciones 4.3 y 4.8). Las reacciones graves de hipersensibilidad pueden incluir el síndrome de Stevens-Johnson, rash generalizado, eritema o hipotensión. En los pacientes que experimenten reacciones graves de hipersensibilidad, se debe interrumpir permanentemente el tratamiento con vemurafenib.

Reacciones dermatológicas

En el ensayo clínico pivotal, en pacientes que recibieron vemurafenib se han notificado casos de reacciones dermatológicas graves, incluyendo casos raros del Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. En la poscomercialización se han notificado reacciones de eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome DRESS) asociadas con vemurafenib (ver sección 4.8). En los pacientes que experimenten reacciones dermatológicas graves, el tratamiento con vemurafenib se debe interrumpir de forma permanente.

Potenciación de la toxicidad por radiación

Se han notificado casos de reacción dermatológica a la radiación y sensibilización a la radiación en pacientes previamente tratados con radiación, durante o posteriormente al tratamiento con vemurafenib. La mayoría de los casos fueron de naturaleza cutánea pero algunos afectaron a órganos viscerales con consecuencias mortales (ver secciones 4.5 y 4.8). Vemurafenib se debe usar con precaución cuando se administre de forma concomitante o secuencialmente con el tratamiento con radiación.

Prolongación del intervalo QT

En un estudio fase II, no controlado, abierto, en pacientes con melanoma metastásico previamente tratados, se ha observado una prolongación del intervalo QT dependiente de la exposición (ver sección 4.8). La prolongación del intervalo QT puede dar lugar a un aumento del riesgo de arritmias ventriculares, incluyendo *Torsade de Pointes*. No se recomienda el tratamiento con vemurafenib en pacientes con alteraciones no corregibles de los parámetros electrolíticos (incluyendo el magnesio), con síndrome de QT largo o que están tomando medicamentos, de los que se conoce que prolongan el intervalo QT.

Antes del tratamiento con vemurafenib, después de un mes de tratamiento y tras la modificación de la dosis, se debe controlar el electrocardiograma (ECG) y los electrolitos (incluyendo el magnesio) en todos los pacientes. Se recomienda, particularmente en pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave, una monitorización posterior de forma mensual durante los 3 primeros meses del tratamiento, y luego con una frecuencia de 3 meses o más frecuente cuando esté clínicamente indicado. No se recomienda iniciar el tratamiento con vemurafenib en pacientes con QTc > 500 milisegundos (ms). Si durante el tratamiento el intervalo QTc es superior a 500 ms, se debe interrumpir temporalmente la administración de vemurafenib, corregir las alteraciones electrolíticas (incluyendo el magnesio) y controlar los factores de riesgo cardíaco que aumentan el intervalo QT (ej. insuficiencia cardíaca congestiva, bradiarritmias). El tratamiento se debe reiniciar una vez que el intervalo QTc disminuya por debajo de 500 ms y con dosis inferiores a las descritas en la Tabla 2. Se recomienda interrumpir permanentemente el tratamiento con vemurafenib si el aumento del intervalo QTc alcanza valores > 500 ms y a la vez se modifica > 60 ms respecto a los valores previos al tratamiento.

Reacciones oftalmológicas

Se han notificado reacciones oftalmológicas graves incluyendo uveítis, iritis y oclusión venosa retiniana. Se debe controlar rutinariamente a los pacientes para detectar reacciones oftalmológicas.

Carcinoma cutáneo de células escamosas (CCEc)

Se han notificado casos de carcinoma cutáneo de células escamosas (incluyendo los subtipos de queratoacantoma o queratoacantoma mixto) en pacientes tratados con vemurafenib (ver sección 4.8). Se recomienda que todos los pacientes se sometan a una evaluación dermatológica antes de iniciar el tratamiento y que sean controlados durante el mismo de forma rutinaria. Se debe extirpar cualquier lesión cutánea sospechosa, enviar para su evaluación dermatopatológica y tratar de acuerdo al protocolo estándar local. El médico deberá examinar al paciente mensualmente durante el tratamiento y hasta seis meses después del tratamiento, para el control del CCEc. En los pacientes que desarrollen carcinoma de células escamosas cutáneo, se recomienda continuar con el tratamiento sin realizar ningún ajuste de dosis. La monitorización debe mantenerse durante los 6 meses posteriores a la interrupción de vemurafenib o hasta que se inicie otro tratamiento antineoplásico. Los pacientes deberán haber recibido instrucciones para que en el caso de que aparezca cualquier cambio en su piel informen a su médico.

Carcinoma de células escamosas no cutáneo (CCEnc)

Se han notificado casos de carcinoma de células escamosas no cutáneo (CCEnc) en los ensayos clínicos en los que los pacientes recibieron vemurafenib. Los pacientes deben someterse a una revisión de cabeza y cuello que consiste en al menos una inspección visual de la mucosa oral y una palpación de los nódulos linfáticos antes del inicio del tratamiento y cada 3 meses durante el mismo. Además, los pacientes deben someterse a un escáner de tórax (Tomografía axial computarizada o TAC) antes del tratamiento y cada 6 meses durante el tratamiento.

Se recomienda realizar una examinación anal y una examinación pélvica (para mujeres) antes y después del tratamiento o cuando esté clínicamente indicado.

Tras la interrupción de vemurafenib, debe continuarse con el control de detección del carcinoma de células escamosas no cutáneo (CCEnc) durante 6 meses o hasta el inicio de otro tratamiento antineoplásico. Los hallazgos anómalos deben evaluarse clínicamente como se ha indicado anteriormente.

Nuevo melanoma primario

En los ensayos clínicos se han notificado casos de nuevos melanomas primarios. Estos casos fueron controlados mediante extirpación, y los pacientes continuaron el tratamiento sin ajustes de dosis. Tal como se ha indicado anteriormente para el carcinoma de células escamosas, se deberán controlar las lesiones cutáneas.

Otros tumores malignos

En base al mecanismo de acción, vemurafenib puede causar progresión de cánceres asociados con mutaciones RAS (ver sección 4.8). En pacientes con un cáncer previo o concurrente asociado con mutación RAS se ha de valorar cuidadosamente, antes de administrar vemurafenib, los beneficios y riesgos del tratamiento.

Pancreatitis

Se han notificado casos de pancreatitis en pacientes tratados con vemurafenib. Si aparece un dolor abdominal inexplicable, se debe investigar con rapidez (incluyendo la medición de lipasa y amilasa en suero). Después de un episodio de pancreatitis, cuando se reanude el tratamiento con vemurafenib, se debe realizar un estrecho seguimiento de los pacientes.

Lesiones hepáticas

Se han notificado casos de daño hepático, incluyendo daño hepático grave, con vemurafenib (ver sección 4.8). Se deben medir las enzimas hepáticas (transaminasas y fosfatasa alcalina) y la bilirrubina antes de comenzar el tratamiento y monitorizar mensualmente durante el mismo, o cuando esté clínicamente indicado. Las alteraciones en las pruebas de laboratorio pueden controlarse mediante la

reducción de la dosis, la interrupción temporal del tratamiento o la interrupción permanente del mismo (ver secciones 4.2 y 4.8).

Toxicidad renal

Se ha notificado toxicidad renal con vemurafenib que va desde elevaciones de creatinina sérica a nefritis intersticial aguda y necrosis tubular aguda. Se debe medir la creatinina sérica antes de iniciar el tratamiento y monitorizar durante el tratamiento cuando esté clínicamente indicado (ver las secciones 4.2 y 4.8).

Insuficiencia hepática

No es necesario el ajuste de la dosis inicial para los pacientes con insuficiencia hepática. Los pacientes con insuficiencia hepática leve debido a metástasis hepática sin hiperbilirrubinemia deben controlarse según las recomendaciones generales. Sólo se dispone de datos muy reducidos en pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave. Los pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave podrían tener un aumento en su exposición (ver sección 5.2). En consecuencia, podría estar justificado realizar un control estrecho, especialmente después de las primeras semanas de tratamiento ya que puede ocurrir una acumulación tras un período largo (varias semanas). Además, se recomienda controlar el ECG mensualmente durante los tres primeros meses.

Insuficiencia renal

No es necesario el ajuste de la dosis inicial para los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Sólo se dispone de datos muy reducidos en pacientes con insuficiencia renal grave (ver sección 5.2). Los pacientes con insuficiencia renal grave deben utilizar vemurafenib con precaución y deben ser controlados estrechamente.

Fotosensibilidad

Se ha notificado fotosensibilidad de leve a grave en pacientes que recibieron vemurafenib en los ensayos clínicos (ver sección 4.8). Todos los pacientes deben ser informados de que deben evitar la exposición al sol durante el tratamiento con vemurafenib. Asimismo, se les debe recomendar que mientras estén tomando este medicamento, deben llevar ropa protectora, utilizar un protector solar de amplio espectro Ultravioleta A (UVA)/ Ultravioleta B (UVB) y un protector labial (Factor de Protección Solar ≥ 30) cuando se encuentren al aire libre con el fin de prevenir quemaduras solares. En el caso de fotosensibilidad de grado 2 (intolerable) o superior, se recomienda modificar la dosis (ver sección 4.2).

Contractura de Dupuytren y fibromatosis plantar

Se han notificado casos de contractura de Dupuytren y fibromatosis plantar con vemurafenib. La mayoría de los casos fueron de leve a moderado, pero también se han notificado casos graves e incapacitantes de contractura de Dupuytren (ver sección 4.8).

Se deben controlar estos eventos con reducción de la dosis, interrupción del tratamiento o suspensión del tratamiento (ver sección 4.2).

Efectos de vemurafenib sobre otros medicamentos

Vemurafenib puede aumentar los niveles plasmáticos de medicamentos que se metabolizan predominantemente por CYP1A2 y disminuir los niveles plasmáticos de medicamentos que se metabolizan predominantemente por CYP3A4. No se recomienda el uso concomitante de vemurafenib con agentes con ventanas terapéuticas estrechas, que sean metabolizados por CYP1A2 y CYP3A4. Antes del tratamiento concomitante con vemurafenib se deberá considerar realizar ajustes de dosis en aquellos medicamentos que se metabolicen predominantemente vía CYP1A2 o CYP3A4 en base a sus ventanas terapéuticas (ver secciones 4.5 y 4.6).

Cuando se utilice vemurafenib de forma concomitante con warfarina se deberá tener precaución y considerar un mayor control del INR (International Normalized Ratio).

Vemurafenib puede aumentar los niveles plasmáticos de medicamentos que son sustratos de P-gp. Se debe tener precaución cuando se administre vemurafenib al mismo tiempo que sustratos de P-gp. Se

debe considerar una reducción de dosis y/o monitorización adicional de los niveles para medicamentos sustratos de P-gp con estrecho margen terapéutico (NTI) (ej. digoxina, dabigatrán etexilato, aliskireno) si estos medicamentos se usan de forma concomitante con vemurafenib (ver sección 4.5).

Efectos de otros medicamentos sobre vemurafenib

La administración concomitante de inhibidores potentes de CYP3A4, P-gp y glucuronidación (ej. rifampicina, rifabutina, carbamacepina, fenitoína o la hierba de San Juan [hipericina]) puede dar lugar a una disminución de la exposición de vemurafenib y se debe evitar siempre que sea posible (ver sección 4.5). Con el fin de mantener la eficacia de vemurafenib, se deberán considerar tratamientos alternativos con menor potencial inductor.

Administración concomitante de ipilimumab

En un ensayo en fase I, se notificaron aumentos asintomáticos de grado 3 en las transaminasas (ALT/AST > 5 x LSN) y en la bilirrubina (bilirrubina total > 3 x LSN) con la administración concomitante de ipilimumab (3mg/kg) y vemurafenib (960 mg dos veces al día o 720 mg dos veces al día). Basándose en estos datos preliminares, no está recomendada la administración concomitante de ipilimumab y vemurafenib.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efectos de vemurafenib en enzimas metabolizadores de fármacos

Los resultados de un estudio *in vivo* de interacciones farmacológicas en pacientes con melanoma metastásico demostraron que vemurafenib es un inhibidor moderado de CYP1A2 y un inductor de CYP3A4.

El uso concomitante de vemurafenib con agentes con estrechos márgenes terapéuticos metabolizados por CYP1A2 (ej. agomelatina, alosetrón, duloxetine, melatonina, ramelteón, tacrina, tizanidina, teofilina) no está recomendado. Si no puede evitarse la administración conjunta, se debe tener precaución, ya que vemurafenib puede aumentar los niveles plasmáticos de los medicamentos sustrato de CYP1A2. Se puede considerar una reducción de la dosis del medicamento concomitante sustrato de CYP1A2, si está clínicamente indicado.

La administración conjunta de vemurafenib aumentó 2,6 veces los niveles plasmáticos (AUC) de la cafeína (sustrato de CYP1A2). En otro ensayo clínico, vemurafenib aumentó la C_{max} y el AUC de una dosis única de 2 mg de tizanidina (sustrato de CYP1A2) aproximadamente 2,2 veces y 4,7 veces, respectivamente.

El uso concomitante de vemurafenib con agentes con estrecha ventana terapéutica, metabolizados por CYP3A4 no está recomendado. Si no se puede evitar la administración conjunta, se debe considerar que vemurafenib puede disminuir las concentraciones plasmáticas de sustratos de CYP3A4 y por tanto, pueden verse alteradas sus eficacias. Basándonos en esto, la eficacia de los anticonceptivos orales, que se metabolizan vía CYP3A4 y que se utilicen de forma concomitante con vemurafenib, podría verse disminuida. Se podría considerar un ajuste de dosis para los sustratos de CYP3A4 con estrecha ventana terapéutica, si está clínicamente indicado (ver secciones 4.4 y 4.6). En un ensayo clínico, la administración conjunta de vemurafenib disminuyó el AUC de midazolam (sustrato de CYP3A4) en una media de 39% (disminución máxima de hasta un 80%).

Se ha observado *in vitro* una inducción leve del CYP2B6 por vemurafenib a una concentración de vemurafenib de 10 μ M. Se desconoce actualmente si vemurafenib a niveles plasmáticos de 100 μ M observados en los pacientes en estado estacionario (aproximadamente 50 μ g/ml), podría disminuir las concentraciones plasmáticas de sustratos CYP2B6 administrados concomitantemente, tales como bupropión.

La administración conjunta de vemurafenib dio lugar a un incremento de un 18% en el AUC de S-warfarina (sustrato de CYP2C9). Se debe tener precaución y considerar una monitorización adicional del INR (International Normalised Ratio) cuando se utiliza vemurafenib y warfarina de forma concomitante (ver sección 4.4).

Vemurafenib inhibió moderadamente CYP2C8 *in vitro*. Se desconoce la relevancia *in vivo* de este hallazgo, pero no se puede excluir un riesgo de un efecto clínicamente relevante sobre la administración concomitante de sustratos del CYP2C8. La administración concomitante de sustratos del CYP2C8 con un estrecho margen terapéutico, se debe realizar con precaución, ya que vemurafenib puede aumentar sus concentraciones.

Debido a la larga semivida de vemurafenib, el efecto inhibitorio completo de vemurafenib sobre un medicamento concomitante podría no ser observado antes de los ocho primeros días de tratamiento con vemurafenib. Tras la finalización del tratamiento con vemurafenib, puede ser necesario un período de lavado de 8 días para evitar interacciones con el tratamiento posterior.

Tratamiento con radiación

Se ha notificado una potenciación de la toxicidad del tratamiento con radiación en pacientes que recibieron vemurafenib (ver secciones 4.4 y 4.8). En la mayoría de los casos, los pacientes recibieron regímenes de radioterapia mayores o iguales a 2 Gy/día (regímenes hipofraccionados).

Efectos de vemurafenib sobre los sistemas transportadores de medicamentos

Estudios *in vitro* han demostrado que vemurafenib es un inhibidor de los transportadores de la glicoproteína- P (P-gp) y de la proteína resistente al cáncer de mama (BCRP).

Un estudio clínico de interacción de fármacos demostró que dosis orales múltiples de vemurafenib (960 mg dos veces al día) aumentaron la exposición de una dosis oral única del sustrato de P-gp digoxina, aproximadamente un 1,8 y 1,5 veces en AUC_{last} y C_{max} para digoxina, respectivamente. Se debe tener precaución cuando se dosifica vemurafenib simultáneamente con sustratos de P-gp (ej. aliskireno, ambrisentan, colchicina, dabigatran etexilato, digoxina, everolimus, fexofenadina, lapatinib, maraviroc, nilotinib, posaconazol, ranolazina, sirolimus, sitagliptina, talinolol, topotecán) y se podría considerar una reducción de dosis del fármaco concomitante, si está clínicamente indicado. Se debe considerar monitorización adicional para los medicamentos sustratos de P-gp con estrecho margen terapéutico (NTI) (ej. digoxina, dabigatran etexilato, aliskireno) (ver sección 4.4).

Se desconocen los efectos de vemurafenib sobre los fármacos que son sustratos de BCRP.

No se puede excluir que vemurafenib pueda aumentar los niveles plasmáticos de medicamentos transportados por BCRP (ej. metotrexato, mitoxantrona, rosuvastatina).

Muchos medicamentos anticancerosos son sustratos de BCRP y por lo tanto hay un riesgo teórico de interacción con vemurafenib.

Actualmente se desconoce el posible efecto de vemurafenib en otros transportadores.

Efectos de la administración concomitante de otros medicamentos con vemurafenib

Estudios *in vitro* sugieren que el metabolismo de CYP3A4 y la glucuronidación son responsables del metabolismo de vemurafenib. Parece ser que la excreción biliar es otra importante vía de eliminación. La administración concomitante de inhibidores potentes de CYP3A4 o inductores o inhibidores/inductores de la actividad de las proteínas de transporte puede alterar las concentraciones de vemurafenib.

No existen datos clínicos disponibles que muestren la actividad de los inhibidores potentes del CYP3A4 y/o la actividad de las proteínas transportadoras sobre los niveles de vemurafenib.

Vemurafenib se debe utilizar con precaución en combinación con inhibidores potentes del CYP3A4, de la glucuronidación, y/o de las proteínas transportadoras (ej. ritonavir, saquinavir, telitromicina, ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, nefazodona, atazanavir).

En un estudio clínico, la administración concomitante de una dosis única de 960 mg de vemurafenib con rifampicina disminuyó de manera significativa la exposición de vemurafenib en plasma, aproximadamente en un 40%.

La administración concomitante de inductores potentes del P-gp, de la glucuronidación, y/o del CYP3A4 (ej. rifampicina, rifabutina, carbamazepina, fenitoína o hierba de San Juan [*Hypericum perforatum*]) puede dar lugar a niveles sub-óptimos de vemurafenib y debería ser evitada.

Estudios *in vitro* han demostrado que vemurafenib es un sustrato de los transportadores P-gp y BCRP. Se desconocen los efectos de los inductores e inhibidores de P-gp y BCRP sobre los niveles de vemurafenib. No se puede excluir que la farmacocinética de vemurafenib pueda verse afectada por los medicamentos que influyen sobre P-gp (ej. verapamilo, ciclosporina, ritonavir, quinidina, itraconazol) o BCRP (ej. ciclosporina, gefitinib).

Actualmente se desconoce si vemurafenib es también un sustrato de otras proteínas transportadoras.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil / Anticoncepción en mujeres

Las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y durante un período de al menos 6 meses después del mismo.

Vemurafenib puede disminuir la eficacia de los anticonceptivos hormonales (ver sección 4.5).

Embarazo

No hay datos relacionados con el uso de vemurafenib en mujeres embarazadas.

No se ha demostrado evidencia de teratogenicidad de vemurafenib en embriones/fetos de ratas o conejos (ver sección 5.3). En estudios en animales, se observó que vemurafenib atraviesa la placenta. Basándose en su mecanismo de acción, vemurafenib puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. No se debe administrar vemurafenib a mujeres embarazadas a no ser que los beneficios para la madre superen los posibles riesgos para el feto.

Lactancia

Se desconoce si vemurafenib se excreta en la leche materna. No se puede excluir la existencia de riesgo para los recién nacidos y los lactantes. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o el tratamiento con vemurafenib tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

No se han realizado estudios específicos con vemurafenib en animales para evaluar el efecto sobre la fertilidad. Sin embargo, en un estudio de dosis repetidas en ratas y perros, no se observaron hallazgos histopatológicos en los órganos reproductores en machos y hembras (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de vemurafenib sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Los pacientes deben ser conscientes de la posible fatiga o problemas oculares que podrían suponer una razón para no conducir.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes (RAMs) de cualquier grado (> 30%) notificadas con vemurafenib incluyen artralgia, fatiga, rash, reacciones de fotosensibilidad, alopecia, náuseas, diarrea, cefalea, prurito, vómitos, papiloma cutáneo e hiperqueratosis. Las RAMs de grado 3 más frecuentes ($\geq 5\%$) fueron: carcinoma cutáneo de células escamosas (CCEc), keratoacantoma, rash, artralgia e incremento de la gamma-glutamilttransferasa (GGT). En la mayoría de los casos el CCEc fue tratado mediante extirpación local.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas (RAMs) que fueron notificadas en los pacientes con melanoma se han enumerado bajo la clasificación de órganos del sistema MedDRA, frecuencia y grado de gravedad. La siguiente clasificación se ha utilizado para ordenarlas por frecuencia:

Muy frecuentes: $\geq 1/10$

Frecuentes: $\geq 1/100$ a $< 1/10$

Poco frecuentes: $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$

Raras $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$

Muy raras $< 1/10.000$

En esta sección, las reacciones adversas a los medicamentos (RAMs) se basan en los resultados obtenidos en 468 pacientes de un estudio abierto, aleatorizado, fase III en pacientes adultos con melanoma en estadio IV o no resecable con mutación BRAF V600 positiva y también de un estudio fase II, de un solo brazo, en pacientes con melanoma en estadio IV con mutación BRAF V600 positiva, que habían fallado previamente, al menos a un tratamiento sistémico anterior (ver sección 5.1). Además se notifican las reacciones adversas a los medicamentos (RAMs) procedentes de los informes de seguridad de todos los ensayos clínicos y de fuentes poscomercialización. Todos los términos incluidos están basados en los porcentajes más altos observados entre los ensayos clínicos fase II y III. Dentro de cada categoría por órganos y sistemas, la agrupación de las RAMs se presentan en orden decreciente de gravedad y para la evaluación de la toxicidad se notificaron utilizando la escala NCI-CTCAE v 4.0 (criterios comunes de toxicidad).

Tabla 3: RAMs notificadas en pacientes tratados con vemurafenib en los ensayos fase II o fase III y acontecimientos procedentes de los informes de seguridad de todos los ensayos clínicos⁽¹⁾ y fuentes poscomercialización⁽²⁾.

Sistema de clasificación de órganos	<u>Muy frecuentes</u>	<u>Frecuentes</u>	<u>Poco frecuentes</u>	<u>Raras</u>
Infecciones e infestaciones		Foliculitis		
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (inc. quistes y pólipos)	Carcinoma de células escamosas de la piel ^(d) , keratoacantoma, queratosis seborreica, papiloma cutáneo	Carcinoma de células basales, nuevo melanoma primario ⁽³⁾	Carcinoma no cutáneo de células escamosas ⁽¹⁾⁽³⁾	Leucemia mielomonocítica crónica ⁽²⁾⁽⁴⁾ , adenocarcinoma pancreático ⁽⁵⁾
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Neutropenia		
Trastornos del sistema inmune				Sarcoidosis ⁽¹⁾⁽²⁾⁽ⁱ⁾
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución del apetito			
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea, disgeusia, mareo	Parálisis del séptimo nervio neuropatía periférica,		
Trastornos oculares		Uveítis	Oclusión venosa retiniana, iridociclitis	
Trastornos vasculares		Vasculitis		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos			

Sistema de clasificación de órganos	<u>Muy frecuentes</u>	<u>Frecuentes</u>	<u>Poco frecuentes</u>	<u>Raras</u>
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, vómitos, náuseas, estreñimiento		Pancreatitis ⁽²⁾	
Trastornos hepatobiliares			Daño hepático ^{(1)(2) (g)}	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Reacciones de fotosensibilidad, queratosis actínica, rash, rash maculopapular, prurito, hiperqueratosis, eritema, síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, alopecia, sequedad cutánea, quemadura solar	Rash papular, paniculitis (incluyendo eritema nodoso), queratosis pilaris	Necrólisis epidérmica tóxica ^(e) , síndrome de Stevens-Johnson ^(f)	Reacción al fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos ⁽¹⁾⁽²⁾
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia, mialgia, dolor en las extremidades, dolor musculoesquelético, dolor de espalda	Artritis	Fibromatosis fascial plantar ⁽¹⁾⁽²⁾ Contractura de Dupuytren ⁽¹⁾⁽²⁾	
Trastornos renales y urinarios				Nefritis intersticial aguda ^{(1)(2) (h)} , necrosis tubular aguda ^{(1)(2) (h)}
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga, pirexia, edema periférico, astenia			
Exploraciones complementarias		Aumento de la ALT ^(c) , aumento de la fosfatasa alcalina ^(c) , aumento de la AST ^(c) , aumento de la bilirrubina ^(c) , aumento de la GCT ^(c) , disminución de peso, prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma, aumento de la creatinina en sangre ^{(1)(2) (h)}		

Sistema de clasificación de órganos	<i>Muy frecuentes</i>	<i>Frecuentes</i>	<i>Poco frecuentes</i>	<i>Raras</i>
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos		Potenciación de la toxicidad por radiación ^{(1) (2) (i)}		

⁽¹⁾ Acontecimientos procedentes de los informes de seguridad de todos los ensayos clínicos

⁽²⁾ Acontecimientos procedentes de la experiencia poscomercialización

⁽³⁾ Existe una posibilidad razonable de que se produzca una relación causal entre la toma de este medicamento y el acontecimiento adverso

⁽⁴⁾ Progresión de leucemia mielomonocítica crónica pre-existente con mutación NRAS

⁽⁵⁾ Progresión de un adenocarcinoma pancreático pre-existente con mutación en KRAS

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Aumento de las enzimas hepáticas^(c)

Las alteraciones en las enzimas hepáticas notificadas en el ensayo clínico fase III se expresan a continuación como la proporción de pacientes que han experimentado una modificación del valor basal a grado 3 o 4 en las alteraciones de las enzimas hepáticas:

- Muy frecuentes: GGT
- Frecuentes: ALT, fosfatasa alcalina, bilirrubina
- Poco frecuentes: AST

La ALT, la fosfatasa alcalina o la bilirrubina no aumentaron a grado 4.

Daño hepático^(g)

En base al criterio establecido por un grupo internacional de expertos clínicos y científicos, el daño hepático inducido por un fármaco quedó definido como cualquiera de las siguientes alteraciones de laboratorio:

- ≥ 5 x LSN ALT
- ≥ 2 x LSN ALP (sin otra causa para la elevación de la ALP)
- ≥ 3 x LSN ALT con elevación simultánea de la concentración de bilirrubina > 2 x LSN

Carcinoma cutáneo de células escamosas^(d) (CCEc)

Se han notificado casos de CCEc en pacientes tratados con vemurafenib. La incidencia en todos los estudios de CCEc en pacientes tratados con vemurafenib fue de aproximadamente el 20%. La mayoría de las lesiones extirpadas, analizadas por un laboratorio central dermatopatológico independiente, fueron clasificadas como un subtipo de carcinoma de células escamosas (CCE)- queratoacantoma o caracterizadas como queratoacantoma mixto (52%). Muchas de las lesiones clasificadas como “otras” (43%) fueron lesiones cutáneas benignas (ej. verruga vulgar, queratosis actínica, queratosis benigna, quistes/ quistes benignos). El CCEc se manifestó normalmente al comienzo del tratamiento con mediana de tiempo hasta la primera aparición de entre 7 y 8 semanas. Aproximadamente un 33% de los pacientes que sufrieron CCEc, tuvieron > 1 manifestación con mediana de tiempo entre las manifestaciones de 6 semanas. Los casos de CCEc fueron normalmente tratados mediante una simple extirpación quirúrgica y los pacientes generalmente continuaron con el tratamiento sin modificar la dosis (ver secciones 4.2 y 4.4).

Carcinoma no cutáneo de células escamosas (CCEnc)

Se han notificado casos de carcinoma no cutáneo de células escamosas (CCEnc) que afectaban a pacientes tratados con vemurafenib mientras estaban participando en ensayos clínicos. La supervisión del CCEnc se debe realizar tal y como se indica en la sección 4.4.

Nuevo melanoma primario

En los ensayos clínicos se han notificado casos de nuevos melanomas primarios. Estos casos fueron controlados mediante extirpación, y los pacientes continuaron el tratamiento sin ajustes de dosis. La monitorización de las lesiones cutáneas se debe realizar tal y como se indica en la sección 4.4.

Potenciación de la toxicidad por radiación⁽ⁱ⁾

Los casos notificados incluyen reacción dermatológica a la radiación, daño en la piel por la radiación, neumonitis por la radiación, esofagitis por la radiación, proctitis por la radiación, hepatitis por la radiación, cistitis por la radiación y necrosis por la radiación.

En un estudio clínico Fase III (MO25515, N= 3219), se reportó una incidencia mayor de potenciación de la toxicidad por radiación cuando los pacientes con vemurafenib recibieron radiación antes y durante la terapia con vemurafenib (9.1%) en comparación con aquellos pacientes que recibieron de manera concomitante vemurafenib y radiación (5,2%) o a aquellos cuyo tratamiento de radiación fue anterior a vemurafenib (1,5%).

Reacciones de hipersensibilidad^(e)

Se han notificado reacciones graves de hipersensibilidad asociadas con vemurafenib incluyendo anafilaxis. Las reacciones graves de hipersensibilidad pueden incluir el síndrome de Stevens-Johnson, rash generalizado, eritema o hipotensión. En los pacientes que experimenten reacciones graves de hipersensibilidad, se debe interrumpir permanentemente el tratamiento con vemurafenib (ver sección 4.4).

Reacciones dermatológicas^(f)

En el ensayo clínico pivotal, se han notificado reacciones dermatológicas graves en pacientes que recibieron vemurafenib, incluyendo casos raros del Síndrome de Stevens-Johnson y de necrólisis epidérmica tóxica. En los pacientes que experimenten una reacción dermatológica grave, vemurafenib debe ser interrumpido permanentemente.

Prolongación del intervalo QT

El análisis de los datos centralizados del electrocardiograma de un sub-estudio QT, abierto, no controlado, fase II en 132 pacientes con una dosis de 960 mg dos veces al día de vemurafenib, estos (NP22657) mostraron una prolongación en el intervalo QTc dependiente de la exposición. El efecto en el intervalo QTc medio permaneció estable entre 12-15 ms después del primer mes de tratamiento, observándose la mayor prolongación del intervalo QTc medio (15,1 ms; límite superior del IC del 95%: 17,7 ms) dentro de los 6 primeros meses (n = 90 pacientes). Dos pacientes (1,5%) desarrollaron valores absolutos de QTc > 500 ms (CTC Grado 3) emergente con el tratamiento y solamente un paciente (0,8%) mostró un cambio en el QTc con respecto al valor basal de > 60 ms (ver sección 4.4).

Daño renal agudo^(h)

Se han notificado casos de toxicidad renal con vemurafenib que van desde elevaciones de creatinina a nefritis intersticial aguda y necrosis tubular aguda; algunos se observaron en el marco de acontecimientos de deshidratación. Las elevaciones de creatinina sérica fueron mayoritariamente de leves (> 1-1,5 x LSN) a moderadas (> 1,5-3 x LSN) y se observó que fueron reversibles por naturaleza (ver Tabla 4).

Tabla 4: Cambios de creatinina desde el valor basal en el estudio fase III

	Vemurafenib (%)	Dacarbazina (%)
Cambio \geq 1 grado desde valor basal a cualquier grado	27,9	6,1
Cambio \geq 1 grado desde valor basal a grado 3 o más alto	1,2	1,1
• A grado 3	0,3	0,4
• A grado 4	0,9	0,8

Tabla 5: Casos de daño renal agudo en el estudio fase III

	Vemurafenib (%)	Dacarbazina (%)
Casos de daño renal agudo*	10,0	1,4
Casos de daño renal agudo asociados con casos de deshidratación	5,5	1,0
Modificación de dosis debida a daño renal	2,1	0

Todos los porcentajes están expresados como casos sobre el total de pacientes expuestos a cada medicamento.

* Incluye casos de daño renal agudo, insuficiencia renal y cambios de laboratorio coherentes con el daño renal agudo.

Sarcoidosis ⁽ⁱ⁾

Se han notificado casos de sarcoidosis en pacientes tratados con vemurafenib, que afecta principalmente a piel, pulmones y ojos. En la mayoría de los casos, se continuó el tratamiento con vemurafenib y el evento de sarcoidosis se resolvió o persistió.

Poblaciones especiales

Edad avanzada

En el ensayo fase III, 94 de los 336 pacientes (28%) con melanoma metastásico o no reseccable tratados con vemurafenib fueron ≥ 65 años. Los pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) pueden ser más susceptibles a experimentar reacciones adversas, incluyendo CCEc, disminución del apetito y alteraciones cardíacas.

Sexo

Durante los ensayos clínicos con vemurafenib, las reacciones adversas de grado 3 notificadas con mayor frecuencia en mujeres que en hombres, fueron rash, artralgia y fotosensibilidad.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad de vemurafenib en niños y adolescentes. No se observaron nuevas señales de seguridad en un estudio clínico con seis pacientes adolescentes.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

No existe un antídoto específico para tratar la sobredosis de vemurafenib. Los pacientes que sufran reacciones adversas deben recibir el tratamiento sintomático apropiado. No se han observado casos de sobredosis con vemurafenib en los ensayos clínicos. En caso de sospecha de sobredosis, debe suspenderse el tratamiento con vemurafenib e iniciar los cuidados de soporte.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: agente antineoplásico, inhibidor de la proteína quinasa, código ATC: L01XE15

Mecanismo de acción y efectos farmacodinámicos

Vemurafenib es un inhibidor de la serina-treonina quinasa BRAF. Las mutaciones en el gen BRAF dan lugar a la activación de las proteínas BRAF, las cuales actúan promoviendo la proliferación celular en ausencia de los factores de crecimiento.

Los datos preclínicos generados en las valoraciones bioquímicas demostraron que vemurafenib puede inhibir de forma potente las quinasas BRAF con mutaciones activadoras en el codón 600 (Tabla 6).

Tabla 6: Actividad de inhibición de quinasa de vemurafenib frente a las diferentes quinasas BRAF

Quinasa	Frecuencia estimada en melanoma con mutación V-600 ⁽¹⁾	Concentración Inhibitoria 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⁾ Estimado a partir de 16.403 melanomas con mutaciones confirmadas en el codón 600 de BRAF, en la base de datos pública COSMIC, publicación 71 (Noviembre de 2014).

Este efecto inhibitorio ha sido confirmado en las valoraciones de fosforilación de ERK y de anti-proliferación celular utilizando líneas celulares de melanoma que expresan mutaciones V-600 del BRAF. En valoraciones celulares anti-proliferación, la concentración inhibitoria 50 (IC50) frente a las líneas celulares V600 mutadas (líneas celulares mutadas V600E, V600R, V600D y V600K) osciló entre 0,016 y 1,131 µM, mientras que la IC50 de las líneas celulares frente a los tipos nativos de BRAF fueron 12,06 y 14,32 µM, respectivamente.

Determinación del estado de la mutación BRAF

Antes de comenzar el tratamiento con vemurafenib, los pacientes deben haber confirmado, por un test validado, la mutación positiva V600 de BRAF en el tumor. En los ensayos clínicos fase II y fase III, los pacientes elegibles se identificaron utilizando un ensayo de detección de la reacción en cadena de la polimerasa a tiempo real (Test de Cobas® 4800 para la mutación BRAF V600). Este equipo de ensayo tiene el marcado CE y se utiliza para evaluar el estado de la mutación BRAF del ADN aislado de una muestra de tejido tumoral fijada con formol e incluida en parafina (FFPE). Esta prueba se ha diseñado para detectar con alta sensibilidad la mutación predominante de BRAF V600E (por debajo del 5% de secuencias de V600E en un fondo de secuencias de tipo salvaje a partir del ADN-FFPE derivado). Estudios no clínicos y clínicos con análisis retrospectivos de secuencias han demostrado que el ensayo también detecta las mutaciones menos comunes de BRAF V600D y V600K, con menor sensibilidad. De las muestras disponibles de los estudios clínicos y no clínicos (n = 920) que habían sido identificadas con la mutación positiva en el Test de Cobas y que adicionalmente fueron analizadas por secuenciación, no se identificaron muestras de tipo nativo, ni por la secuenciación por Sanger ni por la secuenciación 454.

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia de vemurafenib ha sido evaluada en 336 pacientes de un ensayo clínico fase III (NO25026) y en 278 pacientes de dos ensayos clínicos fase II (NP 22657 y MO25743). Un requerimiento para todos los pacientes fue que tuvieran melanoma avanzado con mutación BRAF V600 de acuerdo al Test de Cobas® 4800 para la mutación BRAF V600.

Resultados de un ensayo fase III (NO25026) en pacientes no tratados previamente

Un ensayo abierto, aleatorizado, multicéntrico, internacional, fase III apoya el uso de vemurafenib en pacientes con melanoma metastático o no reseccable con mutación BRAF V600E positiva no tratados previamente. Los pacientes se aleatorizaron para recibir tratamiento con vemurafenib (960 mg dos veces al día) o dacarbazina (1000 mg/m² en el día 1 de cada 3 semanas).

Se aleatorizaron un total de 675 pacientes para recibir vemurafenib (n = 337) o dacarbazina (n = 338). La mayoría de los pacientes fueron varones (56%) y de raza caucásica (99%), la mediana de edad fue de 54 años (un 24% fueron ≥ 65 años), todos los pacientes tenían un estado dentro de la escala de actividad del grupo oncológico cooperativo (ECOG) de 0 o 1, y la mayoría de los pacientes (65%) tenían un estadio M1c de la enfermedad. Las co-variables principales de eficacia fueron la supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de progresión (SLP).

En un análisis intermedio pre-especificado con fecha de corte de 30 de diciembre de 2010, se observó una mejoría significativa en las co-variables principales del ensayo de SG (p < 0,0001) y SLP (p < 0,0001) (test de log-rank no estratificado). La recomendación del Comité de Monitorización de Datos de Seguridad (DSMB) fue que estos resultados fueran liberados en enero de 2011 y que se modificara el estudio para permitir que los pacientes con dacarbazina pasaran al otro grupo y pudieran recibir vemurafenib. Los análisis de supervivencia post-hoc a partir de entonces se llevaron a cabo tal y como se describe en la Tabla 7.

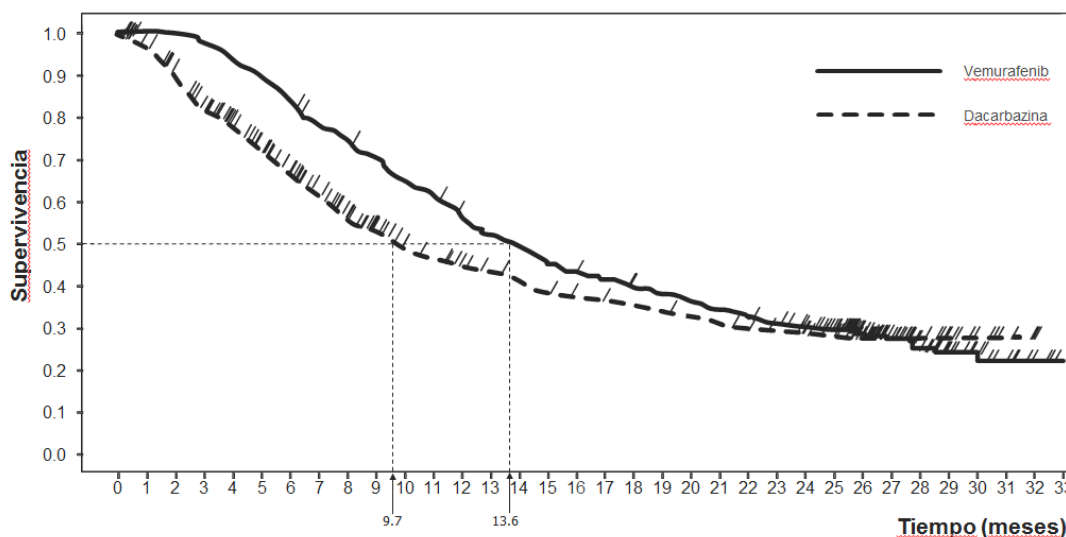
Tabla 7: Supervivencia Global en pacientes no tratados previamente con melanoma con mutación BRAF V600 positiva según se define en el estudio a la fecha de corte de datos (N = 338 dacarbazina, N = 337 vemurafenib)

Fecha de corte de datos	Tratamiento	Número de muertes (%)	Hazard Ratio (IC del 95%)	Número de pacientes que cruzaron de brazo (%)
30 de diciembre de 2010	dacarbazina	75 (22)	0,37 (0,26; 0,55)	0 (no aplicable)
	vemurafenib	43 (13)		
31 de marzo de 2011	dacarbazina	122 (36)	0,44 (0,33; 0,59) ^(w)	50 (15%)
	vemurafenib	78 (23)		
3 de octubre de 2011	dacarbazina	175 (52)	0,62 (0,49; 0,77) ^(w)	81 (24%)
	vemurafenib	159 (47)		
1 de febrero de 2012	dacarbazina	200 (59)	0,70 (0,57; 0,87) ^(w)	83 (25%)
	vemurafenib	199 (59)		
20 de diciembre de 2012	dacarbazina	236 (70)	0,78 (0,64; 0,94) ^(w)	84 (25%)
	vemurafenib	242 (72)		

^(w) Resultados censurados en la fecha de cruce de pacientes

Resultados no-censurados en la fecha de cruce de pacientes: 31 de marzo de 2011: HR (IC del 95%) = 0,47 (0,35; 0,62); 3 de octubre de 2011: HR (IC del 95%) = 0,67 (0,54; 0,84); 1 de febrero de 2012: HR (IC del 95%) = 0,76 (0,63; 0,93); 20 de diciembre de 2012: HR (IC del 95%) = 0,79 (0,66; 0,95)

Figura 1: Curvas de SG de Kaplan-Meier – pacientes no tratados previamente (fecha de corte de datos: 20 de diciembre de 2012)



Número de pacientes en riesgo																																		
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

La Tabla 8 muestra el efecto del tratamiento para todas las variables de estratificación pre-especificadas, las cuales se establecieron como factores pronóstico.

Tabla 8: Supervivencia global en pacientes no tratados previamente con melanoma con mutación BRAF V600 positiva estratificados por LDH, estadio del tumor y estatus ECOG (análisis de seguimiento, fecha de corte de datos: 20 de diciembre de 2012, resultados censurados en el momento del cruce de pacientes)

Variable de estratificación	Nº	Hazard Ratio	Intervalo de Confianza del 95%
LDH normal	391	0,88	0,67; 1,16
LDH > LSN	284	0,57	0,44; 0,76
Estadio IIIc/M1A/M1B	234	1,05	0,73; 1,52
Estadio MIC	441	0,64	0,51; 0,81
ECOG PS = 0	459	0,86	0,67; 1,10
ECOG PS = 1	216	0,58	0,42; 0,9

LDH: Lactato Deshidrogenasa, ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status

La Tabla 9 muestra la tasa de respuesta global y la supervivencia libre de progresión en pacientes no tratados previamente con melanoma con mutación BRAF V600 positiva.

Tabla 9: Tasa de respuesta global y supervivencia libre de progresión en pacientes no tratados previamente con melanoma con mutación BRAF V600 positiva

	vemurafenib	dacarbazina	valor de p ^(x)
Fecha de corte de datos: 30 de diciembre de 2010 ^(y)			
Tasa de Respuesta Global (IC de 95%)	48,4% (41,6%; 55,2%)	5,5% (2,8%; 9,3%)	< 0,0001
Hazard ratio de la Supervivencia Libre de Progresión (IC del 95%)	0,26 (0,20; 0,33)		< 0,0001
Número de acontecimientos (%)	104 (38%)	182 (66%)	
Mediana de SLP (meses) (IC del 95%)	5,32 (4,86; 6,57)	1,61 (1,58; 1,74)	
Fecha de corte de datos: 1 de febrero de 2012 ^(z)			
Hazard ratio de la Supervivencia Libre de Progresión (IC del 95%)	0,38 (0,32; 0,46)		< 0,0001
Número de acontecimientos (%)	277 (82%)	273 (81%)	
Mediana de SLP (meses) (IC del 95%)	6,87 (6,14; 6,97)	1,64 (1,58; 2,07)	

^(x) Prueba de log-rank no estratificado para SLP y prueba de chi-cuadrado para la Tasa de Respuesta Global.

^(y) A 30 de diciembre de 2010, se evaluó la SLP en un total de 549 pacientes y la tasa de respuesta global en 439 pacientes.

^(z) A 1 de febrero de 2012, se evaluó la actualización de los análisis de SLP post-hoc en 675 pacientes.

Un total de 57 pacientes de los 673 cuyos tumores fueron analizados retrospectivamente por secuenciación, mostraron tener melanoma con mutación BRAF V600K positiva en el ensayo NO25026. Aunque limitado a este bajo número de pacientes, los análisis de eficacia de estos pacientes con tumores V600K positivos sugirieron un beneficio similar del tratamiento de vemurafenib en términos de SG, SLP y mejor respuesta global confirmada. No se dispone de datos en pacientes con melanoma que alberguen mutaciones raras de V600 diferentes a V600E y V600K.

Resultados del ensayo fase II (NP22657) en pacientes que fallaron al menos a un tratamiento previo

Se realizó un ensayo fase II, de un solo brazo, multicéntrico, multinacional en 132 pacientes que tenían melanoma metastático con mutación BRAF V600E positiva de acuerdo al Test de Cobas® 4800 para la mutación BRAF V600 y que habían recibido previamente al menos un tratamiento. La mediana de edad fue de 52 años con un 19% de pacientes mayores de 65 años. La mayoría de los pacientes fueron varones (61%), de raza caucásica (99%), y con un estadio de la enfermedad M1c (61%). Un cuarenta y nueve por ciento de los pacientes habían fallado a ≥ 2 tratamientos previos.

Con una mediana de seguimiento de 12,9 meses (rango 0,6 y 20,1), la variable principal de mejor tasa de respuesta global confirmada (RC + RP) tal y como fue evaluada por un comité de revisión independiente (CRI), fue de 53% (IC del 95%: 44%, 62%). La mediana de la supervivencia global fue de 15,9 meses (IC del 95%: 11,6; 18,3). La tasa de supervivencia global a los 6 meses fue de 77% (IC del 95%: 70%, 85%) y a los 12 meses fue de 58% (IC del 95%: 49%, 67%).

Nueve de los 132 pacientes reclutados en el ensayo NP22657 tuvieron tumores con mutación V600K positiva de acuerdo a la secuenciación de Sanger retrospectiva. Entre estos pacientes, 3 tuvieron una RP, 3 tuvieron EE, 2 tuvieron PE y uno no fue evaluable.

Resultados del ensayo fase II (MO25743) en pacientes con metástasis cerebrales

Se realizó un estudio (N = 146) de vemurafenib, de un solo brazo, multicéntrico, en pacientes adultos con melanoma metastásico histológicamente confirmado con mutación BRAF V600 (según el Test de Cobas® 4800 para la mutación BRAF V600) y con metástasis cerebrales. El estudio incluyó dos cohortes de reclutamiento simultáneo:

- Cohorte 1 con pacientes previamente no tratados (N = 90): pacientes que no habían recibido tratamiento previo para metástasis cerebrales; se permitió terapia sistémica anterior para el melanoma metastásico, excluyendo inhibidores BRAF y MEK.
- Cohorte 2 con pacientes previamente tratados (N = 56): pacientes que habían sido previamente tratados para sus metástasis cerebrales y habían progresado tras este tratamiento. Los pacientes tratados con radioterapia estereotáctica (SRT) o cirugía debían haber desarrollado una nueva lesión cerebral valorable por RECIST tras esta terapia previa.

Se reclutaron un total de 146 pacientes. La mayoría de los pacientes fueron varones (61,6%), y caucásicos (92,5%), y la mediana de edad fue de 54 años (rango de 26 a 83 años), distribuidos de forma similar entre las dos cohortes. La mediana de lesiones cerebrales diana a nivel basal fue de 2 (rango de 1 a 5), en ambas cohortes.

El objetivo principal de eficacia del estudio fue la mejor tasa de respuesta global (MTRG) en el cerebro de los pacientes con melanoma metastásico con metástasis cerebrales previamente no tratadas, evaluado por un comité de revisión independiente (CRI).

Los objetivos secundarios incluyeron una evaluación de la eficacia de vemurafenib usando MTRG en el cerebro de pacientes previamente tratados, duración de la respuesta (DR), supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG) en pacientes con melanoma metastásico en cerebro (ver Tabla 10).

Tabla 10: Eficacia de vemurafenib en pacientes con metástasis cerebrales

	Cohorte 1 Sin tratamiento previo n = 90	Cohorte 2 Previamente tratados n = 56	Total n = 146
MTRG ^a en cerebro Respondedores 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)
DR ^c en cerebro (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)
MTRG extracraneal n (%) ^a	26 (32,9%)	9 (22,5%)	35 (29,4%)
SLP – global 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 – sólo cerebro 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 Mediana (meses) (IC 95%) ^d	8,9 (6,1; 11,5)	9,6 (6,4; 13,9)	9,6 (6,9; 11,5)

^a Mejor tasa de respuesta global confirmada evaluada por un comité de revisión independiente, número de respondedores n (%)

^b Intervalo de Confianza (IC) de Clopper-Pearson del 95% a ambos lados

^c Duración de respuesta evaluada por un Comité de Revisión Independiente

^d Estimación Kaplan-Meier

^e Evaluado por investigador

Población pediátrica

Resultados del ensayo fase I (NO25390) en población pediátrica

Se llevó a cabo un ensayo fase I con escalada de dosis que evaluó el uso de vemurafenib en seis pacientes adolescentes con melanoma en estadio IIIC o IV con mutación BRAF V600 positiva. Todos los pacientes tratados tenían al menos 15 años y pesaban 45 kg. Tres pacientes fueron tratados con 720 mg de vemurafenib dos veces al día y tres pacientes fueron tratados con 960 mg de vemurafenib dos veces al día. La dosis máxima tolerada no pudo determinar. Aunque se observaron regresiones tumorales transitorias, la mejor tasa de respuesta global (MTRG) fue del 0% (IC 95%: 0%, 46%) basado en respuestas confirmatorias. El ensayo finalizó debido al bajo reclutamiento. Para obtener información sobre el uso pediátrico, ver sección 4.2.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Vemurafenib es un fármaco de clase IV (baja solubilidad y permeabilidad), de acuerdo a los criterios descritos en Biopharmaceutics Classification System. Los parámetros farmacocinéticos de vemurafenib se determinaron utilizando un análisis no compartimental en un ensayo fase I y en ensayos fase III (20 pacientes tras 15 días de administración de dosis de 960 mg dos veces al día y 204 pacientes en el estado estacionario día 22), así como un análisis farmacocinético poblacional utilizando los datos agrupados de 458 pacientes. De estos pacientes, 457 fueron de raza caucásica.

Absorción

En un estudio fase I en condiciones no controladas de alimentación, la biodisponibilidad en el estado estacionario fue de un rango de entre 32 y 115% (media 64%) relativa a una microdosis intravenosa en 4 pacientes con tumores malignos BRAF V600 positivo

Vemurafenib se absorbe con una mediana de T_{max} de aproximadamente 4 horas tras la administración de una dosis única de 960 mg (4 comprimidos de 240 mg). Vemurafenib exhibe una alta variabilidad inter-paciente. En el ensayo fase II, el AUC_{0-8h} y la C_{max} en el día 1 fueron $22,1 \pm 12,7 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ y $4,1 \pm 2,3 \mu\text{g}/\text{ml}$. Tras la administración múltiple de vemurafenib de dos dosis diarias se produjo acumulación. En el análisis no compartimental, tras la administración de 960 mg de vemurafenib dos veces al día, el cociente Día 15 / Día 1 fue de 15 a 17 veces la AUC, y de 13 a 14 veces la C_{max} , obteniendo una AUC_{0-8h} y una C_{max} de $380,2 \pm 143,6 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ y $56,7 \pm 21,8 \mu\text{g}/\text{ml}$, respectivamente, bajo condiciones de estado estacionario.

La comida (con alto contenido en grasa) aumenta la biodisponibilidad relativa de una dosis única de 960 mg de vemurafenib. Los cocientes entre las medias geométricas con alimentos y en ayunas para las C_{max} y AUC fueron de 2,5 y 4,6 a 5,1 veces, respectivamente. La mediana de T_{max} aumentó de 4 a 7,5 horas cuando se administró una dosis única de vemurafenib con comida.

Actualmente, se desconoce el efecto de la comida en la exposición de vemurafenib en el estado estacionario. El consumo constante de vemurafenib con el estómago vacío podría dar lugar a una exposición en el estado estacionario significativamente menor que cuando el consumo de vemurafenib se hace con o tras un corto tiempo después de la comida. Se espera que el consumo ocasional de vemurafenib con el estómago vacío tenga una influencia limitada sobre la exposición en el estado estacionario, debido a la alta acumulación de vemurafenib en el estado estacionario. Los datos de seguridad y eficacia de los estudios pivotaes se recogieron de pacientes que tomaron vemurafenib con o sin comida.

La variabilidad en la exposición de vemurafenib también puede ocurrir debido a las diferencias en el contenido del fluido gastrointestinal, volumen, pH, motilidad y tiempo de transición y composición de la bilis.

En el estado estacionario, la exposición media de vemurafenib en plasma es estable durante el intervalo de 24 horas, según indicó el resultado del cociente promedio de 1,13 entre las concentraciones plasmáticas antes y 2-4 horas después de la dosis de la mañana.

Tras la administración oral, la tasa de absorción constante para la población de pacientes con melanoma metastásico se estimó en $0,19 \text{ h}^{-1}$ (con 101% de variabilidad entre pacientes).

Distribución

El volumen de distribución aparente poblacional para vemurafenib en los pacientes con melanoma metastásico se estimó en 91 l (con un 64,8% de variabilidad entre pacientes). *In vitro*, la unión del vemurafenib a las proteínas plasmáticas humanas es muy alta (> 99%).

Biotransformación

Las proporciones relativas de vemurafenib y de sus metabolitos se caracterizaron en un estudio de balance de masas en humanos con una dosis única de vemurafenib marcado con ^{14}C administrado por vía oral. La principal enzima responsable del metabolismo de vemurafenib *in vitro* es CYP3A4. Los metabolitos de conjugación (glucuronidación y glicosilación) también fueron identificados en humanos. Sin embargo, el componente predominante en plasma (95%) fue el compuesto original. Aunque el metabolismo parece que no produce una cantidad relevante de metabolitos en plasma, no se puede excluir la importancia del metabolismo por excreción.

Eliminación

El aclaramiento aparente poblacional de vemurafenib en pacientes con melanoma metastásico se estimó en $29,3 \text{ l}/\text{día}$ (con un 31,9% de variabilidad entre pacientes). La semivida de eliminación poblacional estimada mediante un análisis farmacocinético poblacional de vemurafenib es de 51,6 horas (el rango del percentil 5° y 95° de las semividas estimadas individuales es de 29,8 – 119,5 horas).

En el estudio de balance de masas en humanos con vemurafenib administrado por vía oral, se recuperó una media del 95% de la dosis dentro de los 18 días. La mayoría del material relacionado con

vemurafenib (94%) se recuperó en heces y < 1% en la orina. La eliminación renal no parece ser relevante para la eliminación de vemurafenib, mientras que la excreción biliar del compuesto inalterado puede ser una vía de eliminación importante. Vemurafenib es un sustrato e inhibidor *in vitro* de P-gp.

Poblaciones especiales

Edad avanzada

La edad no tuvo un efecto estadísticamente significativo en la farmacocinética de vemurafenib, según el análisis farmacocinético poblacional.

Sexo

El análisis farmacocinético poblacional indicó que el aclaramiento aparente (CL/F) era un 17% mayor y que el volumen de distribución aparente (V/F) era un 48% mayor en hombres que en mujeres. No se ha esclarecido si se trata de un efecto que depende del sexo o del tamaño corporal. Sin embargo, las diferencias en la exposición no son lo suficientemente grandes como para justificar un ajuste de dosis en función del tamaño corporal o del sexo.

Insuficiencia renal

En el análisis farmacocinético poblacional utilizando los datos de los ensayos clínicos en pacientes con melanoma metastásico, la insuficiencia renal leve y moderada no influyó en el aclaramiento aparente de vemurafenib (aclaramiento de creatinina > 40 ml/min). No hay datos en pacientes con insuficiencia renal grave (ver secciones 4.2 y 4.4).

Insuficiencia hepática

En base a los datos preclínicos y a un estudio de balance de masas en humanos, la mayor parte de vemurafenib se elimina por vía hepática. En el análisis farmacocinético poblacional utilizando los datos de los ensayos clínicos en pacientes con melanoma metastásico, los aumentos en AST y ALT en hasta tres veces el límite superior del rango normal no influyeron en el aclaramiento aparente de vemurafenib. Los datos son insuficientes para determinar el efecto de la insuficiencia hepática a nivel metabólico o excretor sobre la farmacocinética de vemurafenib (ver secciones 4.2 y 4.4).

Población pediátrica

Los datos farmacocinéticos limitados de seis pacientes adolescentes entre 15 y 17 años con melanoma en estadio IIIC o IV con mutación BRAF V600 positiva sugieren que las características farmacocinéticas de vemurafenib en adolescentes son general similares a las de los adultos. Para obtener información sobre el uso pediátrico, ver sección 4.2.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

El perfil de seguridad preclínica de vemurafenib se evaluó en ratas, perros y conejos.

Los estudios de toxicidad a dosis repetidas identificaron el hígado y la médula ósea como órganos diana en el perro. En el ensayo llevado a cabo en perros durante 13 semanas, se observaron efectos tóxicos reversibles en el hígado (necrosis hepatocelular y degeneración hepática) con exposiciones por debajo de las previstas en la práctica clínica (en base a comparaciones de AUC). En un ensayo en perros de 39 semanas BID, que finalizó prematuramente, se detectó necrosis de la médula ósea focal en un perro, con exposiciones similares a las previstas en la práctica clínica (en base a comparaciones de la AUC). En un estudio de citotoxicidad *in vitro* en médula ósea, se observó una ligera citotoxicidad en algunas de las poblaciones celulares linfo-hematopoyéticas de ratas, perros y humanos, a concentraciones clínicamente relevantes.

En cultivos de fibroblastos murinos tras radiación UVA, vemurafenib ha demostrado ser fototóxico *in vitro*, pero no en un estudio *in vivo* en ratas a dosis de hasta 450 mg/kg/día con niveles inferiores a las exposiciones clínicas previstas (basándose en la comparación de AUC). No se han realizado estudios específicos con vemurafenib en animales para evaluar su efecto sobre la fertilidad. Sin embargo, en los estudios de toxicidad a dosis repetidas, no se recogieron hallazgos histopatológicos en los órganos

reproductores de los machos y de las hembras, en ratas y en perros en dosis de hasta 450 mg/kg/día (con niveles inferiores a las exposiciones clínicas previstas basándose en la comparación de AUC). No se ha observado teratogenicidad en estudios de desarrollo embriofetal en ratas y conejos a dosis de hasta 250 mg/kg/día y 450 mg/kg/día, respectivamente, dando lugar a niveles por debajo de la exposición clínica prevista (basándose en la comparación de AUC). Sin embargo, las exposiciones en los estudios de desarrollo embriofetal estuvieron por debajo de los niveles de exposición clínicos basándose en la comparación de AUC, es por tanto difícil definir en qué medida estos resultados pueden ser extrapolados a humanos. Por lo tanto, no se puede excluir un efecto de vemurafenib en el feto. No se han realizado estudios acerca del desarrollo pre- y post-natal.

No se detectaron signos de genotoxicidad en los ensayos *in vitro* (mutación bacteriana [test de AMES], aberración cromosómica en linfocitos humanos) ni en los test *in vivo* en micronúcleos de la médula ósea de ratas realizado con vemurafenib.

No se han llevado a cabo estudios de carcinogenicidad con vemurafenib.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Croscarmelosa sódica
Sílice coloidal anhidra
Estearato de magnesio
Hidroxipropilcelulosa

Recubrimiento pelicular

Alcohol de polivinilo
Dióxido de titanio (E171)
Macrogol 3350
Talco
Óxido de hierro rojo (E172)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blíster de aluminio/aluminio troquelado en dosis unitarias
Contenido: 56 x1 comprimidos recubiertos con película (7 blíster de 8x1 comprimidos)

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/12/751/001

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 17 de febrero de 2012
Fecha de la última renovación: 22 de septiembre de 2016

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

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

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPS)**

Los requerimientos para la presentación de los informes periódicos de seguridad para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de Gestión de Riesgos (PGR)**

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2. de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CARTONAJE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Zelboraf 240 mg comprimidos recubiertos con película
vemurafenib

2 PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 240 mg de vemurafenib (en forma de co-precipitado de vemurafenib y succinato acetato de hipromelosa).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

56 x 1 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento
Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCION DEL TITULAR DE LA AUTORIZACION DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/12/751/001

13. NUMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACION

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

zelboraf

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

INFORMACIÓN MINIMA A INCLUIR EN BLISTERS O TIRAS

BLISTER TROQUELADO UNIDOSIS

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Zelboraf 240 mg comprimidos
vemurafenib

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Roche Registration GmbH.

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Zelboraf 240 mg comprimidos recubiertos con película vemurafenib

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Zelboraf y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Zelboraf
3. Cómo tomar Zelboraf
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Zelboraf
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Zelboraf y para qué se utiliza

Zelboraf es un medicamento contra el cáncer que contiene el principio activo vemurafenib. Se utiliza para tratar pacientes adultos con melanoma que se ha extendido a otras partes del cuerpo o no puede ser extraído por cirugía.

Solamente puede utilizarse en pacientes que tengan un cambio (mutación) en el gen llamado “BRAF”. Este cambio puede hacer que el melanoma se desarrolle.

Zelboraf actúa sobre las proteínas producidas a partir de este gen modificado y ralentiza o detiene el desarrollo de su cáncer.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Zelboraf

No tome Zelboraf:

- si es alérgico a vemurafenib o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6). Los síntomas de las reacciones alérgicas pueden incluir hinchazón de la cara, los labios o la lengua, dificultad para respirar, erupciones, o sensación de mareo.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a tomar Zelboraf.

Reacciones alérgicas

- **Mientras esté tomando Zelboraf puede tener reacciones alérgicas, que pueden llegar a ser graves.** Interrumpa el tratamiento con Zelboraf y solicite inmediatamente ayuda médica, si tiene alguno de los síntomas de una reacción alérgica como son hinchazón de la cara, los labios o la lengua, dificultad para respirar, erupciones, o sensación de mareo.

Reacciones graves de la piel

- **Mientras esté tomando Zelboraf puede tener reacciones graves de la piel.** Interrumpa el tratamiento con Zelboraf y consulte inmediatamente con su médico si tiene una erupción de la piel con cualquiera de los siguientes síntomas: ampollas en la piel, ampollas o llagas en la boca, descamación de la piel, fiebre, enrojecimiento o hinchazón de la cara, las manos o plantas de los pies.

Historia previa de cáncer

- **Informe a su médico si ha tenido un tipo de cáncer diferente al melanoma,** ya que Zelboraf puede causar progresión de ciertos tipos de cánceres.

Reacciones del tratamiento con radiación

- **Informe a su médico si ha recibido o va a recibir radioterapia,** ya que Zelboraf puede empeorar los efectos del tratamiento con radiación.

Trastornos del corazón

- **Informe a su médico si tiene un problema cardíaco, como es una alteración en la actividad eléctrica de su corazón llamada “prolongación del intervalo QT”.** Su médico le realizará pruebas para comprobar si su corazón funciona correctamente antes y durante su tratamiento con Zelboraf. En caso necesario, su médico puede decidir interrumpir temporalmente o de forma permanente su tratamiento con Zelboraf.

Problemas en los ojos

- **Su médico debe examinar sus ojos mientras esté tomando Zelboraf.** Consulte inmediatamente a su médico si tiene dolor, hinchazón, enrojecimiento, visión borrosa u otros cambios en la visión mientras esté en tratamiento.

Trastornos musculoesquelético y del tejido conjuntivo

- **Informe a su médico si observa un engrosamiento inusual de las palmas de las manos** junto con tirantez de los dedos hacia dentro o un engrosamiento inusual de la planta de los pies que podría ser doloroso.

Inspeccione su piel antes, durante y después del tratamiento

- **Si nota algún cambio en su piel durante el uso de este medicamento, por favor consulte a su médico tan pronto como sea posible.**
- Normalmente durante su tratamiento y hasta 6 meses después, su médico le inspeccionará la piel para buscar un tipo de cáncer llamado “carcinoma cutáneo de células escamosas”.
- Normalmente, esta lesión aparece en zonas de la piel dañadas por el sol, permanece localizada y puede ser tratada mediante operación quirúrgica.
- Si su médico le diagnostica este tipo de cáncer de piel, se lo tratarán o le derivarán a otro médico para su tratamiento.
- Además, su médico necesita inspeccionar su cabeza, cuello, boca, glándulas linfáticas y le realizará regularmente un escáner. Esto es una medida de precaución en caso de que desarrollara un cáncer de células escamosas dentro de su cuerpo. También se recomienda un examen genital (para las mujeres) y un examen anal antes y después de terminar el tratamiento.
- Mientras esté tomando Zelboraf podría desarrollar nuevas lesiones de melanoma. Estas lesiones generalmente son retiradas por cirugía y los pacientes continúan con su tratamiento. El control de estas lesiones se realiza tal y como se ha indicado anteriormente para el carcinoma cutáneo de células escamosas.

Problemas en el riñón o hígado

- **Informe a su médico si tiene problemas en el riñón o hígado.** Esto podría afectar a la actividad de Zelboraf. Además, su médico le realizará algunos análisis de sangre para controlar las funciones de su hígado y riñón antes de empezar el tratamiento con Zelboraf y durante el tratamiento.

Protección solar

- Si está tomando Zelboraf, puede volverse más sensible a la luz del sol y padecer quemaduras solares que pueden ser graves. Durante el tratamiento, **evite la exposición de su piel directamente a los rayos del sol.**
- Si se va a exponer al sol:
 - utilice ropa que proteja su piel, incluyendo la cabeza y la cara, brazos y piernas;
 - utilice un protector labial y un protector solar de amplio espectro (Factor de protección solar (SPF) de 30 como mínimo, renovando la aplicación cada dos o tres horas).
- Esto le ayudará a protegerle de las quemaduras solares.

Niños y adolescentes

No se recomienda el uso de Zelboraf en niños y adolescentes. No se conocen los efectos de Zelboraf en niños menores de 18 años.

Otros medicamentos y Zelboraf

Antes de empezar el tratamiento, informe a su médico si está utilizando o ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento. Esto es muy importante, ya que la administración de más de un medicamento a la vez puede aumentar o disminuir su efecto farmacológico.

Por favor es importante que informe a su médico si está tomando:

- Medicamentos conocidos por afectar el modo en que late su corazón:
 - medicamentos para los problemas del ritmo cardíaco (ej. quinidina, amiodarona)
 - medicamentos para la depresión (ej. amitriptilina, imipramina)
 - medicamentos para las infecciones bacterianas (ej. azitromicina, claritromicina)
 - medicamentos para las náuseas y vómitos (ej. ondansetrón, domperidona).
- Medicamentos que se eliminan principalmente por unas proteínas metabólicas llamadas CYP1A2 (ej. cafeína, olanzapina, teofilina) o CYP3A4 (ej. algunos anticonceptivos orales) o llamadas CYP2C8.
- Medicamentos que interfieren con una proteína llamada P-gp o BCRP (ej. verapamilo, ciclosporina, ritonavir, quinidina, itraconazol, gefitinib).
- Medicamentos que podrían verse influenciados por una proteína llamada P-gp (ej. aliskireno, colchicina, digoxina, everolimus, fexofenadina) o por una proteína llamada BCRP (ej. metrotexato, mitoxantrona, rosuvastatina).
- Medicamentos que estimulan a las proteínas metabólicas llamadas CYP3A4 o al proceso de metabolización llamado glucuronidación (ej. rifampicina, rifabutina, carbamazepina, fenitoína o la hierba de San Juan).
- Un medicamento que se usa para prevenir la formación de coágulos sanguíneos llamado warfarina.
- Un medicamento llamado ipilimumab, otro medicamento para el tratamiento del melanoma. La combinación de este medicamento con Zelboraf no está recomendada por verse aumentada la toxicidad en hígado.

Si está tomando alguno de estos medicamentos (o si no está seguro), por favor, comuníquese a su médico antes de tomar Zelboraf.

Embarazo y lactancia

- **Use un método anticonceptivo apropiado durante el tratamiento** y durante al menos 6 meses tras finalizar el tratamiento. Zelboraf puede disminuir la eficacia de algunos anticonceptivos orales. Informe a su médico si está tomando un anticonceptivo oral.
- No se recomienda el uso de Zelboraf durante el embarazo, a menos que su médico considere que el beneficio para la madre supere el riesgo para el bebé. No existe información sobre la seguridad de Zelboraf en mujeres embarazadas. Informe a su médico si está embarazada o tiene intención de quedarse embarazada.
- Se desconoce si alguno de los componentes de Zelboraf pasa a través de la leche materna. No se recomienda la lactancia durante el tratamiento con Zelboraf.

Si está embarazada o en período de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

Conducción y uso de máquinas

Zelboraf tiene efectos secundarios que pueden afectar a la capacidad para conducir o usar máquinas. La sensación de fatiga o los problemas en los ojos pueden ser un motivo para que usted no conduzca.

3. Cómo tomar Zelboraf

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico.

Cuántos comprimidos debe tomar

- La dosis recomendada es de 4 comprimidos dos veces al día (un total de 8 comprimidos).
- Tome 4 comprimidos por la mañana. Luego tome 4 comprimidos por la noche.
- Si nota cualquier efecto adverso, su médico podría disminuirle la dosis para continuar con su tratamiento. Tome siempre Zelboraf como le haya indicado su médico.
- En caso de vómitos, continúe tomando Zelboraf como lo hace normalmente y no tome una dosis adicional.

Tome sus comprimidos

- No tome de forma regular Zelboraf con el estómago vacío.
- Trague los comprimidos enteros con un vaso de agua. No mastique ni machaque los comprimidos.

Si toma más Zelboraf del que debe

Si toma más Zelboraf del que debe, informe a su médico inmediatamente. Tomar más Zelboraf puede aumentar la probabilidad y la gravedad de los efectos adversos. No se han observado casos de sobredosis con Zelboraf.

Si olvidó tomar Zelboraf

- Si olvidó tomar una dosis y faltan más de 4 horas hasta la siguiente dosis, tome la dosis que le correspondía tan pronto como lo recuerde. Tome la dosis siguiente según la pauta habitual.
- Si faltan menos de 4 horas para la siguiente dosis, sátese la dosis olvidada y siga tomando Zelboraf según la pauta habitual.
- No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con Zelboraf

Es importante tomar Zelboraf durante el tiempo de tratamiento prescrito por su médico. Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Reacciones alérgicas graves

Si sufre:

- Hinchazón de la cara, labios o lengua
- Dificultad para respirar
- Erupción (rash)
- Sensación de desmayo.

Informe a su médico inmediatamente. No tome más comprimidos de Zelboraf hasta que haya informado a su médico.

Puede aparecer un empeoramiento de los efectos adversos por la radiación en pacientes tratados con radioterapia antes, durante, o después del tratamiento con Zelboraf. Esto puede ocurrir en el área tratada con la radiación, tal como la piel, esófago, vesícula, hígado, recto y pulmones.

Informe inmediatamente a su médico si nota cualquiera de los siguientes síntomas:

- Erupción en la piel, ampollas, descamación o decoloración de la piel
- Dificultad para respirar, que puede ir acompañada por tos, fiebre o escalofríos (neumonitis)
- Dificultad o dolor al tragar, dolor en el pecho, ardor o reflujo ácido (esofagitis).

Por favor, informe a su médico si nota cualquier cambio en su piel tan pronto como sea posible.

A continuación se enumeran los efectos adversos por orden de frecuencia:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes):

- Erupción o rash, picor, piel seca o escamosa
- Trastornos en la piel incluyendo verrugas
- Un tipo de cáncer de piel (carcinoma cutáneo de células escamosas)
- Síndrome palmoplantar (es decir, enrojecimiento, descamación de la piel o ampollas en manos y pies)
- Quemaduras solares, mayor sensibilidad a la luz solar
- Pérdida de apetito
- Dolor de cabeza
- Cambios en la percepción de los sabores
- Diarrea
- Estreñimiento
- Sensación de malestar (náuseas), vómitos
- Pérdida de pelo
- Dolor en los músculos o las articulaciones, dolor musculoesquelético
- Dolor en las extremidades
- Dolor de espalda
- Sensación de cansancio (fatiga)
- Mareo
- Fiebre
- Hinchazón, habitualmente en las piernas (edema periférico)
- Tos

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes):

- Tipos de cánceres de piel (carcinoma de células basales, nuevo melanoma primario)
- Engrosamiento de los tejidos que hay debajo de la palma de la mano que puede causar tirantez de los dedos hacia dentro; si es grave puede ser incapacitante
- Inflamación del ojo (uveítis)
- Parálisis facial de Bell (una forma de parálisis facial que con frecuencia es reversible)
- Sensación de hormigueo o quemazón de manos o pies
- Inflamación de las articulaciones
- Inflamación en la raíz del pelo
- Pérdida de peso
- Inflamación de los vasos sanguíneos
- Problemas con los nervios que pueden producir dolor, pérdida de sensibilidad y/o debilidad muscular (neuropatía periférica)
- Cambios en los resultados de las pruebas del hígado (aumento de la ALT, fosfatasa alcalina y bilirrubina)
- Cambios en la actividad eléctrica del corazón (prolongación del intervalo QT)
- Inflamación del tejido graso bajo la piel

- Resultados anormales en análisis de sangre en pruebas de riñón (aumento de creatinina)
- Cambios en los resultados de las pruebas del hígado (aumento de la GGT)
- Disminución de los glóbulos blancos (neutropenia).

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes):

- Reacciones alérgicas que pueden incluir hinchazón de la cara y dificultad para respirar
- Bloqueo del flujo sanguíneo a una parte del ojo (oclusión venosa retinal)
- Inflamación del páncreas
- Cambios en los resultados de las pruebas hepáticas de laboratorio o daño hepático, incluyendo daño hepático grave hasta el punto de que el hígado no pueda realizar su función de manera completa
- Un tipo de cáncer (carcinoma no cutáneo de células escamosas)
- Engrosamiento de los tejidos profundos debajo de la planta del pie que podría ser incapacitante si es grave

Raros (pueden afectar a más de 1 de cada 1.000 pacientes):

- Progresión de unos tipos de cáncer pre-existentes con mutaciones en RAS (Leucemia Mielomonocítica Crónica, Adenocarcinoma pancreático)
- Un tipo de reacción de piel grave caracterizada por rash acompañada de fiebre e inflamación de órganos internos como hígado y riñón
- Enfermedades inflamatorias que afectan principalmente a piel, pulmones y ojos (sarcoidosis)
- Tipos de daño renal caracterizados por inflamación (nefritis intersticial aguda) o daño en los túbulos del riñón (necrosis tubular aguda)

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Zelboraf

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase y en el blíster después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Zelboraf

- El principio activo es vemurafenib. Cada comprimido recubierto con película contiene 240 miligramos (mg) de vemurafenib (en forma de co-precipitado de vemurafenib y succinato acetato de hipromelosa).
- Los demás componentes son:
 - Núcleo del comprimido: sílice coloidal anhidra, croscarmelosa sódica, hidroxipropil celulosa y estearato de magnesio

- Cubierta pelicular: óxido de hierro rojo, macrogol 3350, alcohol de polivinilo, talco y dióxido de titanio.

Aspecto del producto y contenido del envase

Zelboraf 240 mg comprimidos recubiertos con película son de color blanco rosado a ligeramente anaranjado. Son ovalados con la inscripción “VEM” grabada en una de las caras.

Se presenta en blíster unidos de aluminio troquelado en envases de 56 x 1 comprimidos.

Titular de la autorización de comercialización

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

Responsable de la fabricación

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

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

(See United Kingdom)

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

Fecha de la última revisión de este prospecto:

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>