



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

**Disposición**

**Número:** DI-2018-3212-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Jueves 5 de Abril de 2018

**Referencia:** 1-0047-0000-014591-17-4

---

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-014591-17-4 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

**CONSIDERANDO:**

Que por las presentes actuaciones la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. E I., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada ZELBORAF / VEMURAFENIB Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, VEMURAFENIB 240 mg; aprobada por Certificado N° 56.887.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. E I., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada ZELBORAF / VEMURAFENIB Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, VEMURAFENIB 240 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2018-03892520-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2018-03892425-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 56.887, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-014591-17-4

Jfs

Digitally signed by LEDE Roberto Luis  
Date: 2018.04.05 09:30:42 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Roberto Luis Leđe  
SubAdministrador  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,  
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE  
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT  
30715117564  
Date: 2018.04.05 09:30:44 -0300'



**PROYECTO DE PROSPECTO  
INFORMACIÓN PARA EL PROFESIONAL**  
(Adaptado a la Disposición ANMAT N° 5904/96)

**Zelboraf®  
Vemurafenib  
Roche**

**Comprimidos recubiertos**

Industria italiana  
Expendio bajo receta archivada

**Composición**

Cada comprimido recubierto contiene 240 mg de vemurafenib (en forma de coprecipitado de vemurafenib y succinato acetato de hipromelosa), en un excipiente compuesto por croscarmelosa sódica 29,4 mg, sílice coloidal anhidra 10,4 mg, estearato de magnesio 5,95 mg, hidroxipropilcelulosa 4,25 mg, polivinil alcohol 8 mg, dióxido de titanio (E171) 4,982 mg, Macrogol 3350: 4,040 mg, talco 2,960 mg y óxido de hierro rojo (E172) 0,018 mg.

**Acción terapéutica**

Agente antineoplásico, inhibidor de la proteína quinasa.

**Indicaciones**

Zelboraf® está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma no reseccable o metastásico con mutación de BRAF V600 positiva.

**Características farmacológicas – Propiedades**

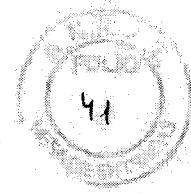
*Código ATC:* L01XE15.

*Grupo farmacoterapéutico:* Agente antineoplásico, inhibidor de la proteína quinasa.

Revisión Octubre 2017: ORIGINAL

LUIS ALBERTO ORESTA  
FARMACÉUTICO  
D.N.I.: 13.354.789  
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA B. PASCARIDE  
IF-2018-03892520-APN-DERM#ANMAT



**Propiedades farmacodinámicas**

**Mecanismo de acción y efectos farmacodinámicos**

Vemurafenib es un inhibidor de la serina-treonina quinasa BRAF. Las mutaciones en el gen BRAF originan la activación constitutiva de las proteínas BRAF, que pueden causar la proliferación celular sin factores de crecimiento asociados.

Resultados preclínicos generados en pruebas bioquímicas han demostrado que vemurafenib puede inhibir en forma potente las quinasas BRAF activadas por mutaciones del codón 600 (Tabla 1).

**Tabla 1. Actividad inhibidor quinasa del vemurafenib frente a diferentes quinasas BRAF**

Actividad inhibidor quinasa de vemurafenib frente a diferentes quinasas BRAF	Frecuencia estimada en melanoma con mutación V-600 <sup>(1)</sup>	Concentración Inhibitoria 50 (nM)
BRAF <sup>V600E</sup>	87,3%	10
BRAF <sup>V600K</sup>	7,9%	7
BRAF <sup>V600R</sup>	1%	9
BRAF <sup>V600D</sup>	< 0,2%	7
BRAF <sup>V600G</sup>	< 0,1%	8
BRAF <sup>V600M</sup>	< 0,1%	7
BRAF <sup>V600A</sup>	< 0,1%	14
BRAF <sup>WT</sup>	NA	39

<sup>(1)</sup> 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 inhibitor ha sido confirmado en las pruebas de fosforilación de ERK y de inhibición de la proliferación celular utilizando líneas celulares de melanoma que expresan mutaciones V600 del BRAF. En pruebas de inhibición de la proliferación celular, la concentración inhibitoria 50 (CI50) contra las líneas celulares V600 mutadas (líneas celulares mutadas V600E, V600R, V600D y V600K) varió desde 0,016 hasta 1,131 µM, mientras que la concentración inhibitoria 50 (CI50) frente a las líneas celulares con BRAF nativo (*wild type*) fueron de 12,06 y 14,32 µM, respectivamente.

Revisión Octubre 2017: ORIGINAL

LUIS ALBERTO ORESTA  
FARMACÉUTICO  
D.N.I. 2.306.789  
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA MARÍA RÍDE  
CO-ORDINADORA TÉCNICA  
IF-2018-03892520-APN-DERM#ANMAT



*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 fases II y 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 test tiene el marcado CE y se utiliza para evaluar el status de la mutación BRAF en ADN aislado de una muestra de tejido tumoral fijada en formol e incluida en parafina (FFPE). Esta prueba se ha diseñado para detectar con alta sensibilidad la mutación predominante de BRAF V600E (hasta un 5% de secuencias de V600E en un fondo de secuencias de tipo nativo en ADN-FFPE). Estudios no clínicos y clínicos con análisis retrospectivos de secuencias han demostrado que el ensayo también reconoce 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 mediante secuenciación, no se evidenciaron muestras de tipo nativo, tanto con el método de secuenciación de Sanger como con el 454.

*Seguridad y eficacia clínica*

La eficacia de vemurafenib ha sido evaluada en 675 pacientes de un ensayo clínico fase III (NO25026) y 278 de dos ensayos clínicos fase II (NP 22657 y MO25743). Se requirió que todos tuvieran melanoma avanzado con mutación BRAF V600 de acuerdo con el Test de Mutación V600 Cobas® 4800.

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

Este ensayo abierto, aleatorizado, multicéntrico, internacional, fase III apoya el uso de vemurafenib en pacientes con melanoma metastásico o no resecable con mutación BRAF V600E positiva no tratados previamente. Los pacientes se aleatorizaron para recibir tratamiento con vemurafenib (960 mg dos veces por día) o dacarbazina (1000 mg/m<sup>2</sup> en el día 1 de cada 3 semanas).

Se distribuyeron al azar un total de 675 pacientes para recibir vemurafenib (n=337) o dacarbazina (n=338). La asignación al azar se estratificó según el estadio de la enfermedad, LDH, estado dentro de la escala de actividad del grupo oncológico cooperativo (ECOG) y la región geográfica. Las características basales estaban bien equilibradas entre los grupos de tratamiento. La mayoría de los pacientes aleatorizados para recibir vemurafenib, fueron hombres (59%) y de raza caucásica (99%), la edad mediana fue de 56 años (un 28% fueron ≥65 años), todos tenían un estado ECOG de 0 o 1, y la mayor parte (66%) tenía un estadio M1c de la enfermedad. Las variables principales finales de eficacia fueron la sobrevida global (SG) y la sobrevida libre de progresión (SLP).

Revisión Octubre 2017: ORIGINAL

LUIS ALBERTO ORESTA  
FARMACÉUTICO  
C.R. 12.789  
DIRECTOR TÉCNICO

3  
ANEXOS  
IF-2018-03892520-APN-DERM#ANMAT  
D.R. 16.159.067



En un análisis interno pre-especificado con fecha de corte el 30 de diciembre de 2010, se observó una mejoría significativa en las variables principales del ensayo de sobrevida global ( $p < 0,0001$ ) y sobrevida libre de progresión ( $p < 0,0001$ ) (test de *log-rank* no estratificado). El Comité de Monitorización de Datos de Seguridad (*Data Safety Monitoring Board (DSMB)*) recomendó que estos resultados fueran publicados en enero de 2011 y que se modificara el estudio para permitir que los pacientes con dacarbazina se cruzaran al otro grupo y pudieran recibir vemurafenib. Los análisis de sobrevida *post-hoc* a partir de entonces se llevaron a cabo tal y como se describe en la Tabla 2.

**Tabla 2. Sobrevida global en pacientes con melanoma con mutación BRAF V600 positiva no tratados previamente 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 grupo (%)
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) <sup>(w)</sup>	50 (15%)
	Vemurafenib	78 (23)		
3 de octubre de 2011	Dacarbazina	175 (52)	0,62 (0,49; 0,77) <sup>(w)</sup>	81 (24%)
	Vemurafenib	159 (47)		
1 de febrero de 2012	Dacarbazina	200 (59)	0,70 (0,57; 0,87) <sup>(w)</sup>	83 (25%)
	Vemurafenib	199 (59)		
20 de diciembre de 2012	Dacarbazina	236 (70)	0,78 (0,64; 0,94) <sup>(w)</sup>	84 (25%)
	Vemurafenib	242 (72)		

<sup>(w)</sup> Resultados censurados en la fecha de cruce de pacientes.

Resultados no censurados en la fecha de cruce de pacientes:

31 de marzo de 2011: RR (IC del 95%) = 0,47 (0,35; 0,62);

3 de octubre de 2011: RR (IC del 95%) = 0,67 (0,54; 0,84);

1 de febrero de 2012: RR (IC del 95%) = 0,76 (0,63; 0,93);

20 de diciembre de 2012: RR (IC del 95%) = 0,79 (0,66; 0,95).

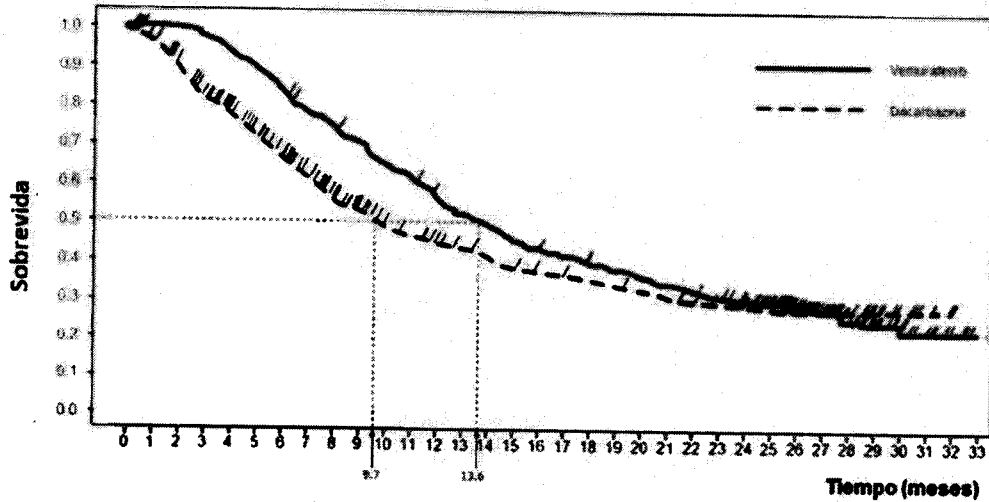
Revisión Octubre 2017: ORIGINAL

LUIS ALBERTO CRESTA  
FARMACÉUTICO  
D.N.I. 3386.739  
DIR. TÉCNICO

4  
ANDREA MARÍA GARCÍA DE  
IF-2018-03892520-APN-DERM#ANMAT  
D.N.I. 103.007  
APODERADA



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



Número de pacientes en riesgo	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33
Dacarbazina	338	306	276	245	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	246	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 3 muestra el efecto del tratamiento para todas las variables de estratificación pre-especificadas establecidas como factores pronóstico.

**Tabla 3. Sobrevida global en pacientes con melanoma con mutación positiva BRAF V600 no tratados previamente estratificados por LDH, estadio del tumor y estado 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 >ULN	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; 0,90

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

Revisión Octubre 2017: ORIGINAL

LUIS ALBERTO BRESTA  
 DIRECTOR TÉCNICO  
 (334) 422 789  
 DIRECTOR TÉCNICO

ANDRÉS MARGARIDE  
 IF-2018-03892520-AEN-DERM#ANMAT



La Tabla 4 muestra la tasa de respuesta global y la sobrevida libre de progresión en pacientes con melanoma con mutación positiva BRAF V600 no tratados previamente.

**Tabla 4. Tasa de respuesta global y sobrevida libre de progresión en pacientes con melanoma con mutación positiva BRAF V600 no tratados previamente**

	Vemurafenib	Dacarbazina	Valor de p <sup>(*)</sup>
Fecha de corte de datos: 30 de diciembre de 2010 <sup>(1)</sup>			
Tasa de respuesta global (IC de 95%)	48,4% (41,6%; 55,2%)	5,5% (2,8%; 9,3%)	< 0,0001
Sobrevida libre de progresión <i>Hazard ratio</i> (IC de 95%)	0,26 (0,20; 0,33)		< 0,0001
Número de eventos (%)	104 (38%)	182 (66%)	
Mediana de sobrevida libre de progresión (meses) (IC de 95%)	5,32 (4,86; 6,57)	1,61 (1,58; 1,74)	
Fecha de corte de datos: 1 de febrero de 2012 <sup>(2)</sup>			
Sobrevida libre de progresión <i>Hazard ratio</i> (IC de 95%)	0,38 (0,32; 0,46)		< 0,0001
Número de eventos (%)	277 (82%)	273 (81%)	
Mediana de sobrevida libre de progresión (meses) (IC de 95%)	6,87 (6,14; 6,97)	1,64 (1,58; 2,07)	

<sup>(\*)</sup> Prueba de *log-rank* no estratificada para sobrevida libre de progresión y prueba de *chi-cuadrado* para la Tasa de Respuesta Global.

<sup>(1)</sup> A 30 de diciembre de 2010, se evaluó la sobrevida libre de progresión en un total de 549 pacientes y en 439 la tasa de respuesta global.

<sup>(2)</sup> A 1 de febrero de 2012, se evaluó la actualización de los análisis de sobrevida libre de progresión *post-hoc* en 675 pacientes.

Un total de 57 pacientes de los 673 cuyos tumores fueron analizados retrospectivamente mediante secuenciación, mostraron tener melanoma con mutación positiva BRAF V600K en el ensayo NO25026. Aunque la casuística fue reducida, los análisis de eficacia de estos pacientes con tumores V600K positivo sugirieron un beneficio similar del tratamiento de vemurafenib en términos de sobrevida global, sobrevida libre de progresión y mejor respuesta global confirmada. No se dispone de datos en aquéllos con melanoma que alberguen mutaciones raras de V600 diferentes de V600E y V600K.

Revisión Octubre 2017: ORIGINAL

LOIS ALBERTO GRESTA  
FARMACÉUTICO  
D.N.I. 2.336.789  
DIRECTOR TÉCNICO

ANITA MARGARITE  
IF-2018-03892520-APN-DERM#ANMAT  
D.N.I. 18.139.587  
FARMACÉUTICA





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

Se realizó un ensayo fase II, de una sola rama, multicéntrico, multinacional con 132 pacientes que tenían melanoma metastásico con mutación BRAF V600E positiva de acuerdo con el Test de Cobas® 4800 para la mutación BRAF V600 y que habían recibido previamente al menos un tratamiento. La mediana de la edad fue de 52 años con un 19% de mayores de 65 años. La mayoría fue de sexo masculino (61%), de raza caucásica (99%), y con un estadio de la enfermedad M1c (61%). Un 49% había fracasado a  $\geq 2$  tratamientos previos. La duración media de seguimiento fue de 6,87 meses (rango, 0,6 a la 11,3).

Con una mediana de seguimiento de 12,9 meses (variando desde 0,6 hasta 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 del 53% (IC de 95%: 44%, 62%). El tiempo medio para la respuesta fue de 1,4 meses con el 75% de las respuestas que ocurrieron a 1,6 meses de tratamiento. La duración media de la respuesta por IRC fue de 6,5 meses (IC del 95%: 5,6, no alcanzado). Se observó enfermedad estable por RECIST 1.1 en el 30% de los pacientes. La mediana de la supervivencia global fue de 15,9 meses (IC de 95%: 11,2; 19,3). La mediana de la supervivencia global fue de 15,9 meses (IC de 95%: 11,2; 19,3). La tasa de supervivencia global a los 6 meses fue del 0,77 (IC de 95%: 0,69, 0,84) y a los 12 meses del 0,58 (IC de 95%: 0,48, 0,66). La mediana de la SLP fue de 6,1 meses (IC del 95%: 5,5, 6,9), y la tasa de SLP a los 6 meses fue del 52% (IC del 95%: 43%, 61%).

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

*Pacientes con metástasis cerebrales (MO25743)*

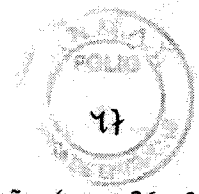
Se llevó a cabo un ensayo (N = 146) fase II, de vemurafenib, de una sola rama, multicéntrico, abierto, en 146 pacientes adultos con melanoma metastásico con mutación BRAF V600 histológicamente confirmada (según el Test de Cobas® 4800 para la mutación BRAF V600) y con metástasis cerebrales. El estudio incluyó dos cohortes con reclutamiento simultáneo:

- Pacientes no tratados previamente (cohorte 1: N = 90): Pacientes que no habían recibido tratamiento previo para las metástasis cerebrales; estaba permitido el tratamiento sistémico previo para el melanoma metastásico, excluyendo inhibidores BRAF y MEK.
- Pacientes tratados previamente (cohorte 2: N = 56): Pacientes que habían sido tratados con anterioridad por sus metástasis cerebrales y que habían progresado después del tratamiento. Para pacientes tratados con radioterapia estereotáctica (SRT) o cirugía, debió desarrollarse una nueva lesión cerebral evaluable utilizando los Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST) luego de esta terapia previa.

Revisión Octubre 2017: ORIGINAL

LUIS ALBERTO CRÉSTA  
FARMACÉUTICO  
DNI 27.123.789  
DIRECTOR MÉDICO

IF-2018-03892520-APN-DERM#ANMAT



Se incorporaron un total de 146 pacientes. La mediana de la edad fue de 54 años (rango 26 a 83 años) y fue similar en ambas cohortes. La mayoría de los pacientes fue de sexo masculino (61,6%) y distribuidos similarmente entre las dos cohortes. Un total de 135 (92,5%) fueron informados como de raza caucásica y no se registró la etnia de 11 pacientes (7,5%) debido a regulaciones locales. En ambas cohortes la mediana del número de lesiones cerebrales blanco al inicio fue de 2 (rango de 1 a 5).

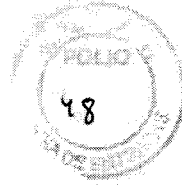
El objetivo primario del estudio fue evaluar la eficacia de vemurafenib utilizando la tasa de mejor respuesta global en el cerebro de los pacientes con melanoma metastásico con metástasis cerebrales no tratados previamente, según lo evaluado por un Comité de Revisión Independiente (CRI), utilizando los criterios RECIST versión 1.1.

Los objetivos secundarios incluyeron una evaluación de la eficacia de vemurafenib usando la tasa de mejor respuesta global en el cerebro de los pacientes tratados previamente, la duración de la respuesta, la sobrevida libre de progresión y la sobrevida global en pacientes con melanoma metastásico con metástasis cerebrales (*ver Tabla 5*).

Revisión Octubre 2017: ORIGINAL

LUIS ALBERTO FRESTA  
FARMACEUTICO  
D.N.I.: 10.300.789  
DIRECTOR TECNICO

8  
ANDREA R. MARICIC  
IF-2018-03892520-APN-DERM#ANMAT



**Tabla 5. Eficacia de vemurafenib en pacientes con metástasis cerebrales**

Objetivos	Cohorte 1 Pacientes no tratados previamente	Cohorte 2 Pacientes tratados previamente	Total
Tasa de mejor respuesta global <sup>(a)</sup> en el cerebro (n)	90	56	146
Respondedores (n [%]) (IC 95%) <sup>(b)</sup>	16 (17,8%) (10,5; 27,3)	10 (17,9%) (8,9; 30,4)	26 (17,8%) (12,0; 25,0)
Duración de la respuesta <sup>(c)</sup> en el cerebro (n)	16	10	26
Mediana (meses) (IC 95%) <sup>(d)</sup>	4,6 (2,9; 6,2)	6,6 (2,8; 10,7)	5,0 (3,7; 6,6)
MTRG extracraneal n (%) <sup>a</sup>	26 (32,9%)	9 (22,5%)	35 (29,4%)
Sobrevida libre de progresión global (n)	90	56	146
Mediana (meses) <sup>(e)</sup> (IC 95%) <sup>(d)</sup>	3,7 (3,6; 3,7)	3,7 (3,6; 5,5)	3,7 (3,6; 3,7)
Sobrevida libre de progresión solo cerebral (n)	90	56	146
Mediana (meses) <sup>(e)</sup> (IC 95%) <sup>(d)</sup>	3,7 (3,6; 4,0)	4,0 (3,6; 5,5)	3,7 (3,6; 4,2)
Sobrevida global (n)	90	56	146
Mediana (meses) (IC 95%) <sup>(d)</sup>	8,9 (6,1; 11,5)	9,6 (6,4; 13,9)	9,6 (6,9; 11,5)

<sup>(a)</sup> Tasa de mejor respuesta global según lo evaluado por un Comité de Evaluación Independiente, número de respondedores – N (%).

<sup>(b)</sup> Intervalo de confianza (IC) 95% de *Clopper-Pearson* de dos caras.

<sup>(c)</sup> Duración de la respuesta según la evaluación de un Comité de Evaluación Independiente.

<sup>(d)</sup> Estimado de *Kaplan-Meier*.

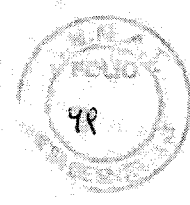
<sup>(e)</sup> Evaluado por el Investigador.

Revisión Octubre 2017: ORIGINAL

LUIS ALBERTO GONZALEZ  
FARMACÉUTICO  
Teléfono: 13.231.769  
BARRIOCENTRO, CO

ANDREA L. S. POJAR DE

IF-2018-03892520-APN-DERM#ANMAT



**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, véase *Posología y formas de administración*.

**Propiedades farmacocinéticas**

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

**Absorción**

Se desconoce la biodisponibilidad absoluta de los comprimidos recubiertos de vemurafenib 240 mg. Vemurafenib se absorbe con una mediana de  $T_{max}$  de aproximadamente 4 horas después de una dosis única de 960 mg (cuatro comprimidos recubiertos de 240 mg). Vemurafenib exhibe una alta variabilidad interpaciente. En el ensayo fase II, el  $ABC_{0-8h}$  y la  $C_{max}$  en el día 1 fueron  $22,1 \pm 12,7 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  y  $4,1 \pm 2,3 \mu\text{g}/\text{ml}$ . Después de la administración múltiple de dos dosis diarias de vemurafenib se produjo acumulación marcada. En el análisis no compartimental, después de dosis de 960 mg de vemurafenib dos veces por día, la relación día 15/día 1 fue de 15 a 17 veces el ABC, y de 13 a 14 veces la  $C_{max}$ , obteniendo un  $ABC_{0-8h}$  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. La relación entre las medias geométricas durante el estado de alimentación y ayuno para  $C_{max}$  y ABC fueron de 2,5 y 4,6 a 5,1 veces, respectivamente. La mediana de  $T_{max}$  incrementó de 4 a 7,5 horas cuando se administró una dosis única de vemurafenib con alimentos.

Revisión Octubre 2017: ORIGINAL

LUIS ROBERTO ORESTA  
FARMACÓLOGO  
DIRECCIÓN GENERAL DE REGISTRO Y CONTROL DE FARMACOS

10  
ANITA M. V. B. G. R. E. D. E.  
IF-2018-03892520-APN-DERM#ANMAT



Actualmente, se ignora el efecto que ejerce la alimentación en la exposición a vemurafenib en el estado estacionario. La administración constante de vemurafenib con el estómago vacío podría dar lugar a una exposición en el estado estacionario significativamente menor que cuando el fármaco se administra con o tras un corto tiempo después de la comida. Se espera que la ingesta 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 este estado. Los datos de seguridad y eficacia de los estudios pivotaes se recogieron de pacientes que tomaron vemurafenib con o sin alimentos.

La variabilidad en la exposición a vemurafenib 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 alcanzado en el día 15 en el 80% de los pacientes, la exposición media de vemurafenib en plasma es estable durante el intervalo de 24 horas, según indicó el resultado de la relación promedio de 1,13 entre las concentraciones plasmáticas antes y 2 a 4 horas después de la dosis de la mañana.

Después de 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 litros (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 masa en seres humanos con una dosis única de vemurafenib marcado con  $^{14}\text{C}$  administrado por vía oral. En promedio, el 95% de la dosis fue recuperada dentro de los 18 días. La mayoría (94%) en heces, con <1% recuperado en orina. La principal enzima responsable del metabolismo de vemurafenib *in vitro* es CYP3A4. También se identificaron metabolitos conjugados (glucuronización y glicosilación) en seres 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 su importancia en la excreción. La coadministración de rifampicina, un potente inductor de CYP3A4, disminuyó significativamente la exposición plasmática de vemurafenib (ABC) en aproximadamente un 40% luego de una única dosis de 960 mg de vemurafenib, sugiriendo que la vía de CYP3A4 podría ser importante en la eliminación de vemurafenib.

Revisión Octubre 2017: ORIGINAL

LUIS ANTONIO CRESTA  
FARMACÉUTICO  
E.M. 12.336.769  
DIRECTOR TÉCNICO

IF-2018-03892520-APN-DERM#ANMAT



**Eliminación**

El clearance aparente poblacional de vemurafenib en pacientes con melanoma metastásico se estimó en 29,3 litros/día (con un 31,9% de variabilidad entre pacientes). La vida media de eliminación poblacional estimada mediante un análisis farmacocinético poblacional para vemurafenib es de 56,9 horas (el rango del percentil 5° y 95° de la vida media estimada individual es 29,8 – 119,5 horas).

En el estudio de balance de masas en seres humanos con vemurafenib administrado por vía oral, en promedio se recuperó el 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 excreción biliar del compuesto original puede constituir una vía importante de eliminación. Sin embargo, debido a que no se conoce la biodisponibilidad absoluta, no hay certeza acerca de la importancia que puede tener la excreción renal y hepática en el clearance del compuesto original de vemurafenib. Vemurafenib es un sustrato e inhibidor *in vitro* de P-gp.

**Farmacocinética en poblaciones especiales**

**Pacientes pediátricos**

Datos farmacocinéticos limitados de seis pacientes adolescentes de 15 a 17 años con melanoma positivo con mutación BRAF V600 en estadio IIIC o IV sugieren que las características farmacocinéticas de vemurafenib en adolescentes son similares a las de adultos. Sin embargo, no se puede hacer ninguna conclusión debido a la cantidad limitada de datos (*véase Posología y formas de administración*). Para obtener información sobre el uso pediátrico, *véase Posología y formas de administración*.

**Pacientes de edad avanzada**

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

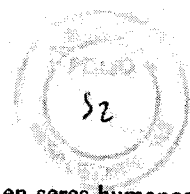
**Pacientes con insuficiencia renal**

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 sobre el clearance aparente de vemurafenib (clearance de creatinina >30 ml/min). La posible necesidad de ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal grave (clearance de creatinina <29 ml/min), no se puede determinar, ya que los datos clínicos y farmacocinéticos son insuficientes (*véanse Posología y formas de administración y Precauciones y advertencias*).

Revisión Octubre 2017: ORIGINAL

LUIS ALBERTO ORESTA  
FARMACÓLOGO  
C.I. 1.769  
DIRECTOR TÉCNICO

12  
ANDREA RIVARIDE  
CO-ORDINADORA TÉCNICA  
IF-2018-03892520-APN-DERM#ANMAT



**Pacientes con insuficiencia hepática**

Sobre la base de los datos preclínicos y de un estudio de balance de masa en seres 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, ALT y bilirrubina total de hasta tres veces el límite superior del rango normal no influyeron sobre el clearance aparente de vemurafenib. La posible necesidad de ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática grave no se puede determinar, ya que los datos clínicos y farmacocinéticos son insuficientes para definir el efecto de la insuficiencia hepática a nivel metabólico o excretor sobre la farmacocinética de vemurafenib (véanse Posología y formas de administración y Precauciones y advertencias).

**Pacientes según su sexo**

El análisis farmacocinético poblacional indicó que el clearance 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 de sexo o de tamaño corporal. Sin embargo, las diferencias en la exposición no son lo suficientemente significativas como para justificar un ajuste de dosis en función del tamaño corporal o sexo.

**Datos preclínicos sobre seguridad**

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

Los estudios de toxicidad con 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 ABC). En un ensayo en perros de 39 semanas, con dosis dos veces por día, 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 ABC). En un estudio de citotoxicidad *in vitro* en médula ósea, se registró una ligera citotoxicidad en algunas de las poblaciones celulares linfohematopoyéticas de ratas, perros y seres humanos, en concentraciones clínicamente relevantes.

En cultivos de fibroblastos murinos después de radiación UVA, vemurafenib ha demostrado ser fototóxico *in vitro*, pero no en un estudio *in vivo* en ratas con dosis de hasta 450 mg/kg/día (con niveles inferiores a las exposiciones clínicas previstas basado en la comparación del ABC).

No se han realizado investigaciones específicas con vemurafenib en animales para evaluar su efecto sobre la fertilidad. Sin embargo, en los ensayos de 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 basado en la comparación de ABC). No se ha observado teratogenicidad en estudios de desarrollo embriofetal en ratas y conejos con dosis de hasta 250 mg/kg/día y 450 mg/kg/día, respectivamente, dando lugar a niveles por debajo de la exposición clínica prevista (basado en la comparación de ABC).

Revisión Octubre 2017: ORIGINAL

QUIS ALBERTO ORESTA  
FARMACÉUTICO  
D.O. 11.03.2018  
E-ESTRATÉGICO

IF-2018-03892520-APN-DERM#ANMAT



Sin embargo, las exposiciones en los estudios de desarrollo embriofetal estuvieron por debajo de los niveles clínicos basado en la comparación de ABC, es por tanto difícil definir en qué medida estos resultados pueden ser extrapolados a seres humanos. Por consiguiente, no se puede excluir un efecto de vemurafenib en el feto. No se han realizado ensayos acerca del desarrollo pre y posnatal.

No se detectaron signos de genotoxicidad en los ensayos *in vitro* (mutación bacteriana [test de AMÉS], aberraciones cromosómicas en linfocitos humanos) ni en los test *in vivo* en micronúcleos de médula ósea de ratas realizados con vemurafenib.

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

#### **Posología y formas de administración**

El tratamiento con vemurafenib debe iniciarse y ser supervisado por un médico especializado en el uso de medicamentos anticancerígenos. Antes de comenzar la administración del medicamento, los pacientes deben tener un diagnóstico de mutación BRAF V600 positiva en el tumor, confirmado por un test validado (*véanse Precauciones y advertencias y Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacodinámicas*).

#### **Posología**

La dosis recomendada de vemurafenib es de 960 mg (4 comprimidos de 240 mg) dos veces por día (equivalente a una dosis diaria total de 1.920 mg). La primera dosis debe tomarse por la mañana y la segunda dosis por la noche, aproximadamente 12 horas más tarde. Vemurafenib puede tomarse con o sin alimentos, pero debe evitarse el consumo constante de las dos dosis diarias con el estómago vacío (*véase Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacocinéticas*).

#### **Duración del tratamiento**

El tratamiento con vemurafenib debe continuarse hasta progresión de la enfermedad o hasta que aparezca una toxicidad no aceptable (*véanse Tablas 6 y 7*).

#### **Dosis olvidadas**

Si se olvida tomar una dosis, puede tomarse 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**

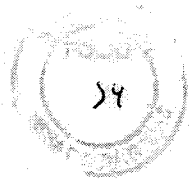
En caso de vómitos después de la administración de vemurafenib, el paciente no debe tomar una dosis adicional del medicamento, y el tratamiento se continuará como de costumbre.

Revisión Octubre 2017: ORIGINAL

LUIS ALBERTO CRESTA  
FARMACÉUTICO  
D.N.I. 3.753  
FARMACIA CLÍNICA

ANDREA RIVERA GARIBO  
D.N.I. 3.753  
FARMACIA CLÍNICA





*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 suspensión permanente del tratamiento (véanse Tablas 6 y 7). No se recomienda ajustar la posología con una dosis inferior a 480 mg dos veces por 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 (véanse Precauciones y advertencias y Reacciones adversas).

**Tabla 6. Esquema de modificación de dosis según el Grado de cualquier reacción adversa**

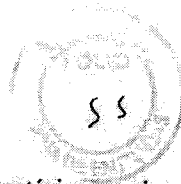
Grado (CTC-Reacción adversa) <sup>(a)</sup>	Modificación de la dosis recomendada
Grado 1 o Grado 2 (tolerable)	Mantener vemurafenib en una dosis de 960 mg dos veces por día.
<b>Grado 2 (intolerable) o Grado 3</b>	
1ª Aparición de cualquier reacción adversa de Grados 2 o 3	Interrumpir temporalmente el tratamiento hasta que la reacción revierta a los Grados 0 - 1. Reanudar la dosis con 720 mg dos veces por día (o 480 mg dos veces por día si la dosis ya ha sido disminuida).
2ª Aparición de cualquier reacción adversa de Grados 2 o 3 o que continúe después de interrumpir el tratamiento	Interrumpir temporalmente el tratamiento hasta que la reacción revierta a los Grados 0 - 1. Reanudar la dosis con 480 mg dos veces por día (o interrumpir en forma permanente si la dosis ya ha sido disminuida a 480 mg dos veces por día).
3ª Aparición de cualquier reacción adversa de Grados 2 o 3 o que continúe después de la 2ª reducción de dosis.	Interrumpir en forma permanente
<b>Grado 4</b>	
1ª Aparición de cualquier reacción adversa de Grado 4	Interrumpir en forma permanente o temporalmente el tratamiento con vemurafenib hasta que la reacción revierta a los Grados 0 - 1. Reanudar la dosis con 480 mg dos veces por día (o interrumpir en forma permanente si la dosis ya ha sido disminuida a 480 mg dos veces por día).
2ª Aparición de cualquier reacción adversa de Grado 4 o que continúe después de la 1ª reducción de dosis.	Interrumpir en forma permanente

<sup>(a)</sup>La intensidad de las reacciones adversas clínicas se clasifican según los *Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 (CTC-AE)*.

Revisión Octubre 2017: ORIGINAL

LUIS FERRER GONZALEZ  
D. NÚM. 15389/09  
DIRECTOR TÉCNICO

15  
ANDRÉS...  
IF-2018-03892520-APN-DERM#ANMAT



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 (*véase Precauciones y advertencias*).

**Tabla 7. Esquema de modificación de dosis sobre la base de 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 en forma permanente
1ª aparición de QTc > 500 ms durante el tratamiento y cambio de ≤ 60 ms de los valores de pretratamiento	Interrumpir temporalmente el tratamiento hasta que QTc disminuya por debajo de 500 ms ( <i>véase Precauciones y advertencias, Medidas de monitorización</i> ). Reducir la dosis a 720 mg dos veces por día (o 480 mg dos veces por 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 pretratamiento	Interrumpir temporalmente el tratamiento hasta que QTc disminuya por debajo de 500 ms ( <i>véase Precauciones y advertencias, Medidas de monitorización</i> ). Reanudar la dosis con 480 mg dos veces por día (o interrumpir en forma permanente si la dosis ya ha sido disminuida a 480 mg dos veces por día).
3ª aparición de QTc > 500 ms durante el tratamiento y cambio de ≤ 60 ms de los valores de pretratamiento	Interrumpir en forma permanente.

***Poblaciones especiales***

***Pacientes pediátricos***

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de vemurafenib en pacientes menores de 18 años. No se dispone de datos. Vemurafenib no está aprobado para su uso en pacientes menores de 18 años (*véase Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacocinéticas, Farmacocinética en poblaciones especiales*).

***Pacientes de edad avanzada***

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

Revisión Octubre 2017: ORIGINAL

LUIS ALBERTO TESTA  
FARMACÉUTICO  
SALUD PÚBLICA  
DIRECTOR TÉCNICO

ANDRÉS SÁNCHEZ ZARIDE  
IF-2018-03892520-APN-DERM#ANMAT

*Jesús* 16





### **Reacciones de hipersensibilidad**

Se han notificado reacciones graves de hipersensibilidad asociadas con vemurafenib, incluyendo anafilaxia (*véanse Contraindicaciones y Reacciones adversas*). Estas manifestaciones 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 informado casos de reacciones dermatológicas graves, incluyendo casos raros del Síndrome Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. En la experiencia poscomercialización se comunicaron casos de erupción cutánea con eosinofilia y síntomas sistémicos (Síndrome DRESS) con el uso de Zelboraf (*véase Reacciones adversas*). En los pacientes que experimenten reacciones dermatológicas graves, el tratamiento con vemurafenib se debe interrumpir en forma permanente.

### **Potenciación de la toxicidad por radioterapia**

En pacientes tratados con radioterapia, ya sea antes, durante o después del tratamiento con vemurafenib, se informaron casos de hipersensibilidad y sensibilización a la radiación. En la mayoría de los casos, se observó compromiso cutáneo, pero en algunos también resultaron afectados los órganos viscerales con desenlaces mortales (*véanse Interacciones y Reacciones adversas*). Vemurafenib deberá usarse con precaución cuando se administre en forma simultánea o secuencial con radioterapia.

### **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 (*véase Reacciones adversas*) que 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 después de 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 aquellos con insuficiencia hepática de moderada a grave, una monitorización posterior en forma mensual durante los 3 primeros meses del tratamiento, y luego con una frecuencia de 3 meses o más según se requiera clínicamente.

Revisión Octubre 2017: ORIGINAL

LUIS ALBERTO CASTA  
FARMACEUTICO  
CUI: 13.216  
DIRECTOR MEDICO

ANDRÉS LUIS CASTA DE  
IF-2018-03892520-APN-DERM#ANMAT

ANEXO 18.103.017  
APROBACION

18



No se aconseja iniciar el tratamiento con vemurafenib en pacientes con QTc >500 milisegundos (ms). Si durante su transcurso el intervalo QTc es superior a 500 ms, se debe interrumpir temporalmente la administración de vemurafenib, corregir las alteraciones electrolíticas (incluyendo magnesio) y controlar los factores de riesgo cardíaco que aumentan el intervalo QT (por ejemplo, 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 como está descrito en la Tabla 7. Se recomienda interrumpir permanentemente el tratamiento con vemurafenib si el incremento del intervalo QTc alcanza valores >500 ms y a la vez se modifica >60 ms respecto de 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 manifestaciones de esta índole (*véase Reacciones adversas*).

**Carcinoma cutáneo de células escamosas (CCEc)**

Se han informado casos de carcinoma cutáneo de células escamosas (incluyendo los subtipos de queratoacantoma o queratoacantoma mixto) en pacientes tratados con vemurafenib (*véase Reacciones adversas*). Se recomienda que todos los pacientes se sometan a una evaluación dermatológica antes de iniciar el tratamiento y que sean controlados durante el mismo a intervalos regulares. Se debe extirpar cualquier lesión cutánea sospechosa, enviar para su evaluación dermatopatológica y tratar de acuerdo con el protocolo estándar local. El médico deberá examinar al paciente mensualmente y hasta seis meses después del tratamiento, para el control del carcinoma cutáneo de células escamosas. En los pacientes que desarrollen CCEc 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 recibir 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 notificaron casos de carcinoma de células escamosas no cutáneo en los ensayos clínicos en pacientes tratados con 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, se les debe realizar un Escáner de tórax (Tomografía Axial Computarizada o TAC) antes y cada 6 meses durante el tratamiento.

Se recomienda efectuar un examen anal y un examen pélvico (para mujeres) antes y después del tratamiento o cuando esté clínicamente indicado.

Revisión Octubre 2017: ORIGINAL

LUIS ALBERTO ORESTA  
FARMACÉUTICO  
D.N. 13.367.50  
DIRECTOR TÉCNICO

*Jeep* 19

ANETTE N. FIGUEROA DE  
FARMACÉUTICA  
IF-2018-03892520-APN-DERM#ANMAT



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

#### ***Nuevo melanoma maligno primario***

En los ensayos clínicos se han informado nuevos casos de melanomas malignos primarios que fueron extirpados mediante cirugía, y los pacientes continuaron el tratamiento sin ajustes de dosis. De acuerdo con lo indicado anteriormente para el carcinoma de células escamosas, se deberán controlar las lesiones cutáneas.

#### ***Otras neoplasias malignas***

Basado en su mecanismo de acción, Zelboraf puede causar la progresión de cánceres asociados con mutaciones del gen RAS (*véase Reacciones adversas*). Antes de administrar vemurafenib en pacientes con cáncer previo o recurrente asociado con dichas mutaciones, se debe valorar cuidadosamente los riesgos y beneficios 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 comunicaron casos de lesiones hepáticas con vemurafenib, incluidas algunas graves (*véase Reacciones adversas*). Pueden aparecer alteraciones en los parámetros hepáticos de laboratorio con vemurafenib (*véase Reacciones adversas*). Se deben examinar las enzimas hepáticas (transaminasas y fosfatasa alcalina) y la bilirrubina antes de comenzar el tratamiento y monitorear mensualmente durante el mismo, o según sea requerido clínicamente. Las anomalías en las pruebas de laboratorio pueden controlarse mediante la reducción de la dosis, y si es necesario, la interrupción temporal o permanente del tratamiento (*véanse Posología y formas de administración y Reacciones adversas*).

#### ***Toxicidad renal***

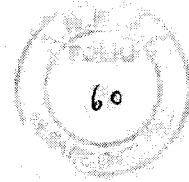
Se ha notificado toxicidad renal con vemurafenib que va desde elevaciones de creatinina sérica a nefritis intersticial aguda y necrosis tubular aguda. Se debe medir la creatinina sérica antes de iniciar el tratamiento y monitorizar durante el tratamiento cuando esté clínicamente indicado (*véanse Posología y formas de administración y Reacciones adversas*).

Revisión Octubre 2017: ORIGINAL

LUIS ALBERTO BIRESTA  
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA SALVENDY DE  
ABONADO

IF-2018-03892520-APN-DERM#ANMAT



### ***Insuficiencia hepática***

No es necesario el ajuste de la dosis inicial para los pacientes con insuficiencia hepática. Aquellos con insuficiencia hepática leve debido a metástasis hepáticas 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 esta patología podrían tener un aumento en su exposición (*véase Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacocinéticas*). En consecuencia, podría estar justificado realizar un control exhaustivo, especialmente después de las primeras semanas del tratamiento, ya que puede ocurrir una acumulación después de un período prolongado (varias semanas). Además, se recomienda efectuar un 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. Se dispone de escasa información en aquellos con insuficiencia renal grave (*véase Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacocinéticas*). 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 (*véase Reacciones adversas*). Se debe informar a todos los pacientes 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  $\geq 30$ ) cuando se encuentren al aire libre con el fin de prevenir las quemaduras solares. En el caso de fotosensibilidad de Grado 2 (intolerable) o superior, se aconseja modificar la dosis (*véase Posología y formas de administración*).

### ***Contractura de Dupuytren y fibromatosis fascial plantar***

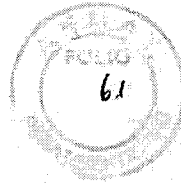
Se han reportado contractura de Dupuytren y fibromatosis fascial plantar con vemurafenib. La mayoría de los casos fueron de leves a moderados, pero también se han reportado casos severos e invalidantes de contractura de Dupuytren (*véase Reacciones adversas*).

Los eventos deben ser manejados con reducción de la dosis o con interrupción o discontinuación del tratamiento (*véase Posología y formas de administración*).

Revisión Octubre 2017: ORIGINAL

DR. ALBERTO CRESTA  
FARMACÉUTICO  
CALLE 12 # 6789  
BOGOTÁ, COLOMBIA

ANDREA RAMÍREZ GARCÍA  
IF-2018-03892520-APN-DERM#ANMAT  
D. 11. 11. 2017



### ***Efectos de vemurafenib sobre otros medicamentos***

Vemurafenib es un inhibidor moderado del CYP1A2 y un inductor del CYP3A4. Vemurafenib puede aumentar los niveles plasmáticos de medicamentos que se metabolizan predominantemente por CYP1A2 y disminuir los de aquellos metabolizados en especial por CYP3A4, incluyendo los anticonceptivos orales. Antes del tratamiento concomitante con vemurafenib se deberá considerar realizar ajustes de dosis en aquellos fármacos que se metabolicen predominantemente vía CYP1A2 o CYP3A4 sobre la base de sus ventanas terapéuticas (*véanse Interacciones, y Precauciones y advertencias, Fertilidad, embarazo y lactancia*).

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

Vemurafenib es un inhibidor de los transportadores de eflujo P-glicoproteína (P-gp). Vemurafenib puede incrementar la exposición plasmática de los medicamentos que son sustratos de P-gp. Se deberá tener precaución y considerar la reducción de dosis y/o monitoreo adicional de la concentración del fármaco de los productos medicinales sustratos de P-gp con estrecho margen terapéutico (por ejemplo, digoxina, dabigatrán etexilato, aliskireno) si éstos se utilizan concomitantemente con vemurafenib (*véase Interacciones*).

### ***Efectos de otros medicamentos sobre vemurafenib***

La farmacocinética de vemurafenib puede verse afectada por aquellos medicamentos que inhiben o inducen P-gp (por ejemplo, verapamilo, claritromicina, ciclosporina, ritonavir, quinidina, dronedarona, amiodarona, itraconazol, ranolazina) (*véase Interacciones*).

La coadministración de inductores potentes de la P-gp, glucuronidación, CYP3A4 (por ejemplo, rifampicina, rifabutin, carbamazepina, fenitoína o la hierba de San Juan [hipericina]), se debe evitar siempre que sea posible (*véase Interacciones*). Con el fin de mantener la eficacia de vemurafenib se deberán considerar tratamientos alternativos con menor potencial inductor.

### ***Alteraciones de laboratorio***

Se informaron alteraciones de laboratorio, la mayoría de los casos de elevación de la creatinina de leve ( $>1-1,5$  x LSN) a moderada ( $>1,5$  a  $3$  x LSN), los cuales parecen ser de naturaleza reversible (*véase Reacciones adversas*).

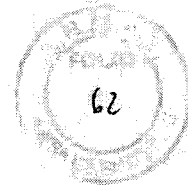
Se debe examinar la creatinina sérica antes de comenzar el tratamiento y monitorear en forma periódica durante el tratamiento si es requerido clínicamente (*véase Posología y formas de administración*).

Revisión Octubre 2017: ORIGINAL

LUIO ALBERTO CRESTA  
FARMACÉUTICO  
C.I.: 136.733  
DIRECTOR TÉCNICO

IF-2018-03892520-APN-DERM#ANMAT





### **Administración concomitante de ipilimumab**

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

### **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 deberán ser conscientes de posibles problemas oculares o sensación de fatiga que podrían ser motivos para no conducir.

### **Fertilidad, embarazo y lactancia**

#### **Mujeres en edad fértil/Anticoncepción en mujeres**

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y durante un periodo de por lo menos 6 meses después del mismo.

Vemurafenib puede disminuir la eficacia de anticonceptivos hormonales (véase *Interacciones*).

#### **Embarazo**

No existen datos sobre el tratamiento con vemurafenib en mujeres embarazadas.

Sobre la base de su mecanismo de acción, vemurafenib podría causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. No se ha demostrado evidencia de teratogenicidad de vemurafenib en embriones/fetos de ratas o conejos (véase *Características farmacológicas – Propiedades, Datos preclínicos sobre seguridad*). No hay estudios en mujeres embarazadas, sin embargo, en estudios en animales, se observó que vemurafenib atraviesa la placenta. 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 descartar la existencia de riesgo para los recién nacidos y los lactantes. Se debe decidir si es necesario interrumpir el amamantamiento o la administración de vemurafenib después de considerar el beneficio de la lactancia para el niño y las ventajas del tratamiento para la madre.

Revisión Octubre 2017: ORIGINAL

LUIS ALBERTO CRESTA  
FARMACÉUTICO  
D.N.I. 13.148.769  
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA ELIZABETH DE  
IF-2018-03892520-APN-DERM#ANMAT  
D.N.I. 13.148.769



### Fertilidad

No se han realizado ensayos específicos en animales para evaluar el efecto de vemurafenib sobre la fertilidad. Sin embargo, en un estudio de dosis repetidas en ratas y perros, no se observaron hallazgos histopatológicos en los órganos reproductores (*véase Características farmacológicas – Propiedades, Datos preclínicos sobre seguridad*).

### Interacciones

#### Efectos de vemurafenib en los sustratos CYP

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

En otro estudio clínico, vemurafenib aumento el  $ABC_{final}$  and  $ABC_{inf}$  de una única dosis de 2 mg de tizanidina (sustrato de CYP1A2) en aproximadamente 4,2 y 4,7 veces, respectivamente. En un estudio clínico cuando se administró en forma conjunta una dosis única de cafeína después de la administración de dosis repetidas de vemurafenib durante 15 días se observó inhibición del CYP1A2, reflejando un incremento medio de 2,6 veces (el máximo fue de hasta 10 veces) los niveles plasmáticos de cafeína. Vemurafenib puede incrementar los niveles plasmáticos de sustancias que se metabolizan predominantemente por CYP1A2 (ej. agomelatina, alosetrón, duloxetina, melatonina, ramelteón, tacrina, tizanidina, teofilina) y se pueden considerar ajustes de dosis si está clínicamente indicado.

Cuando se administró conjuntamente una dosis única de midazolam luego de la administración repetida de vemurafenib durante 15 días se observó una inducción del CYP3A4 en un estudio clínico, resultando en una disminución media del 39% (con un máximo de hasta un 80%) de los niveles plasmáticos de midazolam. Vemurafenib puede disminuir los niveles plasmáticos de sustancias que se metabolizan predominantemente por CYP3A4. Basándose en esto, la eficacia de los anticonceptivos orales, que se metabolizan vía CYP3A4 y que se utilicen en forma concomitante con vemurafenib, podría verse disminuida. Se puede considerar un ajuste de dosis para los sustratos de CYP3A4 con estrecha ventana terapéutica, si está clínicamente indicado (*véanse Precauciones y advertencias*).

El ABC de dextrometorfano (sustrato de CYP2D6) y su metabolito dextrorfano aumentó en aproximadamente un 47%, lo que indica un efecto sobre la cinética de dextrometorfano que puede no estar mediada por la inhibición de CYP2D6.

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

Revisión Octubre 2017: ORIGINAL

LUIS ALBERTO ARESTA  
FARMACÉUTICO  
D.N.I.: 15.116.779  
DIRECTOR TÉCNICO

IF-2018-03892520-APN-DERM#ANMAT



Algunos pacientes mostraron un aumento en los niveles de warfarina (una media de un 18%) cuando se administró en forma conjunta una dosis única de warfarina después de la administración repetida de vemurafenib durante 15 días (véase *Precauciones y advertencias*). Debe tenerse precaución cuando se administra en forma simultánea vemurafenib y warfarina (CYP2C9) en pacientes con melanoma.

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

Debido a la larga vida media 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. Después de la finalización del tratamiento con vemurafenib, puede ser necesario un período de lavado de 8 días para evitar interacciones con la terapia posterior.

#### *Radioterapia*

Se ha notificado una potenciación de la toxicidad del tratamiento con radiación en pacientes que recibieron vemurafenib (véanse *Precauciones y advertencias* y *Reacciones adversas*). En la mayoría de los casos, los pacientes recibieron regímenes de radioterapia mayor o igual a 2 Gy/día (esquemas hipofraccionados).

#### *Efectos de vemurafenib en los sistemas transportadores de sustancias*

Estudios *in vitro* han demostrado que vemurafenib es tanto un sustrato como un inhibidor de los transportadores de salida de P-glicoproteína (P-gp) y proteína de resistencia al cáncer de mama (PRCM).

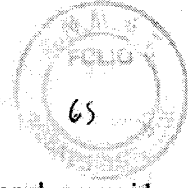
El estudio GO28394 de interacción clínica medicamentosa con un fármaco sustrato de la P-gp (digoxina) demostró que múltiples dosis orales de vemurafenib (960 mg dos veces por día) aumentó la exposición de una única dosis oral de digoxina, con un incremento de aproximadamente 1,8 y 1,5 veces en el  $ABC_{final}$  y la  $C_{max}$  de digoxina, respectivamente.

Se debe tener precaución cuando se dosifica vemurafenib simultáneamente con sustratos de P-gp (por ejemplo, aliskireno, ambrisentán, colchicina, dabigatrán etexilato, digoxina, everolimus, fexofenadina, lapatinib, maraviroc, nilotinib, posaconazol, ranolazina, sirolimus, sitagliptina, talinolol y topotecán) y si está indicado clínicamente, puede ser considerada la reducción de la dosis del fármaco sustrato de la P-gp concomitante. Se deberá considerar el monitoreo adicional de la concentración del fármaco de los productos medicinales sustratos de P-gp con estrecho margen terapéutico (por ejemplo, digoxina, dabigatrán etexilato, aliskireno) (véase *Precauciones y advertencias*).

Revisión Octubre 2017: ORIGINAL

LUIS ALBERTO CRESTA  
FARMACÉUTICO  
CALLE 136.769  
DIRECCIÓN TÉCNICA

IF-2018-03892520-APN-DERM#ANMAT



Los efectos de vemurafenib en medicamentos que son sustratos de PRCM son desconocidos.

No se puede descartar que vemurafenib pueda aumentar los niveles plasmáticos de medicamentos transportados por PRCM (por ejemplo, metotrexato, mitoxantrona, rosuvastatina).

Muchos fármacos anticancerosos son sustratos de PRCM y, por lo tanto, hay un riesgo teórico para una interacción con vemurafenib.

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

Estudios *in vitro* también demostraron que vemurafenib es un inhibidor de la bomba exportadora de sal biliar (*Bile Salt Eluting Protein* [BSEP]). La relevancia *in vivo* de este hallazgo es desconocida.

#### *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. No existen datos clínicos disponibles que muestren la actividad de inhibición fuerte del CYP3A4 y/o la actividad de las proteínas transportadoras sobre los niveles de vemurafenib. Este se debe utilizar con precaución en combinación con inhibidores potentes del CYP3A4, de la glucuronidación, y/o de las proteínas transportadoras (por ejemplo, ritonavir, saquinavir, telitromicina, ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, nefazodona, atazanavir, claritromicina, indinavir, nelfinavir).

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, de forma aproximada, en un 40%, lo que da como resultado una proporción de media geométrica del  $ABC_{ult}$  (con/sin rifampicina) de 0,61 (IC 90%: 0,48-0,78) (véase *Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacocinéticas*).

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

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

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

Revisión Octubre 2017: ORIGINAL

LUIS ALBERTO ORESTA  
FARMACÉUTICO  
EX. 100 106,750  
TIRRETECH ECONCO

IF-2018-03892520-APN-DERM#ANMAT



**Reacciones adversas**

**Resumen del perfil de seguridad**

Las reacciones adversas más comunes ( $\geq 30\%$ ) de cualquier Grado registradas con vemurafenib incluyen artralgia, fatiga, *rash*, reacciones de fotosensibilidad, náuseas, alopecia, diarrea, cefalea, vómitos, papiloma cutáneo, hiperqueratosis y prurito. Las reacciones adversas más comunes ( $\geq 5\%$ ) de grado 3 fueron queratoacantoma, *rash*, artralgia, aumento de la gamma glutamil transferasa (GGT) y CCEc que en la mayoría de los casos fue tratado mediante extirpación local. La incidencia de reacciones adversas de Grado 4 fue  $<4\%$ .

La incidencia de reacciones adversas que resultaron en la interrupción permanente de la medicación en el estudio NO25026 fue del 7%. En NP22657, la incidencia de reacciones adversas que resultaron en la suspensión permanente de la medicación del estudio fue del 3%.

*Potenciación de toxicidad por radioterapia:* En los reportes poscomercialización se observaron casos de hipersensibilidad y sensibilización a la radiación. Sin embargo, la frecuencia de esta reacción adversa es desconocida, dado que la información relativa a la radioterapia, incluidos los datos sobre la dosis de la radiación, no se registra en forma rutinaria en los informes espontáneos de seguridad.

Las reacciones adversas que fueron informadas 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  $< 1/1.000$  y muy raras  $< 1/10.000$ .

Para el programa de desarrollo clínico de vemurafenib en su conjunto, un total estimado de 6.300 pacientes han recibido vemurafenib. En esta sección, las reacciones adversas a los medicamentos se basan en los resultados obtenidos en 468 pacientes adultos de un estudio abierto, aleatorizado, fase III, con melanoma estadio IV o no reseccable con mutación BRAF V600 positiva y también de un estudio fase II, de una sola rama en pacientes con melanoma estadio IV con mutación BRAF V600 positiva, que habían fracasado previamente, por lo menos a un tratamiento sistémico anterior (véase Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacodinámicas). Además, se notifican las reacciones adversas a los medicamentos procedentes de los informes de seguridad de todos los ensayos clínicos y de los reportes poscomercialización. Todos los términos incluidos están basados en los porcentajes más altos observados entre los ensayos clínicos fases II y III. Dentro de cada categoría por órganos y sistemas, la agrupación de las reacciones adversas a los medicamentos se presenta en orden decreciente de gravedad y para la evaluación de la toxicidad se tuvo en cuenta la escala NCI-CTCAE v 4.0 (Criterios Comunes de Toxicidad).

Revisión Octubre 2017: ORIGINAL

LUIS ALVARO GONZALEZ  
FARMACÓLOGO  
C.I. 14.010.015.799  
DIRECTOR TÉCNICO

*Jesús* 27

ANC 10-11-2017  
IF-2018-03892520-APN-DERM#ANMAT  
2018/10/27 10:05:07  
ANMAT



**Tabla 8. Reacciones adversas a los medicamentos notificadas en pacientes tratados con vemurafenib en los ensayos fases II o III, y eventos procedentes de los informes de seguridad de todos los ensayos clínicos<sup>(1)</sup> y de los reportes poscomercialización<sup>(2)</sup>**

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raros
Infecciones e infestaciones		Foliculitis		
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)	Carcinoma de células escamosas de la piel <sup>(6)</sup> , queratosis seborreica, papiloma cutáneo, queratoacantoma	Carcinoma de células basales, nuevo melanoma primario <sup>(3)</sup>	Carcinoma de células escamosas no cutáneo <sup>(1)(3)</sup>	Leucemia mielomonocítica crónica <sup>(2)(4)</sup> , adenocarcinoma pancreático <sup>(5)</sup>
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Neutropenia	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución del apetito			
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea, disgeusia	Parálisis del séptimo nervio, mareo	Neuropatía periférica	
Trastornos oculares		Uveítis	Oclusión venosa retiniana	
Trastornos vasculares			Vasculitis	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos			
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, vómitos, náuseas, estreñimiento		Pancreatitis <sup>(2)</sup>	
Trastornos hepatobiliares			Lesiones hepáticas <sup>(1)(2)(6)</sup>	

Revisión Octubre 2017: ORIGINAL

LUIS ALBERTO GONZALEZ  
 FARMACÉUTICO  
 CARRERA 13 SUR 130  
 DIRECTOR TÉCNICO

IF-2018-03892520-APN-DERM#ANMAT



**Tabla 8.** Reacciones adversas a los medicamentos notificadas en pacientes tratados con vemurafenib en los ensayos fases II o III, y eventos procedentes de los informes de seguridad de todos los ensayos clínicos<sup>(1)</sup> y de los reportes poscomercialización<sup>(2)</sup>. (Continuación).

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raros
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Reacciones de fotosensibilidad, queratosis actínica, <i>rash</i> , <i>rash</i> maculopapular, <i>rash</i> papular, prurito, hiperqueratosis, eritema, alopecia, sequedad cutánea, quemadura solar	Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, paniculitis (incluyendo eritema nudoso), queratosis pilaris	Necrólisis epidérmica tóxica <sup>(e)</sup> , síndrome de Stevens-Johnson <sup>(f)</sup>	Reacción al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos <sup>(1)(2)</sup>
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia, mialgia, dolor en las extremidades, dolor musculoesquelético, dolor de espalda	Artritis, contractura de Dupuytren <sup>(1)(2)</sup>	Fibromatosis fascial plantar <sup>(1)(2)</sup>	
Trastornos renales y urinarios				Nefritis intersticial aguda <sup>(1)(2)(h)</sup> , necrosis tubular aguda <sup>(1)(2)(h)</sup>
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga, fiebre, edema periférico, astenia			

Revisión Octubre 2017: ORIGINAL

LUIS ALBERTO CRESTA  
FARMACÉUTICO  
DIRECCIÓN 336.759  
DIRECTOR TÉCNICO

IF-2018-03892520-APN-DERM#ANMAT

01/10/2018 10:21:00  
www.anmat.gov.ar



**Tabla 8. Reacciones adversas a los medicamentos notificadas en pacientes tratados con vemurafenib en los ensayos fases II o III, y eventos procedentes de los informes de seguridad de todos los ensayos clínicos<sup>(1)</sup> y de los reportes poscomercialización<sup>(2)</sup>. (Continuación)**

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raros
Exploraciones complementarias	Aumento de la GGT <sup>(c)</sup>	Aumento de la ALT <sup>(c)</sup> , aumento de la fosfatasa alcalina <sup>(c)</sup> , aumento de la bilirrubina <sup>(c)</sup> , disminución de peso, prolongación del intervalo QT, aumento de la creatinina en sangre <sup>(1)(2)(h)</sup>	Aumento de AST <sup>(c)</sup>	

(1) Eventos procedentes de los informes de seguridad de todos los ensayos clínicos.  
 (2) Acontecimientos procedentes de los reportes poscomercialización.  
 (3) Existe una posibilidad razonable de que se produzca una relación causal entre la toma de este medicamento y la reacción adversa.  
 (4) Progresión de leucemia mielomonocítica crónica preexistente con mutación del gen RAS.  
 (5) Progresión de adenocarcinoma pancreático preexistente con mutación k-ras.

**Descripción de las reacciones adversas seleccionadas de los ensayos clínicos y la experiencia poscomercialización**

***Aumento de las enzimas hepáticas<sup>(c)</sup>***

Los datos proporcionados por el ensayo clínico de fase III se expresan a continuación como la proporción de pacientes que han experimentado una modificación del valor basal al 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.

Revisión Octubre 2017: ORIGINAL

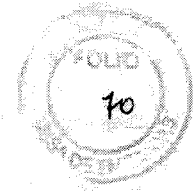
LUIS ALBERTO MESTRE  
 FARMACÉUTICO  
 D.N.I.: 13330303  
 REGISTRO PROFESIONAL 13330303

ANDREA MONTANO DE  
 D.N.I.: 13330303  
 APODERADA

IF-2018-03892520-APN-DERM#ANMAT

30





### *Lesiones hepáticas<sup>(8)</sup>*

Sobre la base del 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:

- $\geq 5$  x ULN ALT.
- $\geq 2$  x ULN ALP (sin otra causa para la elevación de la ALP).
- $\geq 3$  x ULN ALT con elevación simultánea de la concentración de bilirrubina 2 x ULN.

Se reportaron alteraciones del laboratorio de creatinina en la experiencia poscomercialización (véase Precauciones y advertencias).

### *Carcinoma cutáneo de células escamosas<sup>(9)</sup> (CCEc)*

Se han notificado casos de CCEc en pacientes con melanoma no resecable o metastásico tratados con vemurafenib. En éstos, la incidencia en todos los estudios de CCEc fue de aproximadamente el 20%. La mayoría de las lesiones extirpadas, analizadas por un laboratorio central independiente para su evaluación dermatopatológica, fueron clasificadas como un subtipo de carcinoma de células escamosas-queratoacantoma o caracterizadas como queratoacantoma mixto (52%). Muchas de las lesiones cutáneas clasificadas como "otras" (43%) fueron benignas (por ejemplo, verruga vulgar, queratosis actínica, queratosis benigna, quistes/quistes benignos). El CCEc se manifestó normalmente al comienzo del tratamiento. Entre los pacientes que desarrollaron CCEc, el tiempo medio de inicio varió de 7,1 a 8,1 semanas. Aproximadamente un 33% de los pacientes que sufrieron CCEc, tuvieron  $>1$  manifestación con un tiempo mediano entre las presentaciones de 6 semanas. Estos casos fueron normalmente tratados mediante una simple extirpación quirúrgica y los pacientes generalmente continuaron con el tratamiento sin modificar la dosis (véanse Posología y formas de administración y Precauciones y advertencias).

### *Carcinoma de células escamosas no cutáneo (CCEnc)*

Se han comunicado casos de CCEnc que afectaron a pacientes tratados con vemurafenib mientras estaban participando en ensayos clínicos. La supervisión del CCEnc debe realizarse de acuerdo con lo indicado en *Precauciones y advertencias*.

### *Nuevo melanoma primario*

En los ensayos clínicos se han informado casos de nuevos melanomas primarios, que fueron extirpados mediante cirugía, y los pacientes continuaron el tratamiento sin ajustes de dosis. La monitorización de las lesiones cutáneas debe realizarse como se indica en *Precauciones y advertencias*.

Revisión Octubre 2017: ORIGINAL

LUIS ALBERTO ORESTA  
COORDINADOR  
P. 03892520  
FOLIO 70

ANDRÉS ANIBARRIDE  
COORDINADOR  
IF-2018-03892520-APN-DERM#ANMAT



#### *Potenciación de toxicidad por radioterapia*

Los casos reportados incluyen: fenómeno evocatorio (*recall*), lesiones cutáneas, neumonitis, esofagitis, proctitis, hepatitis, cistitis y necrosis por radiación.

#### *Reacciones de hipersensibilidad<sup>(e)</sup>*

Se han notificado reacciones graves de hipersensibilidad asociadas con vemurafenib que incluyen anafilaxia. Estas manifestaciones pueden incluir 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 (*véase Precauciones y advertencias*).

En un estudio clínico se registró un caso de reacción de hipersensibilidad con *rash*, fiebre, escalofríos e hipotensión, 8 días después del comienzo del tratamiento con 960 mg de vemurafenib dos veces por día. Síntomas similares fueron observados cuando la terapia se reinició con una dosis única de 240 mg. El paciente discontinuó permanentemente vemurafenib y se recuperó sin secuelas.

#### *Reacciones dermatológicas<sup>(f)</sup>*

En el ensayo clínico pivotal se han comunicado 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 en forma permanente.

#### *Prolongación del intervalo QT*

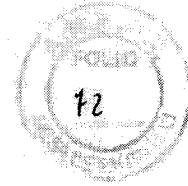
El análisis centralizado de datos de electrocardiogramas de un subestudio QT de un estudio abierto, no controlado, *fase II* con 132 pacientes con una dosis de 960 mg dos veces por día de vemurafenib (NP22657) mostró una prolongación en el intervalo QTc dependiente de la exposición. El efecto en el intervalo QTc medio permaneció estable entre 12 y 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) desde la primera dosis del tratamiento y solamente un paciente (0,8%) experimentó un cambio en el QTc con respecto al valor basal de >60 ms (*véase Precauciones y advertencias*).

El modelado y la simulación de la prolongación del intervalo QT dieron como resultado las siguientes estimaciones: para la dosis de dos veces al día de 960 mg, se predijo que el porcentaje de pacientes con prolongación del QTcP superior a 60 ms sería del 0,05%. Este porcentaje se prevé que aumente a 0,2%, para los pacientes obesos con un IMC de 45 kg/m<sup>2</sup>. Se pronosticó que el porcentaje de pacientes con cambio desde la línea de base en el QTcP mayor de 60 ms fuera 0,043% para los hombres y 0,046% para las mujeres. Se predijo que el porcentaje de pacientes con valores de QTcP por encima de 500 ms sería de 0,05% para los hombres y 1,1% para las mujeres.

Revisión Octubre 2017: ORIGINAL

LUIS ALBERTO ORESTA  
FARMACÉUTICO  
DIRECCIÓN 13709  
DIRECCIÓN CLÍNICO

IF-2018-03892520-APN-DERM#ANMAT



### Lesión renal aguda

Se han reportado con Zelboraf un amplio espectro de casos renales que van desde las elevaciones leves o moderadas de la creatinina a nefritis intersticial aguda y necrosis tubular aguda. Algunos de estos casos se observaron en el contexto de eventos por deshidratación, y en su mayoría, las elevaciones de creatinina fueron de leves ( $>1-1,5$  x ULN) a moderadas ( $>1,5-3$  x LSN) y de naturaleza reversible.

En la Tabla 9 se detallan los cambios en la creatinina desde el comienzo del ensayo clínico de fase III.

**Tabla 9. Cambios de creatinina desde el valor basal en el estudio fase III**

	Vemurafenib (%)	Dacarbazina (%)
Cambio $\geq 1$ Grado desde el comienzo del estudio (todos los Grados)	27,9	6,1
Cambio $\geq 1$ Grado desde el comienzo del estudio a Grado 3 o mayor	1,2	1,1
<ul style="list-style-type: none"><li>• A Grado 3</li><li>• A Grado 4</li></ul>	0,3 0,9	0,4 0,8

**Tabla 10. 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.

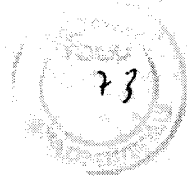
\* Incluye casos de daño renal agudo, insuficiencia renal y cambios de laboratorio coherentes con el daño renal agudo.

En la etapa poscomercialización se informaron alteraciones de laboratorio relacionadas con las elevaciones de la creatinina.

Revisión Octubre 2017: ORIGINAL

LUIS ALBERTO FORESTA  
FARMACÉUTICO  
D. 11.10.1769  
DIRECTOR TÉCNICO

IF-2018-03892520-APN-DERM#ANMAT



### ***Poblaciones especiales***

#### ***Pacientes de edad avanzada***

En el ensayo fase III, 94 de los 336 pacientes (28%) con melanoma metastásico no reseccable tratados con vemurafenib fueron  $\geq 65$  años. Los ancianos ( $\geq 65$  años) pueden ser más susceptibles a experimentar reacciones adversas, incluyendo carcinoma cutáneo de células escamosas, disminución del apetito y alteraciones cardíacas.

#### ***Pacientes según su 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.

#### ***Comunicación de reportes de reacciones adversas***

Es importante comunicar las presuntas reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Esto permite la monitorización continua de la relación riesgo/beneficio. Se solicita a los profesionales de la salud informar sobre cualquier sospecha de eventos adversos asociados con el uso de Zelboraf<sup>®</sup> al Área de Farmacovigilancia de Roche al siguiente teléfono 0800-77-ROCHE (76243) o escribiendo a [argentina.safety@roche.com](mailto:argentina.safety@roche.com).

En forma alternativa, esta información puede ser reportada ante ANMAT.

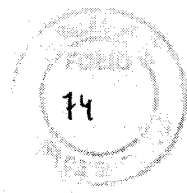
***Ante cualquier inconveniente con el producto,  
el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:  
<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>  
o llamar a ANMAT responde al 0800-333-1234.***

Revisión Octubre 2017: ORIGINAL

LUIS ALBERTO TRUETA  
FARMACÉUTICO  
D.N.I. 13.211.769  
DIRECTOR TÉCNICO

ANMAT  
34

IF-2018-03892520-APN-DERM#ANMAT



### **Sobredosificación**

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. La toxicidad limitante de la dosis de vemurafenib incluye erupción cutánea, con prurito y fatiga. En caso de sospecha de sobredosis, debe suspenderse el tratamiento con vemurafenib e iniciar terapia de sostén.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247;

Policlínico Dr. G. A. Posadas: (011) 4654-6648; (011) 4658-7777;

Hospital General de Niños Dr. Pedro de Elizalde: (011) 4300-2115; (011) 4363-2100/2200 (Interno 6217).

### **Observaciones particulares**

#### ***Precauciones especiales de conservación***

Conservar a temperatura inferior a 30°C, en el envase original y protegido de la humedad.

#### ***Naturaleza y contenido del envase***

Blíster de aluminio – aluminio troquelado en dosis unitarias.

Contenido: 56 comprimidos recubiertos (7 blísteres de 8 comprimidos).

#### ***Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones***

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.

Este medicamento no debe ser utilizado después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

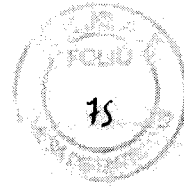
Mantenga los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Revisión Octubre 2017: ORIGINAL

LUIGI ALBERTO GRESTA  
FARMACÉUTICO  
D.N.I.: 13.113.709  
DIRECTOR TÉCNICO

IF-2018-03892520-APN-DERM#ANMAT

COMISIÓN DE FARMACOVIGILANCIA  
D.N.I.: 13.113.709  
www.anmat.gov.ar



**Presentación**

Comprimidos recubiertos con 240 mg envase con 56

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.  
Certificado N°: 56.887.

**Elaborado para:** F. Hoffmann-La Roche S. A.  
Basilea, Suiza

**Por:** Roche S. p. A. Milán  
Segrate, Italia

**Importado por:** Productos Roche S. A. Q. e I.  
Rawson 3150, Ricardo Rojas, Tigre,  
Provincia de Buenos Aires, Argentina  
Director Técnico: Luis A. Cresta, Farmacéutico

**Servicio de Atención al Cliente (Argentina):**  
**0800-77-ROCHE (76243)**

**Fecha de última revisión: Octubre 2017.**  
**RI+EMA+CDS: 9.0C.**

Revisión Octubre 2017: ORIGINAL

LUIS ALBERTO CRESTA  
FARMACÉUTICO  
D.N.I.: 13.330.769  
DIRECTOR TÉCNICO

IF-2018-03892520-APN-DERM#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:** IF-2018-03892520-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Martes 23 de Enero de 2018

**Referencia:** prospectos 14591-17-4 Certif 56887

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 36 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2018.01.23 08:31:47 -03'00'

Ana Alicia Alvarez  
Técnico Profesional  
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,  
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE  
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT  
30715117564  
Date: 2018.01.23 08:31:47 -03'00'



**INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE**  
**Zelboraf® 240 mg comprimidos recubiertos**  
**Vemurafenib**  
*(Adaptado a la Disposición ANMAT N° 5904/96)*

Lea todo el texto de la *Información para el paciente* detenidamente antes de recibir este medicamento. Estos datos pueden ser importantes para usted.

- Conserve este texto de *Información para el paciente*, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte con su médico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarlas.
- Informe a su médico si experimenta alguna reacción adversa, mencionada o no en esta Información para el paciente.

**Contenido de la *Información para el paciente***

1. Qué es Zelboraf y para qué se utiliza.
2. Qué información necesita saber antes de recibir Zelboraf.
3. Cómo es el tratamiento con Zelboraf.
4. Posibles reacciones adversas.
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 haber causado que el melanoma se desarrolle.

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

Revisión Octubre 2017: ORIGINAL.

LEA ALGUNO DE ESTOS  
CARLOS G. GONZALEZ  
DIRECCIÓN NACIONAL  
DIRECCIÓN TÉCNICA

IF-2018-03892425-APN-DERM#ANMAT





## 2. QUÉ INFORMACIÓN NECESITA SABER ANTES DE RECIBIR ZELBORAF

### No tome Zelboraf

- Si es **alérgico** (hipersensible) a vemurafenib o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (*enumerados en la Sección 6. Composición de Zelboraf*). Los síntomas de las reacciones alérgicas pueden incluir hinchazón de la cara, los labios o la lengua, dificultad al respirar, erupciones, o sensación de mareo.

### Precauciones y advertencias

Consulte con su médico antes de 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, tales como hinchazón de la cara, los labios o la lengua, dificultad al respirar, erupciones, o sensación de mareo.

### Reacciones graves de la piel

- **Mientras esté tomando Zelboraf puede experimentar 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.

### Antecedentes de cáncer

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

### Reacciones a la radioterapia

- Informe a su médico si recibió radioterapia o la recibirá, ya que Zelboraf puede empeorar los efectos secundarios del tratamiento con radiación.

Revisión Octubre 2017: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO GONZALEZ  
Médico  
Especialista en Dermatología  
Director Clínico

Jueves 2  
ANEXO 1  
REGISTRO DE  
EVALUACIÓN TÉCNICA  
SOLICITADA

IF-2018-03892425-APN-DERM#ANMAT



### ***Trastornos del corazón***

- **Informe a su médico si tiene un problema cardíaco, tal como 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 suspender temporalmente o en forma permanente su tratamiento con Zelboraf.

### ***Problemas visuales***

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

### ***Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo***

- **Informe a su médico si observa un engrosamiento inusual de la palma 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***

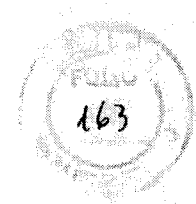
- **Si nota algún cambio en su piel durante el uso de este medicamento, por favor consulte con su médico tan pronto como sea posible.**
- Normalmente durante su tratamiento y hasta 6 meses después, su médico le inspeccionará la piel para buscar un tipo de cáncer llamado “carcinoma cutáneo de células escamosas”.
- En general, 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, ganglios linfáticos y le realizará regularmente un escáner. Esto es una medida de precaución en caso de que desarrolle 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 podrían manifestarse nuevas lesiones de melanoma que generalmente son extirpadas mediante cirugía y los pacientes continúan con su tratamiento. El control de estas lesiones se realiza como se indicó anteriormente para el carcinoma de células escamosas cutáneas.

Revisión Octubre 2017: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO CRESTA  
FARMACÉUTICO  
DIPLOMADO EN  
FARMACIA TÉCNICA

ANDREA M. GARCÍA  
DIPLOMADA EN FARMACIA  
DIPLOMADO EN FARMACIA  
DIPLOMADO EN FARMACIA

IF-2018-03892425-APN-DERM#ANMAT



### ***Problemas en el riñón o hígado***

- **Informe a su médico si tiene problemas en el riñón o hígado.** Esta situación podría afectar la actividad de Zelboraf. Además, su médico le realizará algunos análisis de sangre para controlar las funciones hepática y renal 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 solares.**
- 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 (FPS) de 30 como mínimo, renovando la aplicación cada dos o tres horas).
- Estas medidas ayudarán a protegerlo 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.

### ***Uso de Zelboraf con otros medicamentos***

**Informe a su médico si está utilizando o ha utilizado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento.** Esto es muy importante, ya que la administración de más de un fármaco a la vez puede aumentar o disminuir su efecto farmacológico.

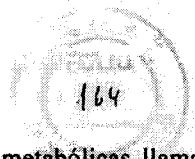
### ***Por favor, es importante que informe a su médico si está tomando:***

- Medicamentos conocidos por afectar el modo de los latidos de su corazón:
  - Medicamentos para los problemas del ritmo cardíaco (por ejemplo, quinidina, amiodarona).
  - Medicamentos para la depresión (por ejemplo, amitriptilina, imipramina).
  - Medicamentos para las infecciones bacterianas (por ejemplo, azitromicina, claritromicina).
  - Medicamentos para las náuseas y vómitos (por ejemplo, ondansetrón, domperidona).

Revisión Octubre 2017: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO ORESTA  
FARMACÉUTICO  
DIRECCIÓN DE REGISTRO  
OFICINA TÉCNICA

IF-2018-03892425-APN-DERM#ANMAT



- Medicamentos que se eliminan principalmente por unas proteínas metabólicas llamadas CYP1A2 (por ejemplo, cafeína, olanzapina, teofilina) o llamadas CYP3A4 (por ejemplo, algunos anticonceptivos orales) o llamadas CYP2C8.
- Medicamentos que interfieren con proteínas llamadas P-gp (P-glicoproteína) o PRCM (proteína de resistencia al cáncer de mama) (por ejemplo, verapamilo, ciclosporina, ritonavir, quinidina, itraconazol, gefitinib).
- Medicamentos que podrían verse influidos por una proteína llamada P-g (por ejemplo, aliskireno, colchicina, digoxina, everolimus, fexofenatidina) o por una proteína llamada PRCM (por ejemplo, metotrexato, mitoxantrona, rosuvastatina).
- Medicamentos que estimulan a las proteínas metabólicas llamadas CYP3A4 o al proceso de metabolización llamado glucuronización (por ejemplo, rifampicina, rifabutina, carbamazepina, fenitoína o hierba de San Juan [*Hypericum perforatum*]).
- 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 fármaco con Zelboraf no está recomendada por verse aumentada la toxicidad en hígado.
- En los pacientes tratados con vemurafenib se informó potenciación de la toxicidad del tratamiento con radiación. En la mayoría de los casos, los pacientes recibieron regímenes de radioterapia mayor o igual a 2 Gy/día (esquemas hipofraccionados).


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 por lo menos 6 meses después de su finalización. 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 el médico considere que el beneficio para la madre supera 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 estarlo.
- 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 este medicamento.

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

Revisión Octubre 2017: ORIGINAL.

  
 INSTITUTO VENEZOLANO DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS  
 DIVISIÓN DE INVESTIGACIONES CLÍNICAS  
 DIRECCIÓN DE FARMACOVIGILANCIA  
 IF-2018-03892425-APN-DERM#ANMAT  
 DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA



### ***Conducción de vehículos y uso de máquinas***

Zelboraf presenta reacciones adversas que pueden afectar a la capacidad para conducir o usar máquinas. La sensación de fatiga o los problemas oculares puede ser un motivo para que usted no conduzca.

### **3. CÓMO ES EL TRATAMIENTO CON ZELBORAF**

Siga exactamente las instrucciones de administración de Zelboraf indicadas por su médico. En caso de duda, consúltelo nuevamente.

#### ***Cuántos comprimidos debe tomar***

- La dosis recomendada es de 4 comprimidos dos veces por día (un total de 8 comprimidos).
- Tome 4 comprimidos por la mañana y luego 4 comprimidos por la noche.
- Si nota cualquier reacción adversa, 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 en forma regular Zelboraf con el estómago vacío.
- Trague los comprimidos enteros con un vaso de agua. No mastique ni muelea 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 las reacciones adversas. No se han observado casos de sobredosificación con Zelboraf.

Revisión Octubre 2017: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO ORESTA  
COORDINADOR  
TRATAMIENTO  
DERMATOLÓGICO

AMBIENTE DE TRABAJO  
IF-2018-03892425-APN-**DERM#ANMAT**



***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, debe saltarse la dosis olvidada y seguir 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 producto, pregunte a su médico.

**4. POSIBLES REACCIONES ADVERSAS**

Al igual que todos los medicamentos, Zelboraf puede producir reacciones adversas, aunque no todas las personas las sufran.

***Reacciones alérgicas graves***

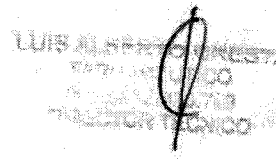
Si sufre:

- 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 consultado con su médico.

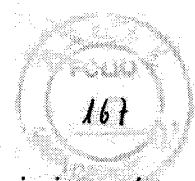
En pacientes que son tratados con radiación antes, durante o después del tratamiento con Zelboraf puede sobrevenir el empeoramiento de los efectos secundarios de la radioterapia. Esto puede ocurrir en el área que fue tratada con radiación, tal como la piel, el esófago, la vesícula, el hígado, el recto y los pulmones.

Revisión Octubre 2017: ORIGINAL.



IF-2018-03892425-APN/DERM#ANMAT

*[Handwritten signature]*  
7



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

- Erupción, ampollas, exfoliación o decoloración cutánea.
- Falta de aire, que puede estar acompañada de tos, fiebre o escalofríos (neumonitis).
- Dificultad o dolor al tragar, dolor en el pecho, acidez 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 las reacciones adversas por orden de frecuencia:

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

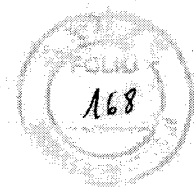
- Erupción o *rash*, picor, piel seca o escamosa.
- Trastornos en la piel, incluyendo verrugas.
- Un tipo de cáncer de piel (carcinoma cutáneo de células escamosas).
- Quemaduras solares, mayor sensibilidad a la luz solar.
- Pérdida de apetito.
- Dolor de cabeza.
- Cambios en la percepción de los sabores.
- Diarrea.
- Estreñimiento.
- Sensación de mareo (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).

Revisión Octubre 2017: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO ORCITA  
FARMACIA  
DIRECCION  
DIRECCION

*Jeeef* 8

IF-2018-03892425-APN-DERM#ANMAT



- Fiebre.
- Hinchazón, habitualmente en las piernas (edema periférico).
- Cambios en los resultados de las pruebas del hígado (aumento de la GGT).
- Tos.

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

- Tipos de cánceres de piel (carcinoma de células basales, nuevo melanoma primario).
- Síndrome palmoplantar (es decir, enrojecimiento, descamación de la piel o ampollas en manos y pies).
- 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.
- Contractura de Dupuytren.
- Inflamación en la raíz del pelo.
- Pérdida de peso.
- Cambios en los resultados de las pruebas del hígado (aumento de la ALT, fosfatasa alcalina y bilirrubina).
- Mareos.
- Modificaciones en la actividad eléctrica del corazón (prolongación del intervalo QT).
- Inflamación del tejido graso bajo la piel.
- Resultados anormales en análisis de sangre en parámetros renales (aumento de creatinina).

Revisión Octubre 2017: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO CRESTA  
FARMACIA  
CALLE 10 N° 3  
FARMACIA UNICO

IF-2018-03892425-APN-DERM#ANMAT





***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 retiniana).
- Problemas con los nervios que puede producir dolor, pérdida de sensación y/o debilidad muscular (neuropatía periférica).
- Inflamación de los vasos sanguíneos.
- Inflamación del páncreas.
- Alteraciones 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 de células escamosas no cutáneo).
- Engrosamiento de los tejidos profundos debajo de la planta del pie que podría ser incapacitante si es grave.
- Disminución de los glóbulos blancos (neutropenia).
- Necrólisis epidérmica tóxica.
- Síndrome de Stevens-Johnson.

***Raras (pueden afectar a más de 1 de cada 1.000 pacientes)***

- Progresión de un tipo de cáncer preexistente con mutaciones RAS (leucemia mielomonocítica crónica, adenocarcinoma pancreático).
- Un tipo de reacción de piel grave caracterizada por un *rash* acompañada de fiebre e inflamación de órganos internos como hígado y riñón.
- Tipos de daño renal caracterizados por inflamación (nefritis intersticial aguda) o daño en los túbulos del riñón (necrosis tubular aguda).

Revisión Octubre 2017: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO ORESTA  
MÉDICO  
Especialista en Dermatología  
C.R. 13.719  
MÉDICO TÉCNICO

IF-2018-03892425-APN-DERM#ANMAT

120

### **Comunicación de reportes de reacciones adversas**

Es importante comunicar las presuntas reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Esto permite la monitorización continua de la relación riesgo/beneficio. Se solicita a los profesionales de la salud informar sobre cualquier sospecha de eventos adversos asociados con el uso de Zelboraf® al Área de Farmacovigilancia de Roche al siguiente teléfono 0800-77-ROCHE (76243) o escribiendo a [argentina.safety@roche.com](mailto:argentina.safety@roche.com).

En forma alternativa, esta información puede ser reportada ante ANMAT.

**Ante cualquier inconveniente con el producto,  
el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:  
<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>  
o llamar a ANMAT responde al 0800-333-1234.**

### **5. CONSERVACIÓN DE ZELBORAF**

- Mantener este medicamento fuera del alcance y de la vista de los niños.
- No utilizar este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase y en el blíster, después de "VEN". Corresponde al último día del mes que se indica.
- Conservar a temperatura inferior a 30°C, en el envase original y protegido de la humedad.
- 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.

### **6. CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL**

#### **Composición de Zelboraf**

- El principio activo es vemurafenib.
- Cada comprimido recubierto contiene 240 mg de vemurafenib (en forma de coprecipitado de vemurafenib y succinato acetato de hipromelosa).
- Los demás componentes son: croscarmelosa sódica, sílice coloidal anhidra, estearato de magnesio, hidroxipropilcelulosa, polivinil alcohol, dióxido de titanio (E171), Macrogol 3350, talco y óxido de hierro rojo (E172).

Revisión Octubre 2017: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO CRESTA  
FARMACÉUTICO  
TEL: 033-6779  
DIRECTOR TECNICO

IF-2018-03892425-APN-DERM#ANMAT



**Aspecto del producto y contenido del envase**

Zelboraf 240 mg comprimidos recubiertos se presenta en blíster de aluminio - aluminio troquelado en dosis unitarias. Contenido: 56 comprimidos recubiertos (7 blísteres de 8 comprimidos).

**Fecha de última revisión:** Octubre 2017.

**RI+EMA+CDS: 9.0C.**

**Revisión Octubre 2017: ORIGINAL.**

LUIS ALBERTO RESTA  
FARMACÉUTICO  
GENIO 1953-1989  
DIRECTOR TÉCNICO

ANDRÉS SUÁREZ  
IF-2018-03892425-APN-DERM#ANMAT  
D.N.I. 13.067  
BUCARADA

12



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:** IF-2018-03892425-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Martes 23 de Enero de 2018

**Referencia:** inf para el paciente 14591-17-4 Certif 56887

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 12 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2018.01.23 08:31:22 -03'00'

Ana Alicia Álvarez  
Técnico Profesional  
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,  
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE  
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT  
30715117564  
Date: 2018.01.23 08:31:22 -03'00'