



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.*

DISPOSICIÓN N° 0 2 3 2

BUENOS AIRES, 15 ENE. 2016

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-014171-15-1 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.

VP



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN N° 0232

Que a fojas 308 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92, 1886/14 y 101/15.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada ZELBORAF / VEMURAFENIB, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, VEMURAFENIB 240 mg, aprobada por Certificado N° 56.887 y Disposición N° 5955/12, propiedad de la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. E I., cuyos textos constan de fojas 39 a 137, y de fojas 149 a 178, para la información para el paciente.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 5955/12 los prospectos autorizados por las fojas 39 a 71 y la información para el paciente autorizada por las fojas 149 a 158, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN N° 0232

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 56.887 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos e información para el paciente y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-014171-15-1

DISPOSICIÓN N°

0232

Jfs

Dr. ROBERTO LEBE
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.

UP



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°..... **0232** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 56.887 y de acuerdo a lo solicitado por la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. E I., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: ZELBORAF / VEMURAFENIB, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, VEMURAFENIB 240 mg.

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 5955/12.

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-005539-12-1.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos de información para el paciente.	Anexo de Disposición N° 6066/15.	Prospectos de fs. 39 a 137, corresponde desglosar de fs. 39 a 71. Información para el paciente de fs. 149 a 178, corresponde desglosar de fs. 149 a 158.

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.

UP



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. E I., Titular del Certificado de Autorización N° 56.887 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días....., del mes de.....

15 ENE. 2016

Expediente N° 1-0047-0000-014171-15-1

DISPOSICIÓN N° **0 2 3 2**

Jfs

0232
15 ENE. 2016



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

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

- Conserve este Prospecto 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 algún efecto adverso, mencionado o no en este Prospecto Información para el paciente.

Contenido del Prospecto 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 efectos adversos.
5. Conservación de Zelboraf.
6. Contenido del envase e información adicional.

1. QUÉ ES ZELBORAF Y PARA QUÉ SE UTILIZA

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

Solamente puede utilizarse en pacientes que tengan un cambio (mutación) en el gen llamado "BRAF". Este cambio puede 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 Noviembre 2015: ORIGINAL.

LUIS A. ORESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.386.789

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

du

0232



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.

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.

Revisión Noviembre 2015: ORIGINAL.

2

dup

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.789

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

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.

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.

Problemas en el riñón o hígado

- **Informe a su médico si tiene problemas en el riñón o hígado.** Esta situación podría afectar a la actividad de Zelboraf. Además, su médico le realizará algunos análisis de sangre para examinar la función hepática.

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, renovando la aplicación cada dos o tres horas).
- Estas medidas ayudarán a protegerlo de las quemaduras solares.

Revisión Noviembre 2015: ORIGINAL.

3

LUIS A. CRESTA

 FARMACÉUTICO

 DIRECTOR TÉCNICO

 D.N.I.: 18.336.789

ANDREA R. MARGARIDE

 CO-DIRECTORA TÉCNICA

 D.N.I.: 18.139.067

 APODERADA

d VP

Niños y adolescentes

No se recomienda el uso de Zelboraf en niños y adolescentes. No se conocen los efectos de Zelboraf en 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).
- 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 YERVOY (ipilimumab, otro producto para el tratamiento del melanoma). La combinación de este fármaco con Zelboraf no está recomendada por verse aumentada la toxicidad en hígado.
- **Potenciación de la radioterapia:** En los pacientes tratados con vemurafenib se informó potenciación de la toxicidad del tratamiento de radiación. En la mayoría de los casos, los pacientes recibieron regímenes de radioterapia mayor o igual a 2 Gy/día (esquemas hipofraccionados).

0232



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.

Conducción de vehículos y uso de máquinas

Se ignora si Zelboraf afecta 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 efecto adverso, su médico podría disminuirle la dosis para continuar con su tratamiento. Tome siempre Zelboraf como le haya indicado su médico.
- En caso de vómitos, continúe tomando Zelboraf como lo hace normalmente y no tome una dosis adicional.

Revisión Noviembre 2015: ORIGINAL.

5

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.789

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODIADA

d UP

0232



Tome sus comprimidos

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

Si toma más Zelboraf del que debe

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

Si olvidó tomar Zelboraf

- Si olvidó tomar una dosis y faltan más de 4 horas hasta la siguiente dosis, tome la dosis que le correspondía tan pronto como lo recuerde. Tome la dosis siguiente según la pauta habitual.
- Si faltan menos de 4 horas para la siguiente dosis, 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 EFECTOS ADVERSOS

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

Reacciones alérgicas graves

Si sufre:

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

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

Revisión Noviembre 2015: ORIGINAL.

6

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.836.789

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

d VP



0232

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 vejiga, el hígado, el recto y los pulmones.

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 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.

Revisión Noviembre 2015: ORIGINAL.

LUIS A. GRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 18.336.789

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

0232



- Dolor de espalda.
- Sensación de cansancio (fatiga).
- 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 cáncer de piel (carcinoma de células basales, nuevo melanoma primario).
- Síndrome palmoplantar (es decir, enrojecimiento, descamación de la piel o ampollas en manos y pies).
- Inflamación del ojo (uveítis).
- Parálisis facial de Bell (una forma que con frecuencia es reversible).
- Sensación de hormigueo o quemazón de manos o pies.
- Inflamación de las articulaciones.
- Inflamación en la raíz del pelo.
- Pérdida de peso.
- 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.

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

- Reacciones alérgicas que pueden incluir hinchazón de la cara y dificultad para respirar.
- Bloqueo del flujo sanguíneo a una parte del ojo (oclusión venosa retinal).

Revisión Noviembre 2015: ORIGINAL.

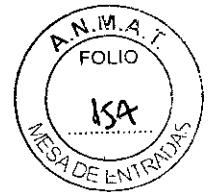
8

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 12.336.789

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

2 VP

0232



- 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).
- Disminución de los glóbulos blancos (neutropenia).

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.

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 de cualquier sospecha de eventos adversos asociados con el uso de Zelboraf al Área de Farmacovigilancia de Roche al siguiente teléfono 0800-77-ROCHE (76243).

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.

Revisión Noviembre 2015: ORIGINAL.

9

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.386.789

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.189.067
APODERADA

d up

0232



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, poli (alcohol vinílico), dióxido de titanio (E171), Macrogol 3350, talco y óxido de hierro rojo (E172).

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 blísters de 8 comprimidos).

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.

*Fecha de última revisión: Noviembre 2015.
RI+EMA+Shpe+DHPC+CDS: 6.0C+7.0C.*

Revisión Noviembre 2015: ORIGINAL.

10

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 19.316.789

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

d UP



0232

PROSPECTO INFORMACIÓN PARA PROFESIONALES
(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, poli (alcohol vinílico) 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


Vemurafenib está indicado en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con melanoma no resecable o metastásico con mutación de BRAF V600 positiva (*véase Características farmacológicas – Propiedades; Propiedades farmacodinámicas*).

Características farmacológicas – Propiedades

Código ATC: L01XE15.

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

Revisión Noviembre 2015: ORIGINAL.


LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.396.789


ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 14.139.067
APODERADA

d VP

0232

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 ⁽¹⁾	Concentración Inhibitoria 50 (nM)
Quinasa BRAF ^{V600E}	87,3%	10
BRAF ^{V600K}	7,9%	7
BRAF ^{V600R}	1%	9
BRAF ^{V600D}	< 0,2%	7
BRAF ^{V600G}	< 0,1%	8
BRAF ^{V600M}	< 0,1%	7
BRAF ^{V600A}	< 0,1%	14
BRAF ^{WT}	NA	39

⁽¹⁾ Estimado a partir de 16.403 melanomas con mutaciones confirmadas en el codón 600 de BRAF, en la base de datos pública COSMIC, Publicación 71 (Noviembre de 2014).

Este efecto inhibidor 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 μ M, mientras que la concentración inhibitoria 50 (CI50) frente a las líneas celulares con BRAF nativo (*wild type*) fueron de 12,06 y 14,32 μ M, respectivamente.

Revisión Noviembre 2015: ORIGINAL.

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.350.789

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

d UP

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 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/m² 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 ó 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 Noviembre 2015: ORIGINAL.

3

LUIS A. ORESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I. 12.326.1799

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

114



0232

En un análisis interno preespecificado 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) ^(w)	50 (15%)
	Vemurafenib	78 (23)		
3 de octubre de 2011	Dacarbazina	175 (52)	0,62 (0,49; 0,77) ^(w)	81 (24%)
	Vemurafenib	159 (47)		
1 de febrero de 2012	Dacarbazina	200 (59)	0,70 (0,57; 0,87) ^(w)	83 (25%)
	Vemurafenib	199 (59)		
20 de diciembre de 2012	Dacarbazina	236 (70)	0,78 (0,64; 0,94) ^(w)	84 (25%)
	Vemurafenib	242 (72)		

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

Resultados no censurados en la fecha de cruce de pacientes:

31 de marzo de 2011: 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 Noviembre 2015: ORIGINAL.

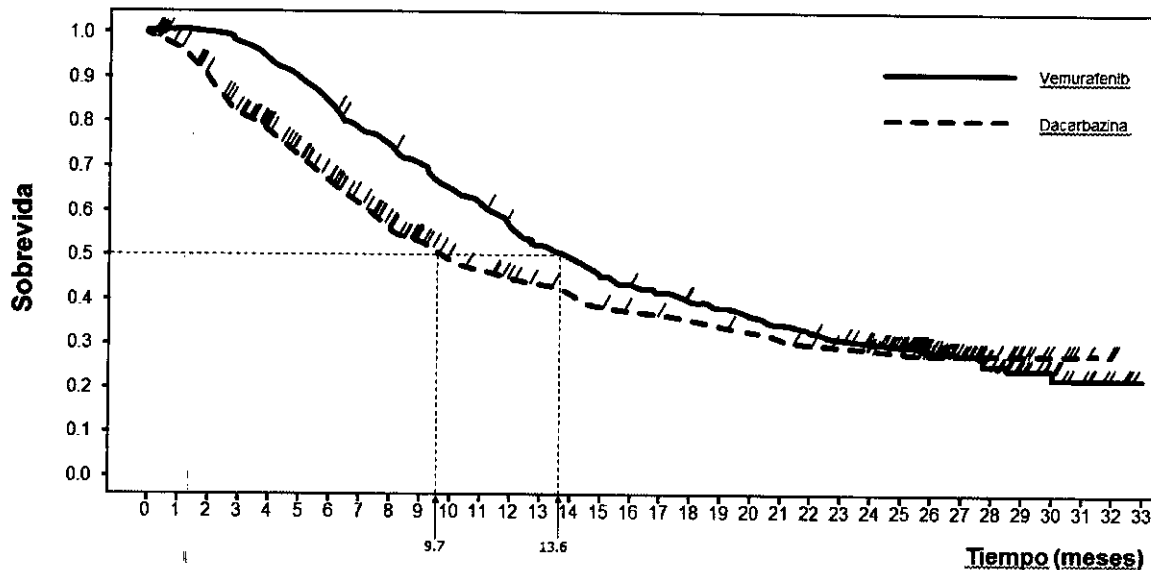
LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.789

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 16.139.067
APODERADA

JUP

0232

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

La Tabla 3 muestra el efecto del tratamiento para todas las variables de estratificación preespecificadas 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 (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 M1C	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.

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.789

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

VP

0232



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 ⁽¹⁾
Fecha de corte de datos: 30 de diciembre de 2010 ⁽²⁾			
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 ⁽²⁾			
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)	

⁽¹⁾ Prueba de *log-rank* no estratificada para sobrevida libre de progresión y prueba de *chi-cuadrado* para la Tasa de Respuesta Global. Un total de 549 pacientes fueron evaluables para sobrevida libre de progresión y 439 para la tasa de respuesta global.

⁽²⁾ 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.

⁽²⁾ 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.

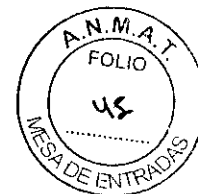
Revisión Noviembre 2015: ORIGINAL.

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.789

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

6

0232



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 Mutación V600 Cobas® 4800 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 ≥ 2 tratamientos previos.

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%). La mediana de la supervivencia global fue de 15,9 meses (IC de 95%: 11,6; 18,3). La tasa de supervivencia global a los 6 meses fue del 77% (IC de 95%: 70%, 85%) y a los 12 meses del 58% (IC de 95%: 49%, 67%).

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 Fase II, de una sola rama, multicéntrico, abierto, en 146 pacientes adultos con melanoma metastásico con mutación BRAF V600 histológicamente confirmada 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.
- 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 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.

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 (61,2%) 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.

Revisión Noviembre 2015: ORIGINAL.

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 18.330.700

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

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.

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

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

^(a) Tasa de mejor respuesta global según lo evaluado por un Comité de Evaluación Independiente, número de respondedores – n (%).

^(b) Intervalo de confianza (IC) 95% de *Clopper-Pearson* de dos caras.

^(c) Duración de la respuesta según la evaluación de un Comité de Evaluación Independiente.

^(d) Estimado de *Kaplan-Meier*.

^(e) Evaluado por el Investigador.

Revisión Noviembre 2015: ORIGINAL.

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.789

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 16.139.067
APODERADA

0 2 3 2

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 $22,1 \pm 12,7 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ y $4,1 \pm 2,3 \mu\text{g/ml}$. 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 $380,2 \pm 143,6 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ y $56,7 \pm 21,8 \mu\text{g/ml}$, 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.

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 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).

Revisión Noviembre 2015: ORIGINAL.

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.789

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODEADA

LVP

0232

Distribución

El volumen de distribución aparente 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 ¹⁴C administrado por vía oral. 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.

Eliminación

El clearance aparente 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

No se han llevado a cabo estudios para investigar la farmacocinética de vemurafenib en pacientes pediátricos.

Pacientes de edad avanzada

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

0232



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*).

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 y 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).

Revisión Noviembre 2015: ORIGINAL.

11

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.789

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

b VP

0232



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 embrionario 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). Sin embargo, las exposiciones en los estudios de desarrollo embrionario 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 AMES], 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 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*).

Revisión Noviembre 2015: ORIGINAL.

12

LUIS A. ORESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.789

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 13.139.067
APODERADA

d JP



0 2 3 2

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.

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*).

Revisión Noviembre 2015: ORIGINAL.

13

LUIS A. CRESTA
FARMACEUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.768

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

d UP

0232



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

Grado (CTC-Reacción Adversa) ^(a)	Modificación de la dosis recomendada
Grado 1 o Grado 2 (tolerable)	Mantener vemurafenib en una dosis de 960 mg dos veces por día.
Grado 2 (intolerable) o Grado 3	
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 (ó 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
Grado 4	
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. <u>Reanudar</u> 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

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

En un estudio Fase II, no controlado, abierto, en pacientes con melanoma metastásico previamente tratados, se ha observado una prolongación del intervalo QT dependiente de la exposición. El manejo de la prolongación QT puede requerir medidas específicas de monitorización (*véase Precauciones y advertencias*).

Revisión Noviembre 2015: ORIGINAL.

14

LUIS A. ORESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 131336.789

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 181139.067
APODRADA

d UP

0232



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 (ó 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>). <u>Reanudar</u> 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 niños y adolescentes (<18 años). No se dispone de datos.

Pacientes de edad avanzada

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

Pacientes con insuficiencia renal

Existe escasa información en pacientes con insuficiencia renal. No se puede descartar un aumento del riesgo de exposición en pacientes con insuficiencia renal grave, los cuales deben monitorizarse estrechamente (*véanse Precauciones y advertencias; y Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacocinéticas*).

Revisión Noviembre 2015: ORIGINAL.

15

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I. 13.000.709

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

VP

232



Pacientes con insuficiencia hepática

Se dispone de pocos datos en pacientes con insuficiencia hepática. Los pacientes con insuficiencia hepática grave a moderada pueden tener aumentada la exposición y deben monitorizarse estrechamente, ya que el vemurafenib se elimina por el hígado (*véanse Precauciones y advertencias; y Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacocinéticas*).

Pacientes según su etnia

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de vemurafenib en pacientes no caucásicos, dado que se carece de información.

Formas de administración

Los comprimidos recubiertos de vemurafenib deben ingerirse enteros con agua. No deben masticarse ni partirse.

Contraindicaciones

Zelboraf está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a vemurafenib o a cualquiera de sus excipientes (*véase Precauciones y advertencias*).

Precauciones y advertencias

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

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.

Revisión Noviembre 2015: ORIGINAL.

16

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 18.339.708

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

UP

0232



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. No se aconseja iniciar el tratamiento con vemurafenib en pacientes con QTc > 500 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 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.

Revisión Noviembre 2015: ORIGINAL.

17

LUIS A. ORESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 19.950.709

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

1 up

0232



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 patológica 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.

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.

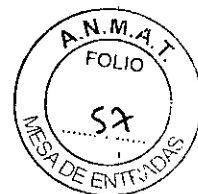
Revisión Noviembre 2015: ORIGINAL.

18

JUP
LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.990.708

Andrea R. Margaride
ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

0232



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*).

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.

Revisión Noviembre 2015: ORIGINAL.

19

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 18.330.708

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

d VP

0232

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.

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*).

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. Asimismo, se les debe recomendar que mientras estén tomando este medicamento, deben llevar ropa protectora, utilizar un protector solar de amplio espectro Ultravioleta A (UVA)/ Ultravioleta B (UVB) y un protector labial (Factor de Protección Solar ≥ 30) cuando se encuentren al aire libre con el fin de prevenir 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*).

Efectos de vemurafenib sobre otros medicamentos

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 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*).

Revisión Noviembre 2015: ORIGINAL.

20

LUIS A. ORESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.798

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

2 UP

0232



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, rifabutina, carbamacepina, 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.

Administración concomitante de ipilimumab

En un ensayo en Fase I, se notificaron aumentos asintomáticos Grado 3 en las transaminasas (ALT/AST > 5xULN) y en la bilirrubina (bilirrubina total > 3xULN) 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

No se han estudiado los efectos de vemurafenib en la capacidad para conducir y utilizar máquinas. 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 período 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.

No se ha demostrado evidencia de teratogenicidad de vemurafenib en embriones/fetos de ratas o conejos (véase *Características farmacológicas – Propiedades, Datos preclínicos sobre seguridad*). 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.

Revisión Noviembre 2015: ORIGINAL.

21

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
C.N.I.: 13.336.769

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

2 VP

0232



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.

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 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 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*).

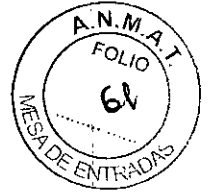
En otro estudio clínico, vemurafenib incrementó el ABC_{final} y el ABC_{inf} de una dosis única de 2mg de tizanidina (sustrato de CYP1A2) aproximadamente 4,2 y 4,7 veces, respectivamente.

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.

dup
LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 18.330.789

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

0232



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

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

En los pacientes tratados con vemurafenib se informó potenciación de la radioterapia (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 $C_{máx}$ de digoxina, respectivamente.

Se debe tener precaución cuando se dosifica vemurafenib simultáneamente con sustratos de P-gp (por ejemplo, aliskireno, 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).

0232



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 por 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 inducción o inhibición fuerte del CYP3A4 y/o la acción 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).

La administración concomitante de inductores potentes del P-gp, de la glucuronidación, y/o del CYP3A4 (por ejemplo, rifampicina, rifabutina, carbamazepina, fenitoína 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.

Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más comunes (> 30%) registradas con vemurafenib incluyen artralgia, fatiga, *rash*, reacciones de fotosensibilidad, náuseas, alopecia y prurito. Se notificó de manera muy frecuente carcinoma de células escamosas que en la mayoría de los casos fue tratado mediante extirpación local.

Revisión Noviembre 2015: ORIGINAL.

24

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.789

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

dup

0232

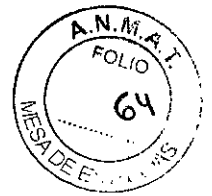


Tabla 8. Reacciones adversas a los medicamentos notificadas en pacientes tratados con vemurafenib en los ensayos Fases II o III, y eventos procedentes de los informes de seguridad de todos los ensayos clínicos⁽¹⁾ y de los reportes poscomercialización⁽²⁾.

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 ⁽⁴⁾ , queratosis seborreica, papiloma cutáneo	Carcinoma de células basales, nuevo melanoma primario ⁽³⁾	Carcinoma de células escamosas no cutáneo ⁽¹⁾⁽³⁾	Leucemia mielomonocítica crónica ⁽²⁾⁽⁴⁾ , adenocarcinoma pancreático ⁽⁵⁾
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 ⁽²⁾	
Trastornos hepatobiliares			Lesiones hepáticas ^{(1)(2)(g)}	

Revisión Noviembre 2015: ORIGINAL.

26

5 VP
 LUIS A. CRESTA
 FARMACÉUTICO
 DIRECTOR TÉCNICO
 D.N.I.: 13.936.788

ANDREA R. MARGARIDE
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 D.N.I.: 13.139.067
 APODERADA

0232

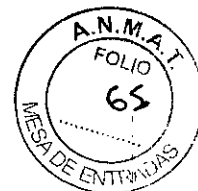


Tabla 8. Reacciones adversas a los medicamentos notificadas en pacientes tratados con vemurafenib en los ensayos Fases II o III, y eventos procedentes de los informes de seguridad de todos los ensayos clínicos⁽¹⁾ y de los reportes poscomercialización⁽²⁾. (Continuación).

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, <u>paniculitis</u> (incluyendo eritema nudoso), queratosis pilaris	Necrólisis epidérmica tóxica ⁽²⁾ , síndrome de Stevens-Johnson ⁽¹⁾	Reacción al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos ⁽¹⁾⁽²⁾
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia, mialgia, dolor en las extremidades, dolor musculoesquelético, dolor de espalda	Artritis		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga, fiebre, edema periférico, astenia			

Revisión Noviembre 2015: ORIGINAL.

27

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 12.336.709

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: B.139.067
APODERADA

LVP

0232



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⁽¹⁾ y de los reportes poscomercialización⁽²⁾. (Continuación).

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raros
Exploraciones complementarias	Aumento de la GGT ⁽³⁾	Aumento de la ALT ⁽³⁾ , aumento de la fosfatasa alcalina ⁽³⁾ , aumento de la bilirrubina ⁽³⁾ , disminución de peso, prolongación del intervalo QT	Aumento de AST ⁽³⁾	

⁽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.

Información adicional sobre reacciones adversas seleccionadas

Aumento de las enzimas hepáticas⁽³⁾

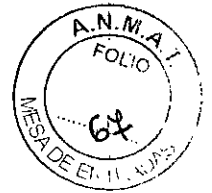
Los datos proporcionados por el ensayo clínico Fase III se expresan a continuación como la proporción de pacientes que han experimentado una modificación del valor basal al Grado 3 o 4 en las alteraciones de las enzimas hepáticas.

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

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

d 49

0232



Lesiones hepáticas⁽⁶⁾

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:

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

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

Se han notificado casos de CCEc en pacientes 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 patológica, 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 con un tiempo mediano hasta la primera aparición de entre 7 y 8 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 Noviembre 2015: ORIGINAL.

29

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 18.139.067

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

dvp



0232

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^(e)

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^(f)

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*).

LUIS A. GRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.335.769

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

2VP

0232



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 naturaleza reversible.

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

Tabla 9.

	<u>Vemurafenib (%)</u>	<u>Dacarbazina (%)</u>
<u>Cambio >= 1 Grado desde el comienzo del estudio (todos los Grados)</u>	<u>27,9</u>	<u>6,1</u>
<u>Cambio >= 1 Grado desde el comienzo del estudio a Grado 3 o mayor</u>	<u>1,2</u>	<u>1,1</u>
• <u>A Grado 3</u>	<u>0,3</u>	<u>0,4</u>
• <u>A Grado 4</u>	<u>0,9</u>	<u>0,8</u>

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

Poblaciones especiales

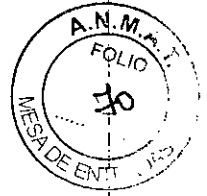
Pacientes de edad avanzada

En el ensayo Fase III, 94 de los 336 pacientes (28%) con melanoma metastásico no resecable tratados con vemurafenib fueron ≥ 65 años. Los ancianos (≥ 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.

0232



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 de cualquier sospecha de eventos adversos asociados con el uso de Zelboraf al Área de Farmacovigilancia de Roche al siguiente teléfono 0800-77-ROCHE (76243).

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.

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: 4962-6666/2247; Policlínico Dr. G. A. Posadas: 4654-6648; 4658-7777; Hospital General de Niños Dr. Pedro de Elizalde: 4300-2115; 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 blisters 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.

Revisión Noviembre 2015: ORIGINAL.

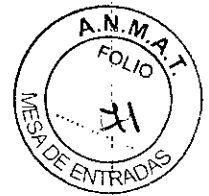
32

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.306.709

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

6 UP

0232



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.

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

Fecha de última revisión: Noviembre 2015.
RI+EMA+Shpe+DHPC+CDS: 6.0C+7.0C.

Revisión Noviembre 2015: ORIGINAL.

33

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.789

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

L UP