



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Disposición

Número:

Referencia: EX-2020-09678752-APN-DGA#ANMAT

VISTO el Expediente EX-2020-09678752-APN-DGA#ANMAT 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 rótulos, 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° 56.887/12.

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

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q.e.I. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada ZELBORAF / VEMURAFENIB, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / VEMURAFENIB 240 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2020-38301706-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2020-38301669-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 56.887/12, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

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

EX-2020-09678752-APN-DGA#ANMAT

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

**Zelboraf®
Vemurafenib
Roche**

Comprimidos recubiertos

Industria italiana
Expendio bajo receta archivada

Composición

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

Acción terapéutica

Agente antineoplásico, inhibidor de la proteína quinasa.

Indicaciones

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

Características farmacológicas – Propiedades

Código ATC: L01XE15.

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

Revisión enero 2020: ORIGINAL.

1

LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I. 13.336.789
APODERADO

IFC2020-09998345-APN-DGA#ANMAT
ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I. 18.139.067
APODERADO

Página 47 de 236

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)
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 inhibitor ha sido confirmado en las pruebas de fosforilación de ERK y de inhibición de la proliferación celular utilizando líneas celulares de melanoma que expresan mutaciones V600 del BRAF. En pruebas de inhibición de la proliferación celular, la concentración inhibitoria 50 (CI50) contra las líneas celulares V600 mutadas (líneas celulares mutadas V600E, V600R, V600D y V600K) varió desde 0,016 hasta 1,131 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.

Determinación del estado de la mutación BRAF

Antes de comenzar el tratamiento con vemurafenib, los pacientes deben haber confirmado, por un test validado, la mutación positiva V600 de BRAF en el tumor. En los ensayos clínicos fases II y III, los pacientes elegibles se identificaron utilizando un ensayo de detección de la reacción en cadena de la polimerasa a tiempo real (Test de Cobas® 4800 para la mutación BRAF V600). Este test tiene el marcado CE y se utiliza para evaluar el status de la mutación BRAF en ADN aislado de una muestra de tejido tumoral fijada en formol e incluida en parafina (FFPE). Esta prueba se ha diseñado para detectar con alta sensibilidad la mutación predominante de BRAF V600E (por debajo del 5% de secuencias de V600E en un fondo de secuencias de tipo nativo a partir del ADN-FFPE derivado). 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 identificaron 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 336 pacientes de un ensayo clínico fase III (NO25026) y en 278 de dos ensayos clínicos fase II (NP 22657 y MO25743). Se requirió que todos los pacientes tuvieran melanoma avanzado con mutación BRAF V600 de acuerdo con el Test de Cobas® 4800 para la mutación BRAF V600.

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 el día 1, cada 3 semanas).

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


LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 18336.789
APODERADO


ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18338.067
APODERADO

En un análisis intermedio pre-especificado con fecha de corte el 30 de diciembre de 2010, se observó una mejoría significativa en los objetivos primarios del ensayo de sobrevida global ($p < 0,0001$) y sobrevida libre de progresión ($p < 0,0001$) (test de *log-rank* no estratificado). La recomendación del Comité de Monitorización de Datos de Seguridad (*Data Safety Monitoring Board (DSMB)*) fue 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 no tratados previamente con melanoma con mutación BRAF V600 positiva según se define en el estudio a la fecha de corte de datos (n = 338 dacarbazina, n = 337 vemurafenib)

Fecha de corte de datos	Tratamiento	Número de muertes (%)	Hazard Ratio (IC del 95%)	Número de pacientes que cruzaron de 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:

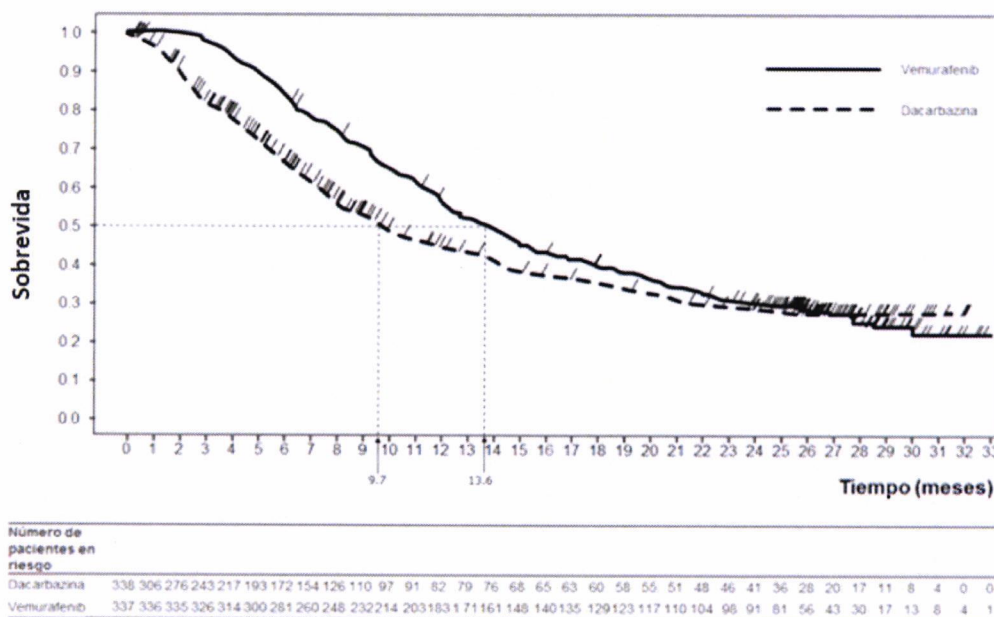
31 de marzo de 2011: HR (IC del 95%) = 0,47 (0,35; 0,62);

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

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

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

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



La Tabla 3 muestra el efecto del tratamiento para todas las variables de estratificación pre-especificadas establecidas como factores pronóstico.

Tabla 3. Supervivencia global en pacientes no tratados previamente con melanoma con mutación positiva BRAF V600 estratificados por LDH, estadio del tumor y estado ECOG (análisis de seguimiento, fecha de corte de datos: 20 de diciembre de 2012, resultados censurados en el momento del cruce de pacientes)

Variable de estratificación	Nº	Hazard Ratio	Intervalo de Confianza del 95%
LDH normal	391	0,88	0,67; 1,16
LDH > LSN	284	0,57	0,44; 0,76
Estadio IIIc/M1A/M1B	234	1,05	0,73; 1,52
Estadio MIC	441	0,64	0,51; 0,81
ECOG PS = 0	459	0,86	0,67; 1,10
ECOG PS = 1	216	0,58	0,42; 0,90

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

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

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

	Vemurafenib	Dacarbazina	Valor de p ^(x)
Fecha de corte de datos: 30 de diciembre de 2010 ^(y)			
Tasa de respuesta global (IC de 95%)	48,4% (41,6%; 55,2%)	5,5% (2,8%; 9,3%)	< 0,0001
Sobrevida libre de progresión Hazard ratio (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 ^(z)			
Sobrevida libre de progresión Hazard ratio (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)	

^(x) Prueba de *log-rank* no estratificada para sobrevida libre de progresión y prueba de *chi-cuadrado* para la Tasa de Respuesta Global.

^(y) 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.

^(z) 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 pacientes con melanoma que alberguen mutaciones raras de V600 diferentes de V600E y V600K.

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

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

Con una mediana de seguimiento de 12,9 meses (rango 0,6 y 20,1), la variable principal de mejor tasa de respuesta global confirmada (RC+RP) tal y como fue evaluada por un Comité de Revisión Independiente (CRI) fue 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 de 77% (IC de 95%: 70%, 85%) y a los 12 meses de 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.

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

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

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

Se incorporaron un total de 146 pacientes. La mayoría de los pacientes fueron varones (61,6%) y caucásicos (92,5%), y la mediana de edad de 54 años (rango de 26 a 83 años), distribuidos de forma similar entre las dos cohortes. En ambas cohortes la mediana del número de lesiones cerebrales blanco al inicio fue de 2 (rango de 1 a 5).

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

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

Tabla 5. Eficacia de vemurafenib en pacientes con metástasis cerebrales

Objetivos	Cohorte 1 Pacientes no tratados previamente n = 90	Cohorte 2 Pacientes tratados previamente n = 56	Total n = 146
MTRG ^(a) en cerebro Respondedores (n [%]) (IC 95%) ^(b)	16 (17,8%) (10,5; 27,3)	10 (17,9%) (8,9; 30,4)	26 (17,8%) (12,0; 25,0)
DR ^(c) en cerebro (n) Mediana (meses) (IC 95%) ^(d)	(n = 16) 4,6 (2,9; 6,2)	(n = 10) 6,6 (2,8; 10,7)	(n = 26) 5,0 (3,7; 6,6)
MTRG extracraneal n (%) ^a	26 (32,9%)	9 (22,5%)	35 (29,4%)
SLP - global Mediana (meses) ^(e) (IC 95%) ^(d)	3,7 (3,6; 3,7)	3,7 (3,6; 5,5)	3,7 (3,6; 3,7)
SLP – solo cerebro Mediana (meses) ^(e) (IC 95%) ^(d)	3,7 (3,6; 4,0)	4,0 (3,6; 5,5)	3,7 (3,6; 4,2)
Sobrevida global Mediana (meses) (IC 95%) ^(d)	8,9 (6,1; 11,5)	9,6 (6,4; 13,9)	9,6 (6,9; 11,5)

^(a) MTRG confirmada 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 enero 2020: ORIGINAL.

8


 LUIS ALBERTO CRESTA
 DIRECTOR TÉCNICO
 D.N.I.: 13.336.789
 APODERADO


 ANDREA R. MARGÁRIDE
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 IE-2020-09998345-APN-DGA#ANMAT
 APODERADA

Población pediátrica

Resultados del ensayo fase I (NO25390) en población pediátrica

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

Propiedades farmacocinéticas

Vemurafenib es un fármaco de Clase IV (baja solubilidad y permeabilidad), de acuerdo con los criterios descritos en *Biopharmaceutics Classification System*. Los parámetros farmacocinéticos de 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 pacientes en el estado estacionario día 22), así como un análisis farmacocinético poblacional utilizando los datos agrupados de 458 pacientes. De estos pacientes, 457 fueron de raza caucásica.

Absorción

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

Vemurafenib se absorbe con una mediana de $T_{m\acute{a}x}$ 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 $C_{m\acute{a}x}$ en el día 1 fueron $22,1 \pm 12,7$ $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ y $4,1 \pm 2,3$ $\mu\text{g}/\text{ml}$. Después de la administración múltiple de dos dosis diarias de vemurafenib se produjo acumulación marcada. En el análisis no compartimental, después de dosis de 960 mg de vemurafenib dos veces por día, el cociente día 15/día 1 fue de 15 a 17 veces el ABC, y de 13 a 14 veces la $C_{m\acute{a}x}$, obteniendo un ABC_{0-8h} y una $C_{m\acute{a}x}$ de $380,2 \pm 143,6$ $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ y $56,7 \pm 21,8$ $\mu\text{g}/\text{ml}$, respectivamente, bajo condiciones de estado estacionario.

La comida (con alto contenido en grasa) aumenta la biodisponibilidad relativa de una dosis única de 960 mg de vemurafenib. Los cocientes entre las medias geométricas durante el estado de alimentación y ayuno para $C_{m\acute{a}x}$ y ABC fueron de 2,5 y 4,6 a 5,1 veces, respectivamente. La mediana de $T_{m\acute{a}x}$ incrementó de 4 a 7,5 horas cuando se administró una dosis única de vemurafenib con alimentos.

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

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

Distribución

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

Biotransformación

Las proporciones relativas de vemurafenib y de sus metabolitos se caracterizaron en un estudio de balance de masa en seres humanos con una dosis única de vemurafenib marcado con ^{14}C 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 poblacional de vemurafenib en pacientes con melanoma metastásico se estimó en 29,3 litros/día (con un 31,9% de variabilidad entre pacientes). La vida media de eliminación poblacional estimada mediante un análisis farmacocinético poblacional de vemurafenib es de 51,6 horas (el rango del percentil 5° y 95° de las vidas medias estimadas individuales es de 29,8 – 119,5 horas).

En el estudio de balance de masas en seres humanos con vemurafenib administrado por vía oral, se recuperó una media del 95% de la dosis dentro de los 18 días. La mayoría del material relacionado con vemurafenib (94%) se recuperó en heces, y < 1% en la orina. La eliminación renal no parece ser relevante para la eliminación de vemurafenib, mientras que la excreción biliar del compuesto inalterado puede ser una vía de eliminación importante. Vemurafenib es un sustrato e inhibidor *in vitro* de P-gp.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Pacientes pediátricos

Datos farmacocinéticos limitados de seis pacientes adolescentes de 15 a 17 años con melanoma con mutación BRAF V600 positiva en estadio IIIC o IV sugieren que las características farmacocinéticas de vemurafenib en adolescentes son generalmente similares a las de los adultos. Para obtener información sobre el uso pediátrico, véase *Posología y formas de administración*.

Pacientes de edad avanzada

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

Pacientes con insuficiencia renal

En el análisis farmacocinético poblacional utilizando los datos de los ensayos clínicos en pacientes con melanoma metastásico, la insuficiencia renal leve y moderada no influyó sobre el clearance aparente de vemurafenib (clearance de creatinina > 40 ml/min). No hay datos en pacientes con insuficiencia renal grave (véanse *Posología y formas de administración y Precauciones y advertencias*).

Pacientes con insuficiencia hepática

En base a los datos preclínicos y a 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 y ALT en hasta tres veces el límite superior del rango normal no influyeron sobre el clearance aparente de vemurafenib. Los datos son insuficientes para determinar el efecto de la insuficiencia hepática a nivel metabólico o excretor sobre la farmacocinética de vemurafenib (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 que depende del sexo o del 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 del 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 linfo-hematopoyéticas 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 (basándose en la comparación del ABC).

No se han realizado estudios específicos con vemurafenib en animales para evaluar su efecto sobre la fertilidad. Sin embargo, en los estudios de toxicidad a dosis repetidas, no se recogieron hallazgos histopatológicos en los órganos reproductores de los machos y de las hembras, en ratas y en perros en dosis de hasta 450 mg/kg/día (con niveles inferiores a las exposiciones clínicas previstas basándose en la comparación de ABC). No se ha observado teratogenicidad en estudios de desarrollo embrionario en ratas y conejos a dosis de hasta 250 mg/kg/día y 450 mg/kg/día, respectivamente, dando lugar a niveles por debajo de la exposición clínica prevista (basándose en la comparación de ABC).

Sin embargo, las exposiciones en los estudios de desarrollo embrionario estuvieron por debajo de los niveles de exposición clínicos basándose 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*).

Revisión enero 2020: ORIGINAL.

12


LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 15.336.789
APODERADO

IF-2020-09998345-APN-DGA#ANMAT

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
Página 59 de 236

Posología

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

Duración del tratamiento

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

Dosis olvidadas

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

Vómitos

En caso de vómitos después de la administración de vemurafenib, el paciente no debería 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*).

Tabla 6. Esquema de modificación de dosis en base al 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 el tratamiento hasta los grados 0 - 1. Reanudar la dosis con 720 mg dos veces por día (o 480 mg dos veces por día si la dosis ya ha sido disminuida).
2ª Aparición de cualquier reacción adversa de grados 2 o 3 o que continúe después de interrumpir el tratamiento	Interrumpir el tratamiento hasta 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 los grados 0 - 1. Reanudar la dosis con 480 mg dos veces por día (o interrumpir en forma permanente si la dosis ya ha sido disminuida a 480 mg dos veces por día).
2ª Aparición de cualquier reacción adversa de grado 4 o que continúe después de la 1ª reducción de dosis.	Interrumpir en forma permanente

^(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*).

Tabla 7. Esquema de modificación de dosis en base a la prolongación del intervalo QT

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

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos


No se ha establecido la seguridad y eficacia de vemurafenib en pacientes menores de 18 años. Los datos actualmente disponibles están descritos en las secciones *Reacciones adversas; Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacocinéticas y Propiedades farmacodinámicas*; sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica.

Pacientes de edad avanzada

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

Revisión enero 2020: ORIGINAL.

15


 LUIS ALBERTO CRESTA
 DIRECTOR TÉCNICO
 D.N.I.: 13.356.789
 APODERADO


 ANDREA R. MARGARIDE
 IF-2020-09998345-APN-DGA#ANMAT
 D.N.I.: 18.139.067
 APODERADA

Pacientes con insuficiencia renal

Se disponen de datos limitados en pacientes con insuficiencia renal. No se puede descartar un aumento del riesgo de exposición en pacientes con insuficiencia renal grave. Los pacientes con insuficiencia renal grave deben monitorizarse estrechamente (*véanse Precauciones y advertencias y Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacocinéticas*).

Pacientes con insuficiencia hepática

Se dispone de pocos datos en pacientes con insuficiencia hepática. Los pacientes con insuficiencia hepática de grave a moderada pueden tener aumentada la exposición y deben monitorizarse estrechamente, ya que 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

Vemurafenib es para uso oral. 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*). Las reacciones graves de hipersensibilidad pueden incluir el Síndrome de Stevens-Johnson, *rash* generalizado, eritema o hipotensión. En los pacientes que experimenten reacciones graves de hipersensibilidad, se debe interrumpir permanentemente el tratamiento con vemurafenib.

Reacciones dermatológicas

En el ensayo clínico pivotal, en pacientes que recibieron vemurafenib se han 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) asociadas con vemurafenib (*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

Se han notificado casos de reacción dermatológica a la radiación y sensibilización a la radiación en pacientes previamente tratados con radiación, durante o posteriormente al tratamiento con vemurafenib. La mayoría de los casos fueron de naturaleza cutánea, pero algunos afectaron a órganos viscerales con consecuencias mortales (*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*). La prolongación del intervalo QT 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 pacientes 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 frecuente cuando esté clínicamente indicado.

No se recomienda iniciar el tratamiento con vemurafenib en pacientes con QTc > 500 milisegundos (ms). Si durante el tratamiento el intervalo QTc es superior a 500 ms, se debe interrumpir temporalmente la administración de vemurafenib, corregir las alteraciones electrolíticas (incluyendo 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 a las descritas en la Tabla 7. Se recomienda interrumpir permanentemente el tratamiento con vemurafenib si el incremento del intervalo QTc alcanza valores > 500 ms y a la vez se modifica > 60 ms respecto de los valores previos al tratamiento.

Reacciones oftalmológicas

Se han notificado reacciones oftalmológicas graves, incluyendo uveítis, iritis y oclusión venosa retiniana. Se debe controlar rutinariamente a los pacientes para detectar reacciones oftalmológicas (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 de forma rutinaria. Se debe extirpar cualquier lesión cutánea sospechosa, enviar para su evaluación dermatopatológica y tratar de acuerdo con el protocolo estándar local. El médico deberá examinar al paciente mensualmente durante el tratamiento 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 haber recibido instrucciones para que en el caso de que aparezca cualquier cambio en su piel informen a su médico.

Carcinoma de células escamosas no cutáneo (CCEnc)

Se 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 del tratamiento 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 del carcinoma de células escamosas no cutáneo durante 6 meses o hasta el inicio de otro tratamiento antineoplásico. Los hallazgos anómalos deben evaluarse clínicamente como se ha indicado anteriormente.

Nuevo melanoma primario

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

Otras neoplasias malignas

Basado en su mecanismo de acción, vemurafenib 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*). 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, la interrupción temporal del tratamiento o la interrupción permanente del mismo (*véanse Posología y formas de administración y Reacciones adversas*).

Toxicidad renal

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

Revisión enero 2020: ORIGINAL.

19


LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.136.789
APODERADO


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

IF-2020-09998345-APN-DGA#ANMAT

Insuficiencia hepática

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

Insuficiencia renal

No es necesario el ajuste de la dosis inicial para los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Se dispone de datos muy reducidos en pacientes con insuficiencia renal grave (véase *Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacocinéticas*). Los pacientes con insuficiencia renal grave deben utilizar vemurafenib con precaución y deben ser controlados estrechamente.

Fotosensibilidad

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

Contractura de Dupuytren y fibromatosis plantar

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

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

Revisión enero 2020: ORIGINAL.

20

LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.136.789
APODERADO

IF-2020-09998345-APN-DGA#ANMAT
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 13.139.067
APODERADA

Efectos de vemurafenib sobre otros medicamentos

Vemurafenib puede aumentar los niveles plasmáticos de medicamentos que se metabolizan predominantemente por CYP1A2 y disminuir los niveles plasmáticos de medicamentos que se metabolizan predominantemente por CYP3A4. No se recomienda el uso concomitante de vemurafenib con agentes con ventanas terapéuticas estrechas, que sean metabolizados por CYP1A2 y CYP3A4. Antes del tratamiento concomitante con vemurafenib se deberá considerar realizar ajustes de dosis en aquellos medicamentos que se metabolicen predominantemente vía CYP1A2 o CYP3A4 en base a sus ventanas terapéuticas (*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 aumentar los niveles plasmáticos de medicamentos que son sustratos de P-gp. Se debe tener precaución cuando se administre vemurafenib al mismo tiempo que sustratos de P-gp. Se debe considerar una reducción de dosis y/o monitorización adicional de los niveles para medicamentos sustratos de P-gp con estrecho margen terapéutico (por ejemplo, digoxina, dabigatrán etexilato, aliskireno) si estos medicamentos se utilizan concomitantemente con vemurafenib (*véase Interacciones*).

Efectos de otros medicamentos sobre vemurafenib

La coadministración de inductores potentes de la P-gp, glucuronidación, CYP3A4 (por ejemplo, rifampicina, rifabutina, carbamazepina, fenitoína o la hierba de San Juan [hipericina]) puede dar lugar a una disminución de la exposición de vemurafenib y se debe evitar siempre que sea posible (*véase Interacciones*). Con el fin de mantener la eficacia de vemurafenib se deberán considerar tratamientos alternativos con menor potencial inductor. Se deberá tener precaución cuando se administre vemurafenib con inhibidores potentes de CYP3A4/P-gp. Los pacientes deberían ser cuidadosamente monitorizados por seguridad y, si estuviera clínicamente indicado, realizar modificaciones de dosis (*véase Posología y formas de administración, Tabla 6*).

Administración concomitante de ipilimumab

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

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de vemurafenib sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Los pacientes deberán ser conscientes de posibles problemas oculares o 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. Basándose en su mecanismo de acción, vemurafenib puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. No se debe administrar vemurafenib a mujeres embarazadas, a no ser que los beneficios para la madre superen los posibles riesgos para el feto.

Lactancia

Se desconoce si vemurafenib se excreta en la leche materna. No se puede 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 con vemurafenib en animales para evaluar el efecto sobre la fertilidad. Sin embargo, en un estudio de dosis repetidas en ratas y perros, no se observaron hallazgos histopatológicos en los órganos reproductores en machos y hembras (*véase Características farmacológicas – Propiedades, Datos preclínicos sobre seguridad*).

Interacciones

Efectos de vemurafenib en enzimas metabolizadoras de fármacos

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

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

La administración conjunta de vemurafenib aumentó 2,6 veces los niveles plasmáticos (ABC) de la cafeína (sustrato de CYP1A2). En otro ensayo clínico, vemurafenib aumento la $C_{m\acute{a}x}$ y el ABC and ABC de una dosis única de 2 mg de tizanidina (sustrato de CYP1A2) en aproximadamente 2,2 veces y 4,7 veces, respectivamente.

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

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


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

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. La administración concomitante de sustratos del CYP2C8 con un estrecho margen terapéutico, se debe realizar con precaución, ya que vemurafenib puede aumentar sus concentraciones.

Debido a la larga 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.

Revisión enero 2020: ORIGINAL.

23


LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.789
APODERADO


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

IF-2020-09998345-APN-DGA#ANMAT

Radioterapia

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

Efectos de vemurafenib sobre los sistemas transportadores de medicamentos

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

Un estudio de interacción de fármacos demostró que dosis orales múltiples de vemurafenib (960 mg dos veces al día) aumentaron la exposición de una dosis oral única del sustrato de P-gp digoxina, aproximadamente unas 1,8 y 1,5 veces en ABC_{final} y la $C_{máx}$ para digoxina, respectivamente. Se debe tener precaución cuando se dosifica vemurafenib simultáneamente con sustratos de P-gp (por ejemplo, aliskireno, ambrisentán, colchicina, dabigatrán etexilato, digoxina, everolimus, fexofenadina, lapatinib, maraviroc, nilotinib, posaconazol, ranolazina, sirolimus, sitagliptina, talinolol y topotecán) y se podría considerar una reducción de dosis del fármaco concomitante, si está clínicamente indicado. Se debe considerar monitorización adicional para los medicamentos sustratos de P-gp con estrecho margen terapéutico (NTI) (por ejemplo, digoxina, dabigatrán etexilato, aliskireno) (*véase Precauciones y advertencias*).

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

No se puede excluir 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.

Efectos de la administración concomitante de otros medicamentos con vemurafenib

Estudios *in vitro* sugieren que el metabolismo de CYP3A4 y la glucuronidación son responsables del metabolismo de vemurafenib. Parece ser que la excreción biliar es otra importante vía de eliminación. Los estudios *in vitro* han demostrado que vemurafenib es un sustrato de los transportadores activos P-gp y PRCM. Se desconoce actualmente si vemurafenib es también un sustrato para otras proteínas transportadoras. La administración concomitante de inhibidores potentes de CYP3A4 o inductores o inhibidores/inductores de la actividad de las proteínas de transporte puede alterar las concentraciones de vemurafenib.


LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13336.789
APODERADO


ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
IF-2020-09998345-APN-DGA#ANMAT

La administración concomitante de itraconazol, un potente inhibidor de CYP3A4/P-gp, aumentó el ABC de vemurafenib en el estado estacionario en aproximadamente el 40%. Vemurafenib 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). Los pacientes tratados concomitantemente con tales agentes deberían ser cuidadosamente monitorizados por seguridad y, si estuviera clínicamente indicado, realizar modificaciones de dosis (véase *Posología y formas de administración, Tabla 7*).

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

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

Se desconocen los efectos de los inhibidores de P-gp y PRCM que no son tampoco inhibidores potentes de CYP3A4. No se puede excluir que la farmacocinética de vemurafenib pueda verse afectada por tales medicamentos al influir sobre P-gp (por ejemplo, verapamilo, ciclosporina, quinidina) o PRCM (por ejemplo, ciclosporina, gefitinib).

Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad


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


Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas (RAMs) que fueron informadas en los pacientes con melanoma se han enumerado bajo la clasificación de órganos del sistema MedDRA, frecuencia y grado de gravedad. La siguiente clasificación se ha utilizado para ordenarlas por frecuencia: muy frecuentes: $\geq 1/10$, frecuentes: $\geq 1/100$ a $< 1/10$, poco frecuentes: $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$, raras $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$ y muy raras $< 1/10.000$.

Revisión enero 2020: ORIGINAL.

25


LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.331.789
APODERADO


ANDREA B. MARGARIDE
IF-2020-09998345-APN-DGA#ANMAT
CO-DIRECTORA
D.N.I.: 14.139.067
APODERADA

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

Tabla 8. RAMs 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	Raras
Infecciones e infestaciones		Foliculitis		
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)	Carcinoma de células escamosas de la piel ^(d) , queratoacantoma, 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 sistema inmune				Sarcoidosis ⁽¹⁾⁽²⁾⁽⁶⁾
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución del apetito			
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea, disgeusia, mareo	Parálisis del séptimo nervio, neuropatía periférica		

Tabla 8. RAMs 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	Raras
Trastornos oculares		Uveítis	Oclusión venosa retiniana, iridociclitis	
Trastornos vasculares		Vasculitis		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos			
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, vómitos, náuseas, estreñimiento		Pancreatitis ⁽²⁾	
Trastornos hepatobiliares			Lesiones hepáticas (1) (2) (g)	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Reacciones de fotosensibilidad, queratosis actínica, rash, rash maculopapular, prurito, hiperqueratosis, eritema, síndrome de eritrodisestesia palmoplantar alopecia, sequedad cutánea, quemadura solar	Rash papular, paniculitis (incluyendo eritema nodoso), queratosis pilaris	Necrólisis epidérmica tóxica ^(e) , síndrome de Stevens-Johnson ^(f)	Reacción al 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,	Fibromatosis fascial plantar ⁽¹⁾⁽²⁾ , contractura de Dupuytren ⁽¹⁾⁽²⁾	

Tabla 8. RAMs 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	Raras
Trastornos renales y urinarios				Nefritis intersticial aguda ^{(1)(2)(h)} , necrosis tubular aguda ^{(1)(2)(h)}
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga, fiebre, edema periférico, astenia			
Exploraciones complementarias		Aumento de la ALT ^(c) , aumento de la fosfatasa alcalina ^(c) , Aumento de la AST ^(c) , aumento de la bilirrubina ^(c) , aumento de la GGT ^(c) , disminución de peso, prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma, aumento de la creatinina en sangre ^{(1)(2)(h)}		
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos		Potenciación de la toxicidad por radiación ⁽¹⁾⁽²⁾⁽ⁱ⁾		

⁽¹⁾ Eventos procedentes de los informes de seguridad de todos los ensayos clínicos.

⁽²⁾ Eventos 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 NRAS.

⁽⁵⁾ Progresión de adenocarcinoma pancreático preexistente con mutación KRAS.

Revisión enero 2020: ORIGINAL.

28

LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 18.336.789
APODERADO

IF.2020-09998345-APN-DGA#ANMAT
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Aumento de las enzimas hepáticas^(c)

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

Lesiones hepáticas^(g)

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

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

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

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

Carcinoma de células escamosas no cutáneo (CCEnc)

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

Nuevo melanoma primario

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

Potenciación de toxicidad por radioterapia ^(f)

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

En un estudio clínico fase III (MO25515, n= 3.219), se reportó una incidencia mayor de potenciación de la toxicidad por radiación cuando los pacientes con vemurafenib recibieron radiación antes y durante la terapia con vemurafenib (9,1%) en comparación con aquellos pacientes que recibieron de manera concomitante vemurafenib y radiación (5,2%) o a aquellos cuyo tratamiento de radiación fue anterior a vemurafenib (1,5%).

Reacciones de hipersensibilidad ^(g)

Se han notificado reacciones graves de hipersensibilidad asociadas con vemurafenib que incluyen anafilaxia. Las reacciones graves de hipersensibilidad pueden incluir el síndrome de Stevens-Johnson, *rash* generalizado, eritema o hipotensión. En los pacientes que experimenten reacciones graves de hipersensibilidad, se debe interrumpir permanentemente el tratamiento con vemurafenib (véase *Precauciones y advertencias*).

Reacciones dermatológicas ^(h)

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, 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) emergente con el 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*).

Lesión renal aguda ^(h)

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

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

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

Tabla 10. Casos de daño renal agudo en el estudio fase III

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

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

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

IF-2020-09998345-APN-DGA#ANMAT

Sarcoidosis ⁽¹⁾

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

Poblaciones especiales

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 pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) pueden ser más susceptibles a experimentar reacciones adversas, incluyendo CCEc, disminución del apetito y alteraciones cardíacas.

Pacientes según su sexo

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

Población pediátrica

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

Comunicación de reportes de reacciones adversas

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

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

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

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. En caso de sospecha de sobredosis, debe suspenderse el tratamiento con vemurafenib e iniciar los cuidados de soporte.

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

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

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

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

Observaciones particulares

Precauciones especiales de conservación

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

Naturaleza y contenido del envase

Blíster de aluminio – aluminio troquelado en dosis unitarias.

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

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

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

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

Mantenga los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Presentación

Comprimidos recubiertos con 240 mg envase con 56

Revisión enero 2020: ORIGINAL.

33

LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 12.336.789
APODERADO

IF-2020-09998345-APN-DGA#ANMAT
ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA
Página 84 de 236

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

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

Por: Delpharm Milano S.R.L.
Segrate, Italia

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

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

*Fecha de última revisión: enero 2020.
RI+EMA (II/0054)+CDS: 10.0C.*

Revisión enero 2020: ORIGINAL.

34

LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.789
APODERADO

IF-2020-09998345-APN-DGA#ANMAT
ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 13.139.067
PÁGINA 85 DE 236



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-09678752 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 39 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.06.15 19:56:54 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.06.15 19:56:57 -03:00

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

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

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

Contenido de la *Información para el paciente*

1. Qué es Zelboraf y para qué se utiliza
2. Qué información necesita saber antes de recibir Zelboraf
3. Cómo es el tratamiento con Zelboraf
4. Posibles reacciones adversas
5. Conservación de Zelboraf
6. Contenido del envase e información adicional

1. QUÉ ES ZELBORAF Y PARA QUÉ SE UTILIZA

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

Solamente puede utilizarse en pacientes que tengan un cambio (mutación) en el gen llamado "BRAF". Este cambio puede haber causado que el melanoma se desarrolle.

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

Revisión enero 2020: ORIGINAL.

1

LUIS ALBERTO CUESTA
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.366.789
APODERADO

ANEP
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

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 al melanoma,** ya que Zelboraf puede causar progresión de ciertos tipos de cáncer.

Reacciones a la radioterapia

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

Revisión enero 2020: ORIGINAL.

2


LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.789
APODERADO


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

IF-2020-09998345-APN-DGA#ANMAT

Trastornos del corazón

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

Problemas visuales

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

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

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

Inspeccione su piel antes, durante y después del tratamiento

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

Problemas en el riñón o hígado

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

Protección solar

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

Niños y adolescentes

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

Uso de Zelboraf con otros medicamentos

Antes de empezar el tratamiento, informe a su médico si está utilizando o ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar 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.

Revisión enero 2020: ORIGINAL.

4

LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.788
APODERADO

IF-2020-09998345-APN-DGA#ANMAT
ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 8.139.067
APODERADA
Página 102 de 236

- Medicamentos que interfieren con una proteína llamada P-gp o PRCM (por ejemplo, verapamilo, ciclosporina, ritonavir, quinidina, itraconazol, gefitinib).
- Medicamentos que podrían tener una interacción con una proteína llamada P-g (por ejemplo, aliskireno, colchicina, digoxina, everolimus, fexofenadina) o con una proteína llamada PRCM (por ejemplo, metotrexato, mitoxantrona, rosuvastatina).
- Medicamentos que estimulan a las proteínas metabólicas llamadas CYP3A4 o al proceso de metabolización llamado glucuronidación (por ejemplo, rifampicina, rifabutina, carbamazepina, fenitoína o hierba de San Juan [*Hypericum perforatum*]).
- Medicamentos que inhiben de manera potente la proteína metabolizadora CYP3A4 (por ejemplo, ritonavir, saquinavir, telitromicina, ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, nefadozona, atazanavir).
- Un medicamento que se usa para prevenir la formación de coágulos sanguíneos llamado warfarina.
- Un medicamento llamado ipilimumab, otro medicamento para el tratamiento del melanoma. La combinación de este fármaco con Zelboraf no está recomendada por verse aumentada la toxicidad en hígado.

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

Embarazo y lactancia

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

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

Revisión enero 2020: ORIGINAL.

5


 LUIS ALBERTO CRESTA
 DIRECTOR TÉCNICO
 D.N.I.: 17.336.789
 APODERADO


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

IF-2020-09998345-APN-DGA#ANMAT

Conducción de vehículos y uso de máquinas

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

Información importante acerca de algunos componentes de Zelboraf

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

3. CÓMO ES EL TRATAMIENTO CON ZELBORAF

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

Cuántos comprimidos debe tomar

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

Tome sus comprimidos

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

Si toma más Zelboraf del que debe

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

Revisión enero 2020: ORIGINAL.

6


LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.436.789
APODERADO


ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
IF-2020-09998345-APN-DGA#ANMAT
APODERADA

Si olvidó tomar Zelboraf

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

Si interrumpe el tratamiento con Zelboraf

Es importante tomar Zelboraf durante el tiempo de tratamiento prescrito por su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este producto, pregunte a su médico.

4. POSIBLES REACCIONES ADVERSAS

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

Reacciones alérgicas graves

Si sufre:

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

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

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

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

- Erupción en la piel, ampollas, exfoliación o decoloración cutánea.
- Dificultad para respirar, que puede estar acompañada por 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.

Revisión enero 2020: ORIGINAL.

7

LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.789
APODERADO

IF-2020-09998345-APN-DGA#ANMAT
ANDREA R. MARGARITE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 13.139.067
APODERADA
Página 105 de 236

A continuación, se enumeran las reacciones adversas por orden de frecuencia:

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

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

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes)

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

- Inflamación del tejido graso bajo la piel.
- Resultados anormales en análisis de sangre en parámetros renales (aumento de creatinina).
- Cambios en los resultados de las pruebas del hígado (aumento de la GGT).
- Disminución de los glóbulos blancos (neutropenia).

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

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

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.
- Enfermedades inflamatorias que afectan principalmente a piel, pulmones y ojos (sarcoidosis).
- Tipos de daño renal caracterizados por inflamación (nefritis intersticial aguda) o daño en los túbulos del riñón (necrosis tubular aguda).

Comunicación de reportes de reacciones adversas

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

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

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

5. CONSERVACIÓN DE ZELBORAF

- Mantener este medicamento fuera del alcance y de la vista de los niños.
- No utilizar este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase y en el blíster, después de “VEN”. Corresponde al último día del mes que se indica.
- Conservar a temperatura inferior a 30°C, en el envase original y protegido de la humedad.
- La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

6. CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de Zelboraf

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

Aspecto del producto y contenido del envase


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

Fecha de última revisión: enero 2020.

RI+EMA (II/0054)+CDS: 10.0C.

Revisión enero 2020: ORIGINAL.

10


LUIS ALBERTO NESTA
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.789
APODERADO


IF-2020-09998345-APN-DGA#ANMAT
ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA
Página 108 de 236



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-09678752 INF PAC

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 11 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.06.15 19:55:26 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.06.15 19:56:28 -03:00