



"2012 - Año de Homenaje al Dr. D. MANUEL BELGRANO"

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

**DISPOSICIÓN N° 5955**

**BUENOS AIRES, 10 OCT 2012**

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-005539-12-1 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

**CONSIDERANDO:**

Que por las presentes actuaciones PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. E I., solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será importada a la República Argentina.

J, Que el producto a registrar se encuentra autorizado para su consumo público en el mercado interno de por lo menos uno de los países que integran el ANEXO I del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16.463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 4° del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.

*[Firma manuscrita]*



"2012 - Año de Homenaje al Dr. D. MANUEL BELGRANO"

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

**DISPOSICIÓN N° 5955**

Que se demuestra que el Establecimiento está habilitado, contando con laboratorio de control de calidad propio.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos 1490/92 y 425/10.

Por ello;

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

DISPONE:



"2012 - Año de Homenaje al Dr. D. MANUEL BELGRANO"

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

**DISPOSICIÓN N° 5955**

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial ZELBORAF y nombre/s genérico/s VEMURAFENIB, la que será importada a la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite N° 1.2.3., por PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. E I., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º - Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD, CERTIFICADO N°, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación

4  
Jul 1



"2012 - Año de Homenaje al Dr. D. MANUEL BELGRANO"

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

**DISPOSICIÓN N° 5955**

técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 6º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 7º - Establécese que la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. E I., deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia de la Dirección de Evaluación de Medicamentos, mediante Expediente N° 1-47-9701-12-5.

ARTICULO 8º - En caso de incumplimiento de lo dispuesto en el artículo anterior, esta Administración Nacional podrá proceder a la suspensión de comercialización del producto, cuando razones de salud pública así lo ameriten.

ARTICULO 9º - Regístrese. Inscribábase en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente; cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°:1-0047-0000-005539-12-1

DISPOSICIÓN N°: **5955**

**Dr. OTTO A. ORSINGER**  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.



"2012 - Año de Homenaje al Dr. D. MANUEL BELGRANO"

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

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS DE LA ESPECIALIDAD  
MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE DISPOSICIÓN ANMAT No: **9 5 5**

Nombre comercial: ZELBORAF.

Nombre/s genérico/s: VEMURAFENIB.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: ROCHE S.P.A.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: VIA MORELLI 2, SEGRATE,  
MILANO, ITALIA.

5.  
Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: RAWSON 3150,  
RICARDO ROJAS, PDO. TIGRE, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

País de procedencia y consumo integrante del Anexo I del Decreto 150/92 (t.o.  
Dec. 177/93): SUIZA.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se  
detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: ZELBORAF.

Clasificación ATC: L01XE15.

2



"2012 - Año de Homenaje al Dr. D. MANUEL BELGRANO"

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

**5 9 5 5**

Indicación/es autorizada/s: INDICADO EN MONOTERAPIA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES ADULTOS CON MELANOMA NO RESECABLE O METASTASICO CON MUTACION DE BRAF V600 POSITIVA.

Concentración/es: 240 mg de VEMURAFENIB (EN FORMA DE COPRECIPITADO DE VEMURAFENIB Y SUCCINATO ACETATO DE HIPROMELOSA).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: VEMURAFENIB (EN FORMA DE COPRECIPITADO DE VEMURAFENIB Y SUCCINATO ACETATO DE HIPROMELOSA) 240 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 5.950 mg, TALCO 2.960 mg, DIOXIDO DE TITANIO 4.982 mg, CROSCARMELOSA SODICA 29.400 mg, HIDROXIPROPILCELULOSA 4.250 mg, POLIVINIL ALCOHOL 8.000 mg, OXIDO DE HIERRO ROJO (E 172) 0.018 mg, SILICE COLOIDAL ANHIDRA 10.400 mg, MACROGOL 3350 4.040 mg.

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/AL.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 56 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 56 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Período de vida útil: 24 MESES.

*[Handwritten signature]*



"2012 - Año de Homenaje al Dr. D. MANUEL BELGRANO"

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

Forma de conservación: CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL Y PROTEGIDO DE LA HUMEDAD. TEMPERATURA HASTA: 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: ROCHE S.P.A.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: VIA MORELLI 2, SEGRATE, MILANO, ITALIA.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: RAWSON 3150, RICARDO ROJAS, PDO. TIGRE, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

País de procedencia y consumo integrante del Anexo I del Decreto 150/92 (t.o. Dec. 177/93): SUIZA.

DISPOSICIÓN N°: **5 9 5 5**

M  
K

Dr. OTTO A. ORSINGER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.



"2012 - Año de Homenaje al Dr. D. MANUEL BELGRANO"

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

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S  
DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE  
DISPOSICIÓN ANMAT N°: 5955

Dr. OTTO A. ORSINGER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.



5955



**PROYECTO DE ROTULOS Y ENVASES**


***Blisters de 8 comprimidos:***


**Zelboraf®  
Vemurafenib  
Roche**

**240 mg  
Comprimidos recubiertos**

**Fecha de vencimiento: ...**

**Lote N°: ...**

  
LUIS ALBERTO CRESTA  
FARMACEUTICO  
D.N.I.: 13.326.788  
DIRECTOR TECNICO

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



**PROYECTO DE ROTULOS Y ENVASES**

**Envase con 7 blísters de 8 comprimidos (56 comprimidos):**

**Zelboraf®  
Vemurafenib  
Roche**

**Industria Italiana  
Expendio bajo receta archivada**

**240 mg  
Comprimidos recubiertos**

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

**Posología y formas de administración:** véase prospecto de envase.

**Vía de administración:** oral.

**Forma farmacéutica:** comprimidos recubiertos.

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

**Mantenga los medicamentos fuera del alcance de los niños.**

**Fecha de vencimiento:** ...

**Lote N°:** ...


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

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

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

**Fecha de última revisión:** Marzo 2012.  
**NP + CDS:** 1.0C

  
 LUIS ALBERTO CRESTA  
 FARMACÉUTICO  
 D.N.I.: 18.236.789  
 DIRECTOR TÉCNICO

  
 ANDREA R. MARGARIDE  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA  
 D.N.I.: 18.239.067  
 ANDERADA

**PROYECTO DE ROTULOS Y ENVASES**



5955


***Blisters de 8 comprimidos:***


**Zelboraf®  
Vemurafenib  
Roche**

**240 mg  
Comprimidos recubiertos**

**Fecha de vencimiento: ...**

**Lote N°: ...**

  
LUIS ALBERTO ORESTA  
FARMACEUTICO  
D.N.I.: 13.336.789  
DIRECTOR TÉCNICO

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



**PROYECTO DE ROTULOS Y ENVASES**

*Envase con 7 blisters de 8 comprimidos (56 comprimidos):*

**Zelboraf®  
Vemurafenib  
Roche**

Industria Italiana  
Expendio bajo receta archivada

**240 mg  
Comprimidos recubiertos**

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

**Posología y formas de administración:** véase prospecto de envase.

**Vía de administración:** oral.

**Forma farmacéutica:** comprimidos recubiertos.

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

Mantenga los medicamentos fuera del alcance de los niños.

**Fecha de vencimiento:** ...

**Lote N°:** ...

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

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

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

*Fecha de última revisión:* Marzo 2012.  
*NP + CDS:* 1.0C

LUIS ALBERTO CRESTA  
FARMACÉUTICO  
D.N.I.: 12.886.789  
DIRECTOR TÉCNICO

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



**PROYECTO DE ROTULOS Y ENVASES**


***Blisters de 8 comprimidos:***

**Zelboraf®  
Vemurafenib  
Roche**

**240 mg  
Comprimidos recubiertos**

**Fecha de vencimiento: ...**

**Lote N°: ...**

  
**LUIS ALBERTO CRESTA  
FARMACÉUTICO  
D.N.I.: 13.336.789  
DIRECTOR TÉCNICO**

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



**PROYECTO DE ROTULOS Y ENVASES**

*Envase con 7 blisters de 8 comprimidos (56 comprimidos):*

**Zelboraf®  
Vemurafenib  
Roche**

Industria Italiana  
Expendio bajo receta archivada

**240 mg  
Comprimidos recubiertos**

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

**Posología y formas de administración:** véase prospecto de envase.

**Vía de administración:** oral.

**Forma farmacéutica:** comprimidos recubiertos.

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

Mantenga los medicamentos fuera del alcance de los niños.

**Fecha de vencimiento:** ...

**Lote N°:** ...

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

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

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

*Fecha de última revisión:* Marzo 2012.  
*NP + CDS:* 1.0C

LUIS ALBERTO CRESTA  
FARMACÉUTICO  
D.N.I.: 10.136.789  
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 10.139.067  
APODERADA



**PROYECTO DE PROSPECTO DE ENVASE**  
(Aprobado a la Disposición N° 396/96)

Zelberaf®  
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 sódico de hiprocitosina), en un excipiente compuesto por croscarmelosa sódica 29,4 mg, sílice coloidal anhidra 10,4 mg, estearato de aluminio 1,93 mg, hidroxipropilcelulosa 4,23 mg, polí (alcohol vinílico) 8 mg, óxido de titanio (E171) 4,982 mg, Macrogol 3350: 4,040 mg, talco 2,960 mg, óxido de hierro rojo (E172) 0,018 mg.

Comentarios [R(A)] Incorporación de datos técnicos en prospecto inglés.

**Acción terapéutica**

Agente antineoplásico, inhibidor de la proteína quinasa.

Comentarios [R(A)] Incorporación de datos técnicos en prospecto francés, código ATC y EMA.

**Indicaciones**

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

Comentarios [R(A)] Incorporación de datos técnicos en los prospectos por EMA. Datos de EMA más completos que CDH. La se de EMA por evidencia de equivalencia.

**Características farmacológicas - Propiedades**

Código ATC: L01XE15.  
Grupo farmacoterapéutico: Inhibidores de la proteína quinasa.

**Propiedades farmacodinámicas**

**Mecanismo de acción y efectos farmacodinámicos**

Vemurafenib es una molécula de bajo peso molecular, que se administra por vía oral, inhibidor de la serina-treonina quinasa BRAF. Las mutaciones en el gen BRAF, las cuales sustituyen el aminoácido valina en la posición 600, dan lugar a la activación de las proteínas BRAF, las cuales actúan promoviendo la proliferación celular en ausencia de los factores de crecimiento que normalmente son requeridos para la proliferación.

Comentarios [R(A)] Incorporación de datos técnicos en los prospectos por EMA. Datos de EMA más completos que CDH. La se de EMA por evidencia de equivalencia.

  
LUIS ALBERTO CRESTA  
FARMACÉUTICO  
D.N.I.: 13.38.789  
DIRECTOR TÉCNICO

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



Resultados preliminares generados en las valoraciones biológicas han demostrado que vemurafenib puede inhibir de forma potente las quinasas BRAF mediante la activación de la mutación del codón 600 (Tabla 1).

Tabla 4. Actividad inhibidora de quinasas del vemurafenib frente a las diferentes quinasas BRAF.

Quinasa	Frecuencia estimada en melanoma con mutación V-600 <sup>9)</sup>	Concentración inhibidora 50 (nM)
BRAF <sup>V600E</sup>	97,2%	10
BRAF <sup>V600K</sup>	5,6%	7
BRAF <sup>V600R</sup>	1%	9
BRAF <sup>V600D</sup>	< 0,1%	7
BRAF <sup>V600G</sup>	< 0,1%	8
BRAF <sup>V600M</sup>	< 0,1%	7
BRAF <sup>WT</sup>	0	14
BRAF <sup>WT</sup>	NA	39

<sup>9)</sup> Estimado a partir de 2008 melanomas con mutaciones confirmadas en el codón 600 de BRAF, en la base de datos pública COSMIC, release 54 (Julio 2011).

Este efecto inhibidor ha sido confirmado en las valoraciones de fosforilación de ERK y de antiproliferación celular utilizando líneas celulares de melanoma que expresan mutaciones V600 del BRAF. En valoraciones celulares antiproliferación, las líneas celulares IC50 frente a las V600 mutadas (líneas celulares mutadas V600E, V600R, V600D y V600K) variaron desde 0,016 hasta 1,131 µM, mientras que la concentración inhibidora de las líneas celulares 50 frente a los tipos nativos de BRAF fueron 12,06 y 14,32 µM, respectivamente.

**Determinación del estado de la mutación BRAF**

Antes de comenzar el tratamiento con vemurafenib, los pacientes deben haber confirmado, por un test validado, la mutación positiva V600 de BRAF en el tumor. En los ensayos clínicos fase II y fase III, los pacientes elegibles se identificaron utilizando un ensayo de asociación de la reacción en cadena de la polimerasa a tiempo real (Test de Cobas® 4800 para la mutación BRAF V600). Este equipo de ensayo tiene el marcado CE y se utiliza para evaluar el estado de la mutación BRAF del ADN aislado de una muestra de tejido tumoral fijada con formal 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 detecta las mutaciones menos comunes de BRAF V600D y V600K, con misma sensibilidad. De las mutaciones disponibles de los estudios clínicos y no clínicos que habían sido identificadas con la mutación positiva en el Test de Cobas y que adicionalmente fueron analizadas por secuenciación no se identificaron muestras de tipo nativo, tanto en la secuenciación por Sanger como por la secuencia 454.

Comentario: [Cobas] incorporación de estos temas en las especificaciones de la prueba de Cobas para el análisis de la mutación BRAF a un nivel de sensibilidad de secuenciación.

LUIS ALBERTO CRESTA  
FARMACEUTICO  
D.N.I.: 13.336.799  
DIRECTOR TÉCNICO

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





**Seguridad y eficacia clínica**

La eficacia de vemurafenib ha sido estudiada en 336 pacientes de un ensayo clínico fase III (NO25026) y 132 pacientes de un ensayo clínico fase II (NP 22657). Un requerimiento para todos los pacientes fue que tuvieran melanoma avanzado con mutación BRAF V600E de acuerdo al Test de Mutación V600 Cobas 4800.

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

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

Se aleatorizaron un total de 675 pacientes para recibir vemurafenib (n=337) o dacarbazina (n=338). La mayoría de los pacientes aleatorizados para recibir vemurafenib, fueron hombres (56%) y de raza caucásica (99%), la edad media fue de 54 años (un 24% fueron ≥ 65 años), todos los pacientes tenían un estado de estado de la enfermedad de estadio del grupo oncológico cooperativo (ECOG) de 0 ó 1, y la mayoría de los pacientes (80%) tenían un estado MTC de la enfermedad. Las variables principales finales de eficacia fueron la *s* sobrevida global (SG) y la sobrevida libre de progresión (SLP).

En un análisis interno prospectivo con fecha de corte el 30 de diciembre de 2010, se observó una mejora significativa en las variables principales del ensayo de sobrevida global (p < 0,0001) y sobrevida libre de progresión (p < 0,0001) (test de log-rank no estratificado). La recomendación del Comité de Monitoreo de Datos de Seguridad (Upper Data Safety Monitoring Board (DSMB)) fue que estos resultados fueran reportados 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 posterior a partir de entonces se basaron a tal efecto y como se describe en la Tabla 2.

**Tabla 2. Sobrevida Global en pacientes no tratados previamente con melanoma con mutación BRAF V600E positiva según se define en el estudio a la fecha de corte de datos (n=338 dacarbazina, n=337 vemurafenib).**

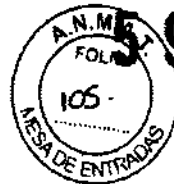
Fecha de corte de datos	Tratamiento	Número de pacientes (%)	Hazard Ratio (IC del 95%)	Número de pacientes que cruzaron de grupo (%)
30 diciembre de 2010	Dacarbazina	75 (22)	0,37 (0,26; 0,55)	0 (no aplicable)
	Vemurafenib	43 (13)		
31 de marzo de 2011	Dacarbazina	122 (36)	0,44 (0,33; 0,59) <sup>SD</sup>	50 (15%)
	Vemurafenib	78 (23)		
3 de octubre de 2011	Dacarbazina	175 (52)	0,62 (0,49; 0,77) <sup>SD</sup>	81 (24%)
	Vemurafenib	159 (47)		

<sup>SD</sup> Resultados observados en la fecha de cruce de pacientes.  
Resultados observados en la fecha del cruce de pacientes: 31 de marzo: RR (IC del 95%) = 0,47 (0,35; 0,62); 3 de octubre: RR (IC del 95%) = 0,67 (0,54; 0,84).

Comentario (INCAE) Inspección de todos los datos en los expedientes por EMA.  
Todos los datos más completos que EMA.  
Léase de EMA con respecto al consentimiento.

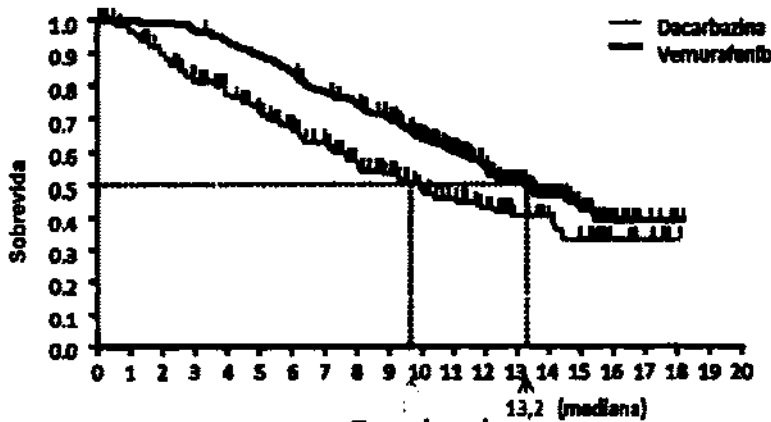
LUIS ALBERTO CRESTA  
FARMACEUTICO  
D.N.I.: 13.388.789  
DIRECTOR TÉCNICO

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



955

Figura 1. Curvas de supervivencia global de Kaplan-Meier – pacientes no tratados previamente (corte de datos: 3 de octubre de 2011).



Número de pacientes en riesgo	Tiempo (meses)																				
Dacarbazina	338	328	274	242	215	191	169	150	122	101	79	62	46	31	22	13	6	4	1	0	0
Vemurafenib	387	336	283	236	193	159	130	108	79	52	31	17	11	6	4	3	2	1	0	0	0

La Tabla 3 muestra el efecto del tratamiento para todas las variables de estratificación preespecificadas las cuales se establecerán como factores pronóstico.

Tabla 3. Supervivencia global en pacientes no tratados previamente con melanoma con mutación positiva BRAF V600, estratificados por LDH, estado del tumor y estatus ECOG (fecha de corte de datos 3 de octubre de 2011), resultados censurados en el momento del cruce de pacientes.

Variable de estratificación	N°	Hazard Ratio	Intervalo de Confianza del 95%
LDH normal	391	0,65	0,46; 0,91
LDH >ULN	284	0,50	0,37; 0,67
Estado IIIc/M1A/M1B	234	0,87	0,56; 1,34
Estado M1C	441	0,52	0,40; 0,67
ECOG PS=0	459	0,64	0,47; 0,86
ECOG PS=1	216	0,52	0,37; 0,73

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

Comentarios EMAE: Inocuidad de los datos en los reportes por EMA. Texto de EMA para el informe de EMA. Los datos de supervivencia de los pacientes.

LUIS ALBERTO CRESTA  
FARMACÉUTICO  
D.N.I.: 13.334.789  
DIRECTOR TÉCNICO

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





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

**Población pediátrica**

La Agencia Europea de Medicamentos ha dispensado de la obligación de presentar los resultados de estudios de farmacovigilancia en todos los grupos de la población pediátrica con melanoma (véase Posología y forma de administración).

Comentarios [200500]: Incompleción de todos los datos de los resultados por EMA. Datos de EMA por completar con CHN. La EMA de EMA es un elemento de comercialización.

**Propiedades farmacocinéticas**

Vemurafenib es un fármaco de Clase IV (baja solubilidad y permeabilidad), de acuerdo a los criterios descritos en Biopharmaceutics Classification System. Los parámetros farmacocinéticos para vemurafenib se determinaron utilizando un método no comparativo 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) (véase 2.2), así como un análisis farmacocinético poblacional utilizando el conjunto de los datos de 458 pacientes. De estos pacientes, 457 fueron de raza caucásica.

Comentarios [200500]: Incompleción de todos los datos de los resultados por EMA. Datos de EMA por completar con CHN. La EMA de EMA es un elemento de comercialización.

**Absorción**

Se desconoce la biodisponibilidad absoluta de los comprimidos recubiertos de vemurafenib 240 mg. Vemurafenib a dosis de 960 mg dos veces por día se absorbe con una mediana de  $T_{max}$  de aproximadamente 7 horas. Vemurafenib exhibe una alta variabilidad interpaciente. En el ensayo fase II, la  $AUC_{0-24}$  y la  $C_{max}$  en el día 1 fueron  $23.1 \pm 13.7$   $\mu\text{g}/\text{h}$  y  $4.1 \pm 2.3$   $\mu\text{g}/\text{mL}$ . Después de la administración repetida de vemurafenib a una dosis diaria se produjo acumulación. En el análisis no comparativo, después de dosis con 960 mg de vemurafenib dos veces por día, la relación Día 15 / Día 1 fue de 1.5 a 1.3 veces en  $AUC_{0-24}$  y de 1.3 a 1.4 veces en  $C_{max}$ , utilizando una  $AUC_{0-24}$  y una  $C_{max}$  de  $380.2 \pm 143.6$   $\mu\text{g}/\text{h}$  y  $36.7 \pm 21.0$   $\mu\text{g}/\text{mL}$ , respectivamente, bajo condiciones de estado estacionario.

Actualmente, se desconoce el efecto de la comida en la absorción de vemurafenib. La variabilidad en la exposición de vemurafenib puede ocurrir debido a las diferencias en el contenido del fluido gástrico, volumen, pH, movilidad y tiempo de tránsito 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 indica el resultado de la relación promedio de 1,13 entre las concentraciones antes y 2 - 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 h<sup>-1</sup> (con 101% de variabilidad entre pacientes).

Comentarios [200500]: Incompleción de todos los datos de los resultados por EMA. Datos de EMA por completar con CHN. La EMA de EMA es un elemento de comercialización.

**Distribución**

El volumen de distribución aparente para vemurafenib en los pacientes con melanoma metastásico se estimó en 91 L (con un 64,5% de variabilidad entre pacientes). *In vitro*, la unión del vemurafenib a las proteínas plasmáticas humanas es muy alta (> 99%).

Comentarios [200500]: Incompleción de todos los datos de los resultados por EMA. Alivados con CHN LA.

LUIS ALBERTO CRESTA  
FARMACÉUTICO  
D.N.I.: 13.346.789  
DIRECTOR TÉCNICO

6  
ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: I.B.139.067  
APODERADA



**Metabolismo**

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

Comentarios [EM/MS]: Incorporación de datos basados en los reportes por EMA.  
Temas de EMA que completan que CDH.  
LA se dejó EMA a ser revisado de conformidad.

**Eliminación**

El clearance aparente de vemurafenib en pacientes con melanoma metastásico se estimó en 29,3 l/día (con un 31,9% de variabilidad entre pacientes). La vida media de eliminación poblacional estimada mediante un análisis farmacocinético poblacional para vemurafenib es de 51,6 horas (el rango del percentil 5° y 95° de las vidas medias estimadas individual es 29,8 - 119,5 horas).

En el estudio de balance de masa de humanos con vemurafenib administrado por vía oral, se recuperó una media del 99% de la dosis dentro de los 14 días. La mayoría del material relacionado con vemurafenib (94%) se recuperó en heces, y < 1% en la orina. Sin embargo, debido a que no se conoce la farmacocinética exacta, así como acerca de la importancia que puede tener la excreción renal y hepática del clearance del componente original de vemurafenib. Vemurafenib es un sustrato e inhibidor *in vitro* de P-gp.

Comentarios [EM/MS]: Incorporación de datos basados en los reportes por EMA.  
Temas de EMA que completan que CDH.  
LA se dejó EMA a ser revisado de conformidad.

**Farmacocinética en poblaciones especiales**

**Pacientes pediátricos**

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

**Pacientes de edad avanzada**

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

Comentarios [EM/MS]: Incorporación de datos basados en los reportes por EMA.  
Albateral con CDH LA.

**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 en el clearance aparente de vemurafenib (Clarence de creatinina > 40 ml/min). No hay datos en pacientes con insuficiencia renal grave (véase Toxicología y formas de administración, y Precauciones y advertencias).

Comentarios [EM/MS]: Incorporación de datos basados en los reportes por EMA.  
Temas de EMA que completan que CDH.  
LA se dejó EMA a ser revisado de conformidad.

LUIS ALBERTO CRESTA  
FARMACÉUTICO  
D.N.I.: 13.418.789  
DIRECTOR TÉCNICO

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

**Pacientes con insuficiencia hepática**

En *pacientes* con insuficiencia hepática y a un estudio de balance de masa en humanos, la mayor parte de venmarafenib se elimina por vía hepática. En el análisis farmacocinético poblacional utilizando los datos de los estudios clínicos en pacientes con insuficiencia hepática, los aumentos en AST y ALT en hasta tres veces el límite superior del rango normal no intervinieron en el clearance aparente de venmarafenib. Los datos son insuficientes para determinar el efecto de la insuficiencia hepática a nivel metabólico y excretor sobre la farmacocinética de venmarafenib (*Módulo Farmacología y forma de administración; y Precauciones y advertencias*).

Comentario [BNCAR2]: Insuficiencia de datos hepáticos en los estudios por EMA. Datos de EMA más completos que COA. I.R. en días EMA con estudio de comercialización.

**Pacientes según su género**

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 44% mayor en hombres que en mujeres. Sin embargo, las diferencias en la exposición no son lo suficientemente grandes como para justificar un ajuste de dosis en función del tamaño corporal o género.

Comentario [BNCAR2]: Insuficiencia de datos hepáticos en los estudios por EMA. Datos de EMA más completos que COA. I.R. en días EMA con estudio de comercialización.

**Datos preclínicos sobre seguridad**


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

Los estudios de toxicidad a dosis repetidas, identificaron el hígado y la médula ósea como órganos diana en el perro. En el estudio llevado a cabo en perros durante 13 semanas, se observaron efectos tóxicos reversibles en el hígado (nerosis hepatocelular y disfunción hepática) con exposiciones por debajo a las previstas en la práctica clínica (en base a comparaciones de ABC). En un estudio en perros de 39 semanas con dosis de inicio por día, que finalizó prematuramente, se detectó necrosis de la médula ósea focal en los perros con exposiciones similares a las previstas en la práctica clínica (en base a comparaciones de la ABC). En un estudio observado *in vivo* en médula ósea, se observó una ligera disminución en algunas de las poblaciones celulares linfocitomonocíticas de ratas, perros y humanos, en concentraciones clínicamente relevantes.

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

No se han realizado estudios específicos con venmarafenib en animales para evaluar su efecto sobre la fertilidad. Sin embargo, en los estudios de dosis repetidas, no se recogieron hallazgos histopatológicos en los órganos reproductores de los machos y de las hembras, en ratas y en perros en dosis de hasta 450 mg/kg/día (con niveles inferiores a las exposiciones clínicas previstas basado en la comparación de ABC). No se ha observado retraso o alteración en el desarrollo embrionario en ratas y conejos con dosis de hasta 250 mg/kg/día y 450 mg/kg/día, respectivamente, dando lugar a niveles por debajo de la exposición clínica prevista (basado en la comparación de ABC). Sin embargo, las exposiciones en los estudios de desarrollo embrionario estuvieron por debajo de los niveles clínicos basado en la comparación de ABC, es por tanto difícil definir en que medida estos resultados pueden ser extrapolados a humanos. Por lo tanto, no se puede excluir un efecto de venmarafenib en el feto. No se han realizado estudios acerca del desarrollo pre y postnatal.

Comentario [BNCAR2]: Insuficiencia de datos hepáticos en los estudios por EMA. Datos de EMA más completos que COA. I.R. en días EMA con estudio de comercialización.

  
 LUIS ALBERTO CRESTA  
 FARMACÉUTICO  
 D.N.I.: 13.338.759  
 DIRECTOR TÉCNICO

  
 ANDREA R. MARGARIDE  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA  
 D.N.I.: 8.139.067  
 APODERADA



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 la médula ósea de ratas realizado con vemurafenib.

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

Comentarios DM(A33): Incorporación de datos toxicológicos en los estudios por EMA. Aliméntate con CD: LA

**Fisiología 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 el tratamiento con vemurafenib, los pacientes deben tener un diagnóstico de estatus BRAF V600E positivo en el tumor, confirmado por un test validado (véase *Indicaciones y advertencias*, y *Características farmacológicas - Propiedades farmacodinámicas*).

**Farmacología**

La dosis recomendada de vemurafenib es 960 mg (4 comprimidos de 240 mg) dos veces por día (equivalente a una dosis diaria total de 1.920 mg). La primera dosis debe tomarse por la mañana y la segunda dosis debe tomarse por la noche, aproximadamente 12 horas más tarde. Ambas dosis deben ser tomadas ya sea 1 hora antes o bien 2 horas después de las comidas.

La biodisponibilidad durante el consumo de alimentos no ha sido evaluada hasta el momento, razón por la cual estos horarios deben respetarse estrictamente.

Comentarios DM(A33): Incorporación de datos toxicológicos en los estudios por EMA. Tanto de EMA con suplementos CD: LA se debe EMA con suplementos de compatibilidad.

Comentarios DM(A33): Incorporación de datos toxicológicos en los estudios por EMA. Aliméntate con CD: LA. Tanto de EMA en sus estudios.

**Duración del tratamiento**

El tratamiento con vemurafenib debe continuarse hasta progresión de la enfermedad o hasta que aparezca una toxicidad no aceptable (véase *Tabla 5*).

**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.

Comentarios DM(A33): Incorporación de datos toxicológicos en los estudios por EMA. Tanto de EMA con suplementos CD: LA se debe EMA con suplementos de compatibilidad.

**Vómitos**

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

Comentarios DM(A33): Incorporación de datos toxicológicos en los estudios por EMA. No figura en CD: LA.

LUIS ALBERTO ORESTA  
FARMACEUTICO  
D.N.I.: 13.338.788  
DIRECTOR TÉCNICO

9  
ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 18.139.067  
APDERRADA



**Ajustes de la posología**

Para controlar las reacciones adversas o la prolongación del intervalo QTc puede ser necesario una reducción de la dosis, una interrupción temporal y/o la interrupción permanente del tratamiento (véase Tabla 5). No se recomienda el ajuste de la posología por debajo de una dosis de 480 mg dos veces por día.

En caso 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 5. Esquema de modificación de dosis en base al grado de cualquier reacción adversa.

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

<sup>1</sup> La intensidad de las reacciones adversas citadas se clasifican según los Criterios Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 (CTC-AE).

Contenido (B) (4) (2): Inapropiado de datos científicos. No se debe usar. Almacenar con CDH 1.4.

LUIS ALBERTO ORESTA  
FARMACEUTICO  
D.N.I.: 13.338.129  
DIRECTOR TÉCNICO

10  
ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 18.139.067  
APODERADA





En un estudio fase II, no controlado, abierto, en pacientes con melanoma metastásico previamente tratados, se observó 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).

Comentarios (IM/AM): Inapropiada de tener listado en los aprobados por EMA. No figura en CDH LA.

Tabla 6. 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 aumentó por encima de >500 ms y cambios > 60 ms de los valores de pretratamiento	Interrumpir de forma permanente.
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 (véase Precauciones y advertencias; Medidas de monitorización). Reducir la dosis de 725 mg dos veces por día (o 480 mg dos veces por día si la dosis ya ha sido disminuida).
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 (véase Precauciones y advertencias; Medidas de monitorización). Reducir la dosis a 480 mg dos veces por día (o interrumpir de forma permanente si la dosis ya ha sido disminuida a 480 mg dos veces por día).
aparición de QTc > 500 ms durante el tratamiento y cambio de < 60 ms de los valores de pretratamiento	Interrumpir de forma permanente.

**Poblaciones especiales**

**Pacientes pediátricos**

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de vemurafenib en niños y adolescentes (<18 años). No se dispone de datos.

**Pacientes de edad avanzada**

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

Comentarios (IM/AM): Inapropiada de tener listado en los aprobados por EMA. Aludidos con CDH LA.

LUIS ALBERTO CRESTA  
FARMACEUTICO  
D.N.I.: 13.334.789  
DIRECTOR TÉCNICO

11  
ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 18.139.067  
APODERADA



**Pacientes con insuficiencia renal**

Se dispone 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 ser monitorizados estrechamente (véase 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 grave y moderada pueden tener aumentada la exposición y deben monitorizarse estrechamente, ya que el vemurafenib se elimina por el hígado (véase 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. No se dispone de datos.

**Formas de administración**

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

**Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de sus excipientes.

**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 de forma concluyente la eficacia y la seguridad de vemurafenib en pacientes con tumores en los que no se ha detectado mutaciones BRAF V600 (véase Características farmacológicas - Propiedades, Propiedades farmacocinéticas). Vemurafenib no debería usarse en pacientes con mutaciones malignas BRAF de tipo nativo.

**Reacciones de hipersensibilidad**

Se han notificado reacciones graves de hipersensibilidad asociadas con vemurafenib incluyendo anafilaxis (véase 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 experimentan reacciones graves de hipersensibilidad, se debe interrumpir permanentemente el tratamiento con vemurafenib.

Comentarios (EMA/ANM): Incompleción de todos los datos en los solicitados por EMA. Tanto de EMA como en el informe CDR L.A. se debe EMA con evidencia de correlación.

Comentarios (EMA/ANM): Incompleción de todos los datos en los solicitados por EMA. No se dispone de CDR L.A.

Comentarios (EMA/ANM): Incompleción de todos los datos en los solicitados por EMA. Atención con CDR L.A.

Comentarios (EMA/ANM): Incompleción de todos los datos en los solicitados por EMA. Tanto de EMA como en CDR L.A. se debe EMA por evidencia de correlación.

Comentarios (EMA/ANM): Incompleción de todos los datos en los solicitados por EMA. Tanto de EMA como en el informe CDR L.A. se debe EMA con evidencia de correlación.

Comentarios (EMA/ANM): Incompleción de todos los datos en los solicitados por EMA. Atención con CDR L.A.

  
LUIS ALBERTO CRESTA  
FARMACEUTICO  
D.N.I.: 13.332.789  
DIRECTOR TÉCNICO

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

**Reacciones dermatológicas**

En el ensayo clínico pivotal, en pacientes que recibieron vemurafenib se han notificado casos de reacciones dermatológicas graves, incluyendo casos raros del Síndrome Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. En los pacientes que experimentan reacciones dermatológicas graves, el tratamiento con vemurafenib se debe interrumpir de forma permanente.

Comentarios (SMA/ADP) Inapropiada de tanto tiempo en los aprobados por EMA. No figura en CDx LA.

**Protección del intervalo QT**

En un estudio fase II, no controlado, abierto, en pacientes con melanoma metastásico previamente tratado, se ha observado una prolongación del intervalo QT dependiente de la exposición (véase Reacciones adversas). La prolongación del intervalo QT puede dar lugar a un aumento del riesgo de arritmias ventriculares, incluyendo Torsade de Pointes. No se recomienda el tratamiento con vemurafenib en pacientes con alteraciones no corregidas de los parámetros electrofisiológicos (incluyendo el magnesio). En pacientes 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. Es especialmente importante en pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave. Una monitorización posterior de ECG mínima durante los 3 primeros meses del tratamiento, y luego una vez al menos cada 3 meses o más según se requiera clínicamente. No se recomienda iniciar el tratamiento con vemurafenib en pacientes con QTc > 300 ms. Al durante el tratamiento, el intervalo QTc es superior a 400 ms, se debe interrumpir inmediatamente la administración de vemurafenib, corregir las alteraciones electrolíticas y controlar los signos de riesgo cardíaco que prolongan el intervalo QT (por ejemplo, mareos, confusión, síncope, trastornos). El tratamiento se debe reiniciar una vez que el intervalo QTc disminuya por debajo de 300 ms y con datos inferiores a los descritos en la Tabla 5. Se recomienda interrumpir permanentemente el tratamiento con vemurafenib si el momento del intervalo QTc alcanza valores > 500 ms y a la vez se modifica > 60 ms respecto a los valores previos al tratamiento.

Comentarios (SMA/ADP) Inapropiada de tanto tiempo en los aprobados por EMA. Alterado en CDx LA.

**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.

Comentarios (SMA/ADP) Inapropiada de tanto tiempo en los aprobados por EMA. No figura en CDx LA.

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

Se han notificado casos de carcinoma cutáneo de células escamosas (incluyendo los subtipos de queratocarcinoma o queratocarcinoma 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 con rutina. Se debe cubrir cualquier lesión cutánea sospechosa antes para su evaluación patológica y estar de acuerdo al protocolo estándar local. El médico deberá monitorizar al paciente mensualmente y hasta seis meses después del tratamiento, para el control del carcinoma cutáneo de células escamosas.

Comentarios (SMA/ADP) Inapropiada de tanto tiempo en los aprobados por EMA. Alterado en CDx LA.

  
LUIS ALBERTO CRESTA  
FARMACEUTICO  
D.N.I.: 13.344.789  
DIRECTOR TÉCNICO

  
ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 18.126.067  
APODERADA

5955



En los pacientes que desarrollen carcinoma cutáneo de células escamosas se recomienda continuar con el tratamiento de mantenimiento con dosis de 200mg. La radioterapia debe administrarse durante los 6 meses posteriores a la cirugía o a la administración de un agente de terapia biológica. Los pacientes deben haber recibido instrucciones para que en el caso de que aparezca cualquier cambio en su piel informen a su médico.

Comentarios (SMA/AR): Inspección de todos los datos en los expedientes por EMA. Atendidos con CDG LA.

**Carcinomas de células escamosas no cutáneas (CCEnc)**

No se han notificado casos de carcinomas de células escamosas no cutáneas en los ensayos clínicos con vemurafenib en melanoma. Los pacientes deben someterse a una revisión de cabeza y cuello, que consista en el examen visual de la mucosa oral y una palpación de los nódulos linfáticos cervicales, axilares y supraclaviculares y cada 3 meses durante el ensayo. Además, los pacientes deben someterse a un Escáner de tórax (Tomografía axial computarizada o TAC) antes y cada 6 meses durante el tratamiento.

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

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

Comentarios (SMA/AR): Inspección de todos los datos en los expedientes por EMA. Atendidos con CDG LA.

**Nuevo melanoma maligno primario**

En los ensayos clínicos se han notificado casos de nuevos melanomas malignos 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.

Comentarios (SMA/AR): Inspección de todos los datos en los expedientes por EMA. No hay con CDG LA.

**Lesiones hepáticas**

Pueden aparecer alteraciones en los parámetros hepáticos de laboratorio con vemurafenib (véase *Resumen de características*). Se deben controlar los niveles hepáticos (transaminasas y fosfatasa alcalina) y la bilirrubina antes de comenzar el tratamiento, y posteriormente durante el ensayo, o según sea requerido clínicamente. Las alteraciones en los niveles de laboratorio pueden controlarse mediante la reducción de la dosis, la interrupción temporal del tratamiento o la interrupción permanente del mismo (véanse *Toxicología y formas de administración*, y *Precauciones y advertencias*).

Comentarios (SMA/AR): Inspección de todos los datos en los expedientes por EMA. Atendidos con CDG LA.

LUIS ALBERTO CRESTA  
FARMACEUTICO  
D.N.I.: 13.336.784  
DIRECTOR TÉCNICO

14  
ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 18.179.067  
APODERADA



**Insuficiencia hepática**

No es necesario el ajuste de la dosis inicial para los pacientes con insuficiencia hepática. Los pacientes con insuficiencia hepática moderada debido a etiología hepática sin hiperbilirrubinemia deben controlarse según las recomendaciones generales. Solo se dispone de datos muy reducidos en pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave. Pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave deben ser monitoreados estrechamente (véase *Características farmacológicas - Propiedades farmacológicas farmacocinéticas*). En consecuencia, puede ser justificado realizar un control estrecho, especialmente durante los primeros meses de tratamiento ya que puede ocurrir una acumulación después de un período largo (veches semanas). Además, se recomienda controlar el ECG de forma rutinaria 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. Solo se dispone de datos muy reducidos en pacientes con insuficiencia renal grave (véase *Características farmacológicas - Propiedades farmacológicas farmacocinéticas*). Los pacientes con insuficiencia renal grave deben utilizar venlafaxina con precaución y deben ser controlados estrechamente.

Comentario (ENEMEC) independiente de todas las demás en los apartados por EMA. No figura en CDH I.A.

**Fototoxicidad**

Se ha notificado fototoxicidad de moderada a grave en pacientes que recibieron venlafaxina en los ensayos clínicos (véase *Reacciones adversas*). Todos los pacientes deben ser informados de que deben evitar la exposición al sol durante el tratamiento con venlafaxina. Asimismo, se les debe recomendar que mientras estén tomando sus medicamentos, deben utilizar una protectora, utilizar un protector solar de amplia espectro (UVA/UVB) (SPF 15) y un protector labial (Factor de Protección Solar: 15) cuando se expongan al sol. Evitar el uso de lámparas solares. En el caso de fototoxicidad de grado 2 (intermedia) o superior, se recomienda modificar la dosis (véase *Farmacología y formas de administración*).

Comentario (ENEMEC) independiente de todas las demás en los apartados por EMA. Aludido en CDH I.A.

**Efectos de venlafaxina sobre otros medicamentos**

Venlafaxina puede aumentar los niveles plasmáticos de medicamentos que se metabolizan predominantemente por CYP2A6 y disminuir los niveles plasmáticos de medicamentos que se metabolizan predominantemente por CYP2A6, incluyendo los anticonceptivos orales. Antes del tratamiento concomitante con venlafaxina y otros fármacos, evaluar el riesgo de efectos en aquellos medicamentos que se metabolizan predominantemente por CYP2A6 o CYP2A6 de base a sus ventanas terapéuticas (véase *Interacciones y Precauciones y advertencias, Fertilidad, embarazo y lactancia*).

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

Comentario (ENEMEC) independiente de todas las demás en los apartados por EMA. Tanto el EMA como el CDH I.A. se debe EMA por ausencia de comercialización.

LUIS ALBERTO ORESTA  
FARMACEUTICO  
D.N.I.: 13.336.789  
DIRECTOR TÉCNICO

15  
ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 118.139.067  
APODERADA



**Efectos de otros medicamentos sobre vemurafenib**

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

Debido al perfil metabólico de vemurafenib, los inductores de CYP3A4 y/o de la glucuronización del vemurafenib podrían reducir los niveles de vemurafenib y por tanto su eficacia.

La administración concomitante de sustancias potentes de la P-gp, glucuronización, CYP3A4 (por ejemplo, rifampicina, rifabutin, carbamazepina, fenofibrato o la hierba de San Juan (Hypericum)), se deben 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.

**Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Los pacientes deberán ser conscientes de posibles fatigas o problemas oculares que podrían ser una razón para no conducir.

Comentarios (EMSA): Información de todos los datos en los que se basa la EMA. Tanto de EMA como de EMA que CDE. La EMA de EMA y en algunos de los casos de EMA.

**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 afectaba la placenta. No se debe administrar vemurafenib a mujeres embarazadas a no ser que los beneficios para la madre superen los posibles riesgos para el feto.

**Lactancia**

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

Comentarios (EMSA): Información de todos los datos en los que se basa la EMA. Tanto de EMA como de EMA que CDE. La EMA de EMA y en algunos de los casos de EMA.

Comentarios (EMSA): Información de todos los datos en los que se basa la EMA. Tanto de EMA como de EMA que CDE. La EMA de EMA y en algunos de los casos de EMA.

  
LUIS ALBERTO CRESTA  
FARMACEUTICO  
D.N.I.: 13.338.719  
DIRECTOR TÉCNICO

16  
  
ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 18.139.067  
APODERADA



**Fertilidad**

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

Concentración [SPL02007] Incompleta de datos biológicos en especies por EMA. Texto de EMA más completo por CDL. Llévase a cabo EMA y se actualice la comercialización.

**Interacciones**

**Efectos de vemurafenib en los sustratos CYP**

Cuando se administró de forma conjunta una dosis única de cafeína después de la administración de dosis repetidas de vemurafenib durante 15 días se observó inhibición del CYP1A2. Esto dio como resultado un incremento medio de 2,5 veces (el máximo fue de 3,1 veces) de los niveles plasmáticos de cafeína después del tratamiento con vemurafenib. Vemurafenib puede incrementar los niveles plasmáticos de sustancias que se metabolizan predominantemente por CYP1A2 y se debe considerar un ajuste de dosis.

Cuando se administró en forma conjunta una dosis única de midazolam después de la administración repetida de vemurafenib durante 15 días se observó una inducción del CYP3A4. Esto resultó en una disminución media del 12% (con un máximo de hasta un 30%) de los niveles plasmáticos de midazolam después del tratamiento con vemurafenib. Vemurafenib puede disminuir los niveles plasmáticos de sustancias que se metabolizan predominantemente por CYP3A4. Asimismo, en 100, la eficacia de los antineoplásicos que se metabolizan por CYP3A4 y que se utilizan de forma concomitante con vemurafenib puede verse disminuida. Se debe considerar un ajuste de dosis para los sustratos de CYP3A4 por cada día de administración (véase *Precauciones y advertencias; y Fertilidad, embarazo y lactancia*).

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

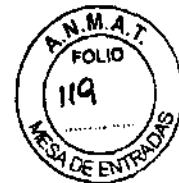
Algunos pacientes mostraron un aumento en los niveles de warfarina (una media de un 20%) cuando se administró en forma conjunta una dosis única de warfarina después de la administración repetida de vemurafenib durante 15 días (véase *Precauciones y advertencias*). Debe tenerse precaución cuando se administre en forma conjunta vemurafenib y warfarina (CYP2C9) en pacientes con melanoma.

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 5 días para evitar interacciones con el tratamiento posterior.

Concentración [SPL02007] Incompleta de datos biológicos en especies por EMA. Texto de EMA más completo por CDL. Llévase a cabo EMA y se actualice la comercialización.

  
LUIS ALBERTO CRESTA  
FARMACEUTICO  
D.N.I.: 13.338.289  
DIRECTOR TECNICO

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



**Efectos de venaferenib en los sistemas transportadores de medicamentos**

Estudios *in vitro* han demostrado que venaferenib es un inhibidor del transportador (P-gp). Se desconoce la relevancia clínica de esta información. No se puede excluir que venaferenib pueda aumentar los niveles plasmáticos de otros medicamentos transportados por P-gp.

Actualmente se desconoce el posible efecto de venaferenib en otros transportadores (por ejemplo, BCRP).

Comentario CIMA (ANEP) Incompatibilidad de venaferenib con los transportadores P-gp.  
Tiene un efecto de inhibición de P-gp.  
La dosis de CIMA debe ser ajustada de acuerdo a las recomendaciones.

**Efectos de la administración concomitante de otros medicamentos con venaferenib**

Estudios *in vitro* sugieren que el metabolismo de CYP3A4 y la glucuronidación son responsables del metabolismo de venaferenib. Tanto es así que la glucuronidación es una importante vía de eliminación. No existen datos clínicos disponibles que permitan la evaluación de interacción o inhibición fuerte del CYP3A4 y/o la actividad de las proteínas transportadoras de venaferenib. Venaferenib se debe utilizar con precaución en combinación con fármacos sustratos de CYP3A4, de la glucuronidación, y/o de las proteínas transportadoras tales como: verapamilo, simvastatino, valproato, ciclosporina, itraconazol, voriconazol, fenacetolol, fenitoidina, zalcitabid.

La administración concomitante de fármacos potentes del P-gp, de la glucuronidación, y/o del CYP3A4 (por ejemplo, rifampicina, rifabutin, zalcitabid, zalcitabid, itraconazol o herbicidas de San Juan [*Hypericum perforatum*]) puede dar lugar a niveles subóptimos de venaferenib y debería ser evitada.

Estudios *in vitro* han demostrado que venaferenib es un sustrato del transportador, P-gp. Se desconocen los efectos de los inductores e inhibidores del P-gp sobre los niveles de venaferenib. No se puede excluir que la farmacocinética de venaferenib pueda verse afectada por los medicamentos que inhiben o inducen sobre P-gp que incluyen: verapamilo, ciclosporina, ciclosporina, zalcitabid, quinidina, difenhidramina, mifepristona, itraconazol, fenitoidina.

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

Comentario CIMA (ANEP) Incompatibilidad de venaferenib con los transportadores P-gp.  
Tiene un efecto de inhibición de P-gp.  
La dosis de CIMA debe ser ajustada de acuerdo a las recomendaciones.

**Reacciones adversas**

**Resumen del perfil de seguridad**

Las reacciones adversas más comunes (> 30%) asociadas con venaferenib incluyen artralgia, fatiga, náusea, sensación de hinchazón, malestar, dolor de cabeza, de agitación de nervios muy frecuente, carcinoma de células escamosas que en la mayoría de los casos fue tratado mediante extirpación local.

Las reacciones adversas que fueron notificadas en los pacientes con melanoma se han enumerado bajo la clasificación de frecuencia del sistema MedDRA. Frecuencia y grado de gravedad. La siguiente clasificación se ha utilizado para clasificarlas 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:  $< 1/10.000$ .

Comentario CIMA (ANEP) Incompatibilidad de venaferenib con los transportadores P-gp.  
Tiene un efecto de inhibición de P-gp.  
La dosis de CIMA debe ser ajustada de acuerdo a las recomendaciones.

LUIS ALBERTO ORESTA  
FARMACEUTICO  
D.N.I.: 13.338.749  
DIRECTOR TECNICO

ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 48.139.067  
APODERADA



5955



En esta sección, las reacciones adversas a los medicamentos se basan en los resultados obtenidos en 500 pacientes de un estudio clínico aleatorizado fase III en pacientes adultos con melanoma estadio IV o no resecable con metástasis BRAF V600 positiva y negativa de un estudio fase II de un solo grupo en pacientes con melanoma estadio IV con metástasis BRAF V600 positiva, que habían habido previamente, por lo menos 1 año, tratamiento sistémico previo. *Características farmacológicas - Propiedades farmacológicas farmacológicas.* Todos los eventos adversos están basados en los porcentajes más altos observados entre los dos grupos clínicos fase II y III. Dentro de cada categoría por órganos y sistemas, la gravedad de las reacciones adversas se clasificó de la siguiente manera: se presentan en orden decreciente de gravedad y para la gravedad de la toxicidad se utilizó la escala NCI-CTCAE v 4.0 (criterios comunes de toxicidad).

Comunicación (SIN) de la información de todos los eventos de los que se informó por EMA. Todos los EMA más graves y aquellos que cumplan con CDR 1.0 se debe incluir con evidencia de causalidad.

Tabla 7. Reacciones adversas a los medicamentos notificadas en pacientes tratados con vemurafenib en los ensayos fase II o fase III.

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes (≥ 1/10)	Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10)	Poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100)
Infecciones e infestaciones		Foliculitis	
Neoplasias benignas, malignas y neoplasias in situ (incluyendo quistes y pólipos)	Carcinoma de células escamosas de la piel <sup>90</sup> , queratosis sebórea, papiloma cutáneo	Carcinoma de células basales	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución del apetito		
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza, disgeusia	Parálisis del séptimo nervio	Neuropatía periférica
Trastornos oculares		Uveítis	Oclusión venosa retiniana
Trastornos vasculares			Vasculitis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos		
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, vómitos, náusea, estreñimiento		

  
 LUIS ALBERTO PRESTA  
 FARMACEUTICO  
 D.N.I.: 13.338.189  
 DIRECTOR TÉCNICO

19  
  
 ANDREA R. MARGARIDE  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA  
 D.N.I.: 18.139.067  
 ANDERADA



Tabla 7. Reacciones adversas a los medicamentos notificadas en pacientes tratados con vemurafenib en los ensayos fase II o fase III. (Continuación).

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes (≥ 1/10)	Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10)	Poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100)
Reacciones de la piel y del tejido subcutáneo	Reacciones de fotosensibilidad, queratosis actínica, rash, rash maculopapular, rash pruriginoso, urticaria, hiperqueratosis, eritema, alopecia, sequedad ocular, quemadura solar	Síndrome de eritrodinamiasis pilocarpílica, eritema nodoso, queratosis pilaris	Necrosis epidérmica tóxica <sup>40</sup> , síndrome de Stevens-Johnson <sup>40</sup>
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Artralgia, mialgia, dolor en las extremidades, dolor musculoesquelético, dolor de espalda	Artritis	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga, parestia, edema periférico, anemia		
Exámenes complementarios	Aumento de las OGT <sup>40</sup>	Aumento de la ALT <sup>40</sup> , aumento de la fosfatasa alcalina <sup>40</sup> , aumento de la bilirrubina <sup>40</sup> , disminución de peso	Aumento de AST <sup>40</sup>

**Información adicional sobre reacciones adversas seleccionadas**

**Aumento de las enzimas hepáticas<sup>40</sup>**

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

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

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

Contenido (Diciembre) incorporado de estos temas en los publicados por EMA. Tema de EMA con cambios y ajustes que CDH Ley y del EMA a los cambios de actualización.

LUIS ALBERTO CRESTA  
FARMACEUTICO  
D.N.I.: 13.336.139  
DIRECTOR TÉCNICO

20  
ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 18.139.067  
APODERADA

5955  
 A.N.M.A.T.  
 FOLIO  
 122  
 MESA DE ENTRADAS

**Carcinoma cutáneo de células escamosas<sup>62</sup>**

Se han notificado casos de carcinoma cutáneo de células escamosas en pacientes tratados con vemurafenib. La incidencia de carcinoma cutáneo de células escamosas en pacientes tratados con vemurafenib en todos los niveles fue de aproximadamente del 20%. La mayoría de las lesiones cutáneas asociadas con el tratamiento fueron bien diferenciadas y para su evaluación patológica, fueron clasificadas como carcinoma de células escamosas bien diferenciadas o caracterizadas como queratinocarcinoma simple. Otras lesiones de las lesiones cutáneas como "in situ" (0.2%) fueron lesiones cutáneas bien diferenciadas de células escamosas, carcinoma cutáneo primitivo, quistes/quistes benignos. En algunos casos se observó metástasis de carcinoma cutáneo primitivo al comienzo del tratamiento con vemurafenib. En algunos casos se observó metástasis de carcinoma cutáneo primitivo a los 7 y 8 meses. Aproximadamente el 17% de los pacientes que recibieron tratamiento con células escamosas, tuvieron > 1 metástasis cutáneas de carcinoma cutáneo primitivo a los 6 meses. Los casos de carcinoma cutáneo de células escamosas fueron manejados con cirugía única o con cirugía única y los pacientes generalmente continuaron con el tratamiento sin modificar la dosis (véase Posología y formas de administración y Precauciones y advertencias).

**Nuevo melanoma primario**

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

**Reacciones de hipersensibilidad<sup>63</sup>**

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

**Reacciones dermatológicas<sup>64</sup>**

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

Contenido de (S) (b) (4) Investigador de datos basados en los resultados de EMA.  
 Texto de EMA sólo consultable y editable por CDG. La Ley de EMA y los estándares de comercialización.

21  
  
 LUIS ALBERTO CRESTA  
 FARMACEUTICO  
 D.N.I.: 13.538.786  
 DIRECTOR TECNICO

21  
  
 ANDREA R. MARGARIDE  
 CO-DIRECTORA TECNICA  
 D.N.I.: 18.139.067  
 APODERADA



**Protección del intervalo QT**

El análisis de los datos centralizados del electrocardiograma de un sustrato QT, abierto, no controlado, fue el que 132 pacientes con una dosis de 960 mg dos veces por día de vemurafenil (NP22657) mostraron una prolongación en el intervalo QTc dependiente de la exposición. El efecto en el intervalo QTc medio (promedio) aumentó entre 17 y 14 ms durante el primer mes de tratamiento, observándose la mayoría de los pacientes con intervalos QTc medio (LA) que están superior del 50% (17,7 ms) dentro de un 6 meses de tratamiento (n = 28 pacientes). Para pacientes (n = 27) que mostraron valores absolutos de QTc > 500 ms (QTc medio 7) durante el primer mes de tratamiento y solamente un paciente (6,3%) mostró un cambio en el QTc con respecto al valor basal de > 60 ms (véase *Precauciones y advertencias*).

Comentario (SMA/MS): Interpretación de todos los datos en las especificaciones por EMA.  
Temas de EMA: 445, 446, 447, 448, 449, 450, 451, 452, 453, 454, 455, 456, 457, 458, 459, 460, 461, 462, 463, 464, 465, 466, 467, 468, 469, 470, 471, 472, 473, 474, 475, 476, 477, 478, 479, 480, 481, 482, 483, 484, 485, 486, 487, 488, 489, 490, 491, 492, 493, 494, 495, 496, 497, 498, 499, 500, 501, 502, 503, 504, 505, 506, 507, 508, 509, 510, 511, 512, 513, 514, 515, 516, 517, 518, 519, 520, 521, 522, 523, 524, 525, 526, 527, 528, 529, 530, 531, 532, 533, 534, 535, 536, 537, 538, 539, 540, 541, 542, 543, 544, 545, 546, 547, 548, 549, 550, 551, 552, 553, 554, 555, 556, 557, 558, 559, 560, 561, 562, 563, 564, 565, 566, 567, 568, 569, 570, 571, 572, 573, 574, 575, 576, 577, 578, 579, 580, 581, 582, 583, 584, 585, 586, 587, 588, 589, 590, 591, 592, 593, 594, 595, 596, 597, 598, 599, 600, 601, 602, 603, 604, 605, 606, 607, 608, 609, 610, 611, 612, 613, 614, 615, 616, 617, 618, 619, 620, 621, 622, 623, 624, 625, 626, 627, 628, 629, 630, 631, 632, 633, 634, 635, 636, 637, 638, 639, 640, 641, 642, 643, 644, 645, 646, 647, 648, 649, 650, 651, 652, 653, 654, 655, 656, 657, 658, 659, 660, 661, 662, 663, 664, 665, 666, 667, 668, 669, 670, 671, 672, 673, 674, 675, 676, 677, 678, 679, 680, 681, 682, 683, 684, 685, 686, 687, 688, 689, 690, 691, 692, 693, 694, 695, 696, 697, 698, 699, 700, 701, 702, 703, 704, 705, 706, 707, 708, 709, 710, 711, 712, 713, 714, 715, 716, 717, 718, 719, 720, 721, 722, 723, 724, 725, 726, 727, 728, 729, 730, 731, 732, 733, 734, 735, 736, 737, 738, 739, 740, 741, 742, 743, 744, 745, 746, 747, 748, 749, 750, 751, 752, 753, 754, 755, 756, 757, 758, 759, 760, 761, 762, 763, 764, 765, 766, 767, 768, 769, 770, 771, 772, 773, 774, 775, 776, 777, 778, 779, 780, 781, 782, 783, 784, 785, 786, 787, 788, 789, 790, 791, 792, 793, 794, 795, 796, 797, 798, 799, 800, 801, 802, 803, 804, 805, 806, 807, 808, 809, 810, 811, 812, 813, 814, 815, 816, 817, 818, 819, 820, 821, 822, 823, 824, 825, 826, 827, 828, 829, 830, 831, 832, 833, 834, 835, 836, 837, 838, 839, 840, 841, 842, 843, 844, 845, 846, 847, 848, 849, 850, 851, 852, 853, 854, 855, 856, 857, 858, 859, 860, 861, 862, 863, 864, 865, 866, 867, 868, 869, 870, 871, 872, 873, 874, 875, 876, 877, 878, 879, 880, 881, 882, 883, 884, 885, 886, 887, 888, 889, 890, 891, 892, 893, 894, 895, 896, 897, 898, 899, 900, 901, 902, 903, 904, 905, 906, 907, 908, 909, 910, 911, 912, 913, 914, 915, 916, 917, 918, 919, 920, 921, 922, 923, 924, 925, 926, 927, 928, 929, 930, 931, 932, 933, 934, 935, 936, 937, 938, 939, 940, 941, 942, 943, 944, 945, 946, 947, 948, 949, 950, 951, 952, 953, 954, 955, 956, 957, 958, 959, 960, 961, 962, 963, 964, 965, 966, 967, 968, 969, 970, 971, 972, 973, 974, 975, 976, 977, 978, 979, 980, 981, 982, 983, 984, 985, 986, 987, 988, 989, 990, 991, 992, 993, 994, 995, 996, 997, 998, 999, 1000.

**Poblaciones especiales**

**Pacientes de edad avanzada**

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

**Pacientes según su género**

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

Comentario (SMA/MS): Interpretación de todos los datos en las especificaciones por EMA.  
Almuerzo con EMA 18.

**Sobredosis**

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

Comentario (SMA/MS): Interpretación de todos los datos en las especificaciones por EMA.  
Almuerzo con EMA 18.

Ante la posibilidad de una sobredosis, contactar al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología Hospital de Pedernís Dr. Ricardo Gutiérrez: 4962-6666/2247; Policlínico Dr. G. A. Poidas: 4634-6049; 4634-7177.

Comentario (SMA/MS): Interpretación de todos los datos en las especificaciones por EMA.

**Observaciones particulares**

**Período de validez**

24 meses.

Comentario (SMA/MS): Interpretación de todos los datos en las especificaciones por EMA.

LUIS ALBERTO CRESTA  
FARMACEUTICO  
D.N.I.: 13.336.789  
DIRECTOR TECNICO

22  
ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TECNICA  
D.N.I.: 18.139.067  
APODERADA

5955



**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**

Blistre de aluminio - aluminio troquelado en dosis unitarias.

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

**Precauciones especiales de atención y otras manifestaciones**

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.

Comentarios (OPINIONES) sugeridas de todos los centros de salud por el SIDA. Almacén esp. SIDA S.A.

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

Mantenga los medicamentos fuera del alcance de los niños.

**Presentación**

Comprimidos recubiertos con 240 mg envase con 56

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

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

Para: Roche S. p. A. Milán Segrate, Italia

Exportado por: Productos Roche S. A. Q. e I. Batovon 1150, Ricardo Rojas, Tigre, Provincia de Buenos Aires, Argentina. Director Técnico: Luis A. Cresta, Farmacéutico

Fecha de última revisión: Marzo 2012. NP + CDS: 1.00

Comentarios (OPINIONES) sugeridas de todos los centros de salud por el SIDA.

LUIS ALBERTO CRESTA  
FARMACEUTICO  
D.N.I.: 13.338.788  
DIRECTOR TECNICO

23  
Andreea  
ANDREA R. MARGARIDA  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 18.139.067  
APODERADA



## INFORMACION PARA EL PACIENTE

**Zelboraf® 240 mg comprimidos recubiertos  
Vemurafenib**

Lea toda la Información para el paciente detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento.

- Conserve esta 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 a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque presenten los mismos síntomas de enfermedad que usted, ya que puede perjudicarles.
- Informe a su médico si cree presentar cualquier efecto adverso mencionado 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. Antes de tomar Zelboraf.
3. Cómo tomar Zelboraf.
4. Posibles efectos adversos.
5. Conservación de Zelboraf.
6. Contenido del envase e información adicional.

### 1. QUÉ ES ZELBORAF Y PARA QUÉ SE UTILIZA

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

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

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

Comentarios: Este medicamento es un medicamento de venta libre en el territorio de la ESA.

LUIS ALBERTO CRESTA  
FARMACEUTICO  
D.N.I.: 13.334.799  
DIRECTOR TÉCNICO

24  
ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 18.139.067  
APODERADA



## 2. ANTES DE TOMAR ZILBORAF

### Nó tome Zilboraf

- Si es alérgico (hipersensible) a venturafendib o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (enumerados en la Sección 6. Composición de Zilboraf). 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 a su médico antes de tomar Zilboraf.

#### Reacciones alérgicas

- Mientras está tomando Zilboraf puede tener reacciones alérgicas, que pueden llegar a ser graves. Interrumpa el tratamiento con Zilboraf y consulte inmediatamente a su médico, si tiene alguno de los síntomas de una reacción alérgica, como son hinchazón de la cara, los labios o la lengua, dificultad al respirar, erupciones, o sensación de mareo.

#### Reacciones graves de la piel

- Mientras está tomando Zilboraf puede tener reacciones graves de la piel. Interrumpa el tratamiento con Zilboraf 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.

#### Trastornos del corazón

- Informe a su médico si tiene un problema cardíaco, como es una alteración en la actividad eléctrica de su corazón (síndrome del intervalo QT). Su médico le realizará pruebas para determinar si su corazón funciona correctamente antes y durante su tratamiento con Zilboraf. En caso necesario, su médico puede decidir interrumpir temporalmente o de forma permanente su tratamiento con Zilboraf.

#### Problemas en los ojos

- Su médico deberá examinar sus ojos mientras está tomando Zilboraf. Consulte inmediatamente a su médico si tiene dolor, hinchazón, enrojecimiento, visión borrosa u otros cambios en la visión mientras está en tratamiento.

Comunicación (2015/01/13) Integración de valores biológicos en los productos genéricos EMA.

LUIS ALBERTO CRESTA  
FARMACEUTICO  
D.N.I.: 13.336.749  
DIRECTOR TECNICO

25  
ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 18.339.067  
APODERADA



**Inspecciones en piel antes, durante y después del tratamiento**

- Si ~~se~~ ~~siente~~ ~~quema~~ en su piel durante el uso de este medicamento, por favor consulte a su médico tan pronto como sea posible.
- Normalmente durante su tratamiento y hasta 6 meses después, su médico le inspeccionará la piel para buscar un tipo de cáncer llamado "carcinoma cutáneo de células escamosas".
- Normalmente, esta lesión aparece en zonas de la piel dañadas por el sol, permanece localizada y podrá 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 examen. 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 este tomando Zelboraf podría desarrollar nuevas lesiones de melanoma. Estas lesiones generalmente son tratadas por 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.

Comentario (CIBIC/ANEP) según lista de control a ELABORAR LISTA/CONTROL en lugar de GRANULAR/ESFÉRICAS. Comentar de vuelta local.

**Problemas en el riñón o hígado**

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

**Protección solar**

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

Comentario (CIBIC/ANEP) Suspensión de todos los lotes por el riesgo por BMA.

LUIS ALBERTO CRESTA  
FARMACÉUTICO  
D.N.I.: 13.316.789  
DIRECTOR TÉCNICO

26  
ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 18.139.067  
APROBADA





### Uso de Zelboraf con otros medicamentos

Informe a su médico si está tomando o ha utilizado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento, sean en muy pequeña cantidad, ya que la administración de más de un medicamento a la vez puede aumentar o disminuir su efecto farmacológico.

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

- Medicamentos conocidos por afectar el modo de los ácidos de su coacción:
  - 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 una proteína metabólica llamada CYP1A2 (por ejemplo, citalopram, olanzapina, teofilina) o llamadas CYP3A4 (por ejemplo, algunos anticonceptivos orales).
- Medicamentos que interfieren con una proteína llamada P-gp (por ejemplo, verapamilo, claritromicina, ciclosporina, ritonavir, quinidina, drotedolona, amiodarona, itraconazol, ranolazina, amitriptilina, cisplatino).
- Medicamentos que actúan a las proteínas metabólicas llamadas CYP3A4 o al proceso de metabolismo llamado glucuronización (por ejemplo, rifampicina, rifabutina, carbamazepina, fenitoina o fenobarbital de San Juan).
- Un medicamento que se usa para prevenir la formación de coágulos sanguíneos llamado warfarina.

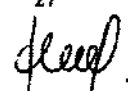
Si está tomando alguno de estos medicamentos (o si no está seguro), por favor, comuníquese a su médico antes de tomar Zelboraf.

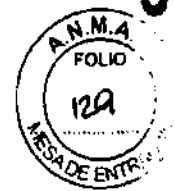
### Embarazo y lactancia

- Use un método anticonceptivo apropiado durante el tratamiento y durante por lo menos 6 meses después de finalizar el tratamiento con Zelboraf para 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 quedarse embarazada.
- Se desconoce si alguno de los componentes de Zelboraf pasa a través de la leche materna. No se recomienda la lactancia durante el tratamiento con Zelboraf.

Comentarios (PDA/MS): Incompleto  
 Dirección: Comité de Seguridad del  
 EMA.

LUIS ALBERTO CRESTA  
 FARMACEUTICO  
 D.N.I.: 13.316.789  
 DIRECTOR TÉCNICO

27  
  
 ANDREA R. MARGARIDE  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA  
 D.N.I.: 18.139.067  
 APODERADA



**Contraindicación de vehículos y uso de máquinas**

No se conoce si Zelforaf afecta a la capacidad para conducir o usar máquinas. La sensación de fatiga o los problemas en los ojos pueden ser un motivo para que usted no conduzca.

**3. COMO TOMAR ZELBORAF**

Siga exactamente las instrucciones de administración de Zelforaf indicadas por su médico. En caso de duda, consulte nuevamente a su médico.

**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. Luego tome 4 comprimidos por la noche, aproximadamente 12 horas más tarde.
- Si nota cualquier efecto adverso, su médico podrá disminuirle la dosis para continuar con su tratamiento. Tome siempre Zelforaf como le haya indicado su médico.
- En caso de vómitos, continúe tomando Zelforaf como lo hace normalmente y no tome una dosis adicional.

**Tome sus comprimidos**

- [Tome siempre ambas dosis de la misma manera, ya sea 1 hora antes o bien 2 horas después de las comidas.]
- [Trague los comprimidos enteros con un vaso de agua.]

Comentarios (SOLICITE la aprobación de todos los datos antes de imprimirlos por SIA).

Comentarios (SOLICITE la aprobación de todos los datos antes de imprimirlos por SIA).

**Si toma más Zelforaf del que debe**

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

**Si olvidó tomar Zelforaf**

- 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, sílese la dosis olvidada y siga tomando Zelforaf según la pauta habitual.
- No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Comentarios (SOLICITE la aprobación de todos los datos antes de imprimirlos por SIA).

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

28  
ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 18.139.067  
ARCOERADA



**Si interrumpe el tratamiento con Zelboraf**

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

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

**4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS**

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

**Reacciones alérgicas graves**

Si sufre:

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


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


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

A continuación se muestran las reacciones adversas por orden de frecuencia: Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes).

- Erupción o rash, picor, piel seca o escamosa.
- Trastornos en la piel incluyendo verrugas.
- Un tipo de cáncer de piel (carcinoma de células escamosas).
- Quemaduras solares.
- Mayor sensibilidad a la luz solar.
- Pérdida de apetito.
- Dolor de cabeza.

Comunicación de la información de salud pública de la Comisión de Regulación de Medicamentos y Alimentos (C.R.M.A.)

  
 LUIS ALBERTO CRESTA  
 FARMACEUTICO  
 D.N.I.: 13.338.777  
 DIRECTOR TÉCNICO

29  
  
 ANDREA R. MARGARIDE  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA  
 D.N.I.: 18.139.067  
 APODERADA



- Cambios en la percepción de los sabores.
- Diarrea.
- Estreñimiento.
- Sensación de mareo (náuseas); vómitos.
- Pérdida de peso.
- Dolor en los músculos o las articulaciones, dolor musculoesquelético.
- Dolor en las extremidades.
- Dolor de espalda.
- Sensación de cansancio (fatiga).
- Fiebre.
- Hinchazón, habitualmente en las piernas (edema periférico).
- Cambios en los resultados de las pruebas del hígado (aumento de la GGT).
- Tos.

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

- Un tipo de cáncer de piel (carcinoma de células basales).
- Erupción en la piel.
- Síndrome palmoplantar (es decir, enrojecimiento, descamación de la piel o ampollas en manos y pies).
- Inflamación del ojo (uveítis).
- Parálisis facial de Bell (una forma 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.

Contenido SINAPSE suministrado  
de manera confidencial y gestionado por  
ANMAT.

LUIS ALBERTO ORTEGA  
FARMACEUTICO  
D.N.I.: 13.336.199  
DIRECTOR TÉCNICO

30  
ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 18.139.067  
APURERADA



- Pérdida de peso.
- Cambios en los resultados de las pruebas del hígado (aumento de la ALT, fosfatasa alcalina y bilirrubina).

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

- Reacciones alérgicas que pueden incluir hinchazón de la cara y dificultad para respirar.
- Bloqueo del flujo sanguíneo a una parte del ojo (oclusión venosa retinal)
- Problemas con los nervios que puede producir dolor, pérdida de sensación y/o debilidad muscular (neuropatía periférica).
- Inflamación de los vasos sanguíneos.
- Cambios en los resultados de las pruebas de hígado (aumento de la AST).

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en esta información para el paciente, informe a su médico.

5. CONSERVACION DE ZELBORAF

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

No utilice Zelboraf después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase y en el blíster, después de "VEN". La fecha de vencimiento es el 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).

Comentario (DIPAF): Información de interés para los pacientes y/o BCL.

LUIS ALBERTO ORESTA  
FARMACEUTICO  
D.N.I.: 13.336.749  
DIRECTOR TECNICO

31  
ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.E. 18.139.067  
APODERADA



- Los demás componentes son:

- croscarmelosa sódica, sílice coloidal anhidra, estearato de magnesio, hidroxipropilcelulosa, poli (alcohol vinílico), dióxido de titanio (E171), Macrogol 3350, talco y óxido de hierro rojo (E172).

**Naturaleza 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 blisters de 8 comprimidos)

Comentario (B/C/D/E): Incorporación de todos los datos en los registros por EMA.

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

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

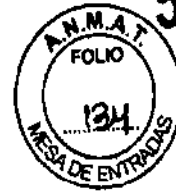
Importado por: Productos Roche S. A. Q. e I.  
Rawson 3150, Ricardo Rojas, Tigre,  
Provincia de Buenos Aires, Argentina  
Director Técnico: Luis A. Cresta, Farmacéutico

Fecha de última revisión: Marzo 2012.  
NP + CDS: 1.00

Comentario (B/C/D/E): Incorporación de todos los datos en los registros por EMA.

LUIS ALBERTO CRESTA  
FARMACÉUTICO  
D.N.I.: 13.516.789  
DIRECTOR TÉCNICO

32  
ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 28.139.067  
APROBADA



5955

**PROYECTO DE PROSPECTO DE ENVASE**  
*(Adaptado a la Disposición N° 5904/96)*

**Zelbora®**  
**Vemurafenib**  
**Roche**

**Comprimidos recubiertos**

**Industria Italiana**  
**Expendio bajo receta archivada**

**Composición**

Cada comprimido recubierto contiene 240 mg de vemurafenib (en forma de coprecipitado de vemurafenib y succinato acetato de hipromelosa), en un excipiente compuesto por croscarmelosa sódica 29.4 mg, sílice coloidal anhidra 10.4 mg, estearato de magnesio 5.95 mg, hidroxipropilcelulosa 4.25 mg, poli (alcohol vinílico) 8 mg, dióxido de titanio (E171) 4.982 mg, Macrogol 3350; 4.040 mg, talco 2.960 mg, óxido de hierro rojo (E172) 0.018 mg.

**Acción terapéutica**

Agente antineoplásico, inhibidor de la proteína quinasa.

**Indicaciones**

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

**Características farmacológicas - Propiedades**

Código ATC: L01XE15.

Grupo farmacoterapéutico: Inhibidores de la proteína quinasa.

**Propiedades farmacodinámicas**

**Mecanismo de acción y efectos farmacodinámicos**

Vemurafenib es una molécula de bajo peso molecular, que se administra por vía oral, inhibidor de la serina-treonina quinasa BRAF. Las mutaciones en el gen BRAF, las cuales sustituyen el aminoácido valina en la posición 600, dan lugar a la activación de las proteínas BRAF, las cuales actúan promoviendo la proliferación celular en ausencia de los factores de crecimiento que normalmente son requeridos para la proliferación.

LUIS ALBERTO CRESTA  
FARMACÉUTICO  
D.N.I.: 13.038.789  
DIRECTOR TÉCNICO

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



Resultados preclínicos generados en las valoraciones bioquímicas han demostrado que vemurafenib puede inhibir de forma potente las quinazas BRAF mediante la activación de la mutación del codón 600 (Tabla 1).

Tabla 4. Actividad inhibidor quinasa del vemurafenib frente a las diferentes quinazas BRAF.

<u>Quinasa</u>	<u>Frecuencia estimada en melanoma con mutación V-600<sup>(1)</sup></u>	<u>Concentración Inhibitoria 50 (nM)</u>
BRAF <sup>V600E</sup>	97.2%	10
BRAF <sup>V600K</sup>	5.6%	7
BRAF <sup>V600R</sup>	1%	2
BRAF <sup>V600D</sup>	<0.1%	7
BRAF <sup>V600G</sup>	<0.1%	8
BRAF <sup>V600A</sup>	<0.1%	7
BRAF <sup>V600L</sup>	0	14
BRAF <sup>WT</sup>	NA	39

<sup>(1)</sup> Estimado a partir de 2092 melanomas con mutaciones confirmadas en el codón 600 de BRAF, en la base de datos pública COSMIC, release 54 (Julio 2011).

Este efecto inhibidor ha sido confirmado en las valoraciones de fosforilación de ERK y de antiproliferación celular utilizando líneas celulares de melanoma que expresan mutaciones V600 del BRAF. En valoraciones celulares antiproliferación, las líneas celulares IC50 frente a las V600 mutadas (líneas celulares mutadas V600E, V600R, V600D y V600K) variaron desde 0.016 hasta 1.131  $\mu$ M, mientras que la concentración inhibitoria de las líneas celulares 50 frente a los tipos nativos de BRAF fueron 12.06 y 14.32  $\mu$ 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 fase II y fase III, los pacientes elegibles se identificaron utilizando un ensayo de detección de la reacción en cadena de la polimerasa a tiempo real (Test de Cobas® 4800 para la mutación BRAF V600). Este equipo de ensayo tiene el marcado CE y se utiliza para evaluar el status de la mutación BRAF del ADN aislado de una muestra de tejido tumoral fijada con formal 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 detecta las mutaciones menos comunes de BRAF V600D y V600K, con menor sensibilidad. De las muestras disponibles de los estudios clínicos y no clínicos que habían sido identificadas con la mutación positiva en el Test de Cobas y que adicionalmente fueron analizadas por secuenciación no se identificaron muestras de tipo nativo, tanto en la secuenciación por Sanger como por la secuencia 454.

LUIS ALBERTO CRESTA  
FARMACEUTICO  
D.N.I.: 3.836.789  
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA M. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 18.138.067  
APODERADA



Seguridad y eficacia clínica

La eficacia de vemurafenib ha sido evaluada en 336 pacientes de un ensayo clínico fase III (NO25026) y 132 pacientes de un ensayo clínico fase II (NP 22657). Un requerimiento para todos los pacientes fue que tuvieran melanoma avanzado con mutación BRAF V600 de acuerdo al Test de Mutación V600 Cobas 4800.

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

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

Se aleatorizaron un total de 675 pacientes para recibir vemurafenib (n=337) o dacarbazina (n=338). La mayoría de los pacientes aleatorizados para recibir vemurafenib, fueron hombres (56%) y de raza caucásica (99%), la edad media 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 ó 1, y la mayoría de los pacientes (65%) tenían un estadio M1c de la enfermedad. Las variables principales finales de eficacia fueron la a sobrevivida global (SG) y la sobrevivida libre de progresión (SLP).

En un análisis interno preespecificado con fecha de corte el 30 de diciembre de 2010, se observó una mejoría significativa en las variables principales del ensayo de sobrevivida global (p < 0.0001) y sobrevivida libre de progresión (p < 0.0001) (test de log-rank no estratificado). La recomendación del Comité de Monitorización de Datos de Seguridad (Upon Data Safety Monitoring Board (DSMB)) fue que estos resultados fueran liberados en enero de 2011 y que se modificará el estudio para permitir que los pacientes con dacarbazina se cruzaran al otro grupo y pudieran recibir vemurafenib. Los análisis de sobrevivida post-hoc a partir de entonces se llevaron a cabo tal y como se describe en la Tabla 2.

Tabla 2. Sobrevivida 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).

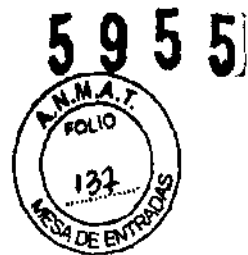
Fecha de corte de datos	Tratamiento	Número de muertes (%)	Hazard Ratio (IC del 95%)	Número de pacientes que cruzaron de grupo (%)
30 diciembre de 2010	Dacarbazina	75 (22)	0.37 (0.26; 0.55)	0 (no aplicable)
	Vemurafenib	43 (13)		
31 de marzo de 2011	Dacarbazina	122 (36)	0.44 (0.33; 0.59) <sup>(a)</sup>	50 (15%)
	Vemurafenib	78 (23)		
3 de octubre de 2011	Dacarbazina	175 (52)	0.62 (0.49; 0.77) <sup>(a)</sup>	81 (24%)
	Vemurafenib	159 (47)		

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

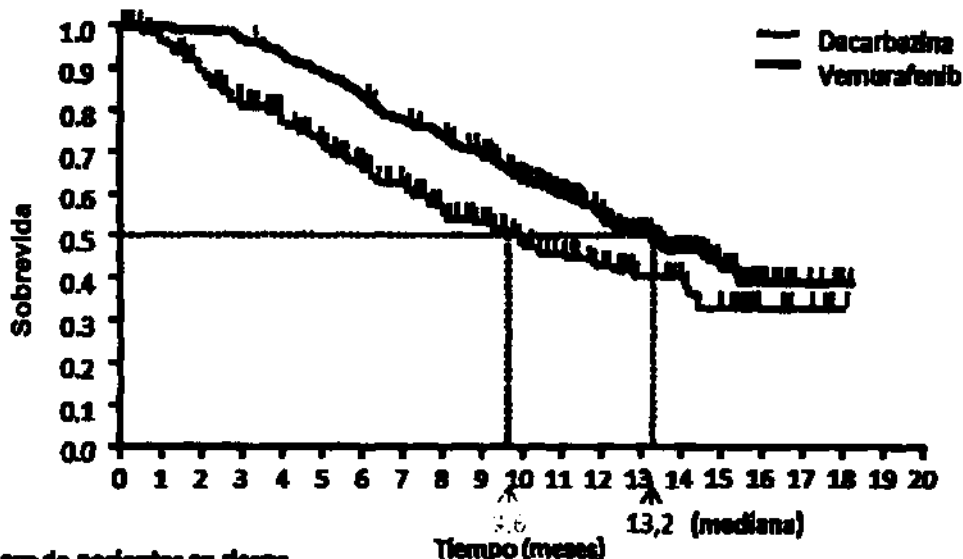
Resultados no censurados en la fecha del cruce de pacientes: 31 de marzo: RR (IC de 95%) = 0.47 (0.35; 0.62); 3 de octubre: RR (IC de 95%) = 0.67 (0.54; 0.84).

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

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



**Figura 1. Curvas de sobrevivida global de Kaplan-Meier – pacientes no tratados previamente (corte de datos: 3 de octubre de 2011).**



Número de pacientes en riesgo																					
Decarbazina	338	305	274	242	215	191	169	150	122	101	79	62	46	31	22	15	6	4	1	0	0
Vemurafenib	317	306	305	326	313	299	280	259	245	223	181	147	112	86	54	35	17	10	3	0	0

La Tabla 3 muestra el efecto del tratamiento para todas las variables de estratificación preespecificadas las cuales se establecieron como factores pronóstico.

**Tabla 3. Sobrevivida global en pacientes no tratados previamente con melanoma con mutación positiva BRAF V600 estratificados por LDH, estadio del tumor y estatus ECOG (fecha de corte de datos 3 de octubre de 2011, resultados censurados en el momento del cruce de pacientes).**

Variable de estratificación	N°	Hazard Ratio	Intervalo de Confianza del 95%
LDH normal	391	0.65	0.46; 0.91
LDH > ULN	284	0.50	0.37; 0.67
Estadio IIIc/IVa/IVb	234	0.87	0.56; 1.34
Estadio MIC	441	0.52	0.40; 0.67
ECOG PS=0	439	0.64	0.47; 0.86
ECOG PS=1	216	0.52	0.37; 0.73

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

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

ANDREA L. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 18.139.067  
APROBADA



La Tabla 4 muestra la tasa de respuesta global y 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 (fecha de corte de datos 30 de diciembre de 2011).**

	Vemurafenib (n=336)	Dacarbazina (n=336)	Valor de p <sup>(*)</sup>
Sobrevida libre de progresión Hazard ratio (IC del 95%)	0.26 (0.20; 0.33)		< 0.0001
Mediana de sobrevida libre de progresión (meses) (IC del 95%)	5.32 (4.86; 6.57)	1.61 (1.58; 1.74)	=
Tasa de Respuestas Global	48.4% (IC del 95%: 41.6%; 55.2%)	5.5% (IC del 95%: 2.8%; 9.3%)	< 0.0001

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

Un total de 549 pacientes fueron evaluables para sobrevida libre de progresión y 439 pacientes fueron evaluables para la tasa de respuestas global.

Un total de 19 pacientes de los 220 cuyos tumores fueron analizados por secuenciación retrospectiva mostraron tener melanoma con mutación positiva BRAF V600K en el ensayo N025026. Aunque limitado a este bajo número de pacientes, los análisis de eficacia de estos pacientes con tumores V600K positivo sugirieron el beneficio 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 de V600 diferentes a V600E y V600K.

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

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

Con una mediana de seguimiento de 12.9 meses (variando desde 0.6 hasta 20.1), la variable principal de mejor tasa de respuestas global confirmada (RC+RP) tal y como fue evaluada por un Comité de Revisión Independiente (IRC) fue del 53% (IC del 95%: 44%, 62%). La mediana de la sobrevida global fue de 15.9 meses (IC del 95%: 11.6; 18.3). La tasa de respuestas global a los 6 meses fue del 77% (IC del 95%: 70%, 85%) y a los 12 meses fue 58% (IC del 95%: 49%, 67%).

LUIS ALBERTO CRESTA  
FARMACEUTICO  
D.N.I.: 13.338.789  
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA E. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 18.138.067  
APROBADA



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

#### Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha dispensado de la obligación de presentar los resultados de estudios con vemurafenib en todos los grupos de la población pediátrica con melanoma (véase Posología y formas de administración).

#### Propiedades farmacocinéticas

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

#### Absorción

Se desconoce la biodisponibilidad absoluta de los comprimidos recubiertos de vemurafenib 240 mg. Vemurafenib a dosis de 960 mg dos veces por día se absorbe con una mediana de  $T_{max}$  de aproximadamente 4 horas. Vemurafenib exhibe una alta variabilidad interpaciente. En el ensayo fase II, la  $ABC_{0-24}$  y la  $C_{max}$  en el día 1 fueron  $22.1 \pm 12.7$   $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  y  $4.1 \pm 2.3$   $\mu\text{g}/\text{ml}$ . Después de la administración múltiple de vemurafenib de dos dosis diarias se produjo acumulación. En el análisis no compartimental, después de dosis con 960 mg de vemurafenib dos veces por día, la relación Día 15 / Día 1 fue de 15 a 17 veces la  $ABC$ , y de 13 a 14 veces la  $C_{max}$ , obteniendo una  $ABC_{0-24}$  y una  $C_{max}$  de  $380.2 \pm 143.6$   $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  y  $56.7 \pm 21.8$   $\mu\text{g}/\text{ml}$ , respectivamente, bajo condiciones de estado estacionario.

Actualmente, se desconoce el efecto de la comida en la absorción de vemurafenib. La variabilidad en la exposición de 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 de la relación promedio de 1.13 entre las concentraciones antes y 2 - 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 metastático se estimó en  $0.19$   $\text{h}^{-1}$  (con 101% de variabilidad entre pacientes).

#### Distribución

El volumen de distribución aparente para vemurafenib en los pacientes con melanoma metastático se estimó en 91 l (con un 64.8% de variabilidad entre pacientes). *In vitro*, la unión del vemurafenib a las proteínas plasmáticas humanas es muy alta (> 99%).

LUIS ALBERTO CRESTA  
FARMACÉUTICO  
D.N.I.: 13.387789  
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 18.138.067  
APODERADA



### Metabolismo

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

### Eliminación

El clearance aparente de vemurafenib en pacientes con melanoma metastásico se estimó en 29,3 l/día (con un 31,9% de variabilidad entre pacientes). La vida media de eliminación poblacional estimada mediante un análisis farmacocinético poblacional para vemurafenib es de 51,6 horas (el rango del percentil 5° y 95° de las vida medias estimadas individual es 29,8 – 119,5 horas).

En el estudio de balance de masas en humanos con vemurafenib administrado por vía oral, se recuperó una media del 95% de la dosis dentro de los 18 días. La mayoría del material relacionado con vemurafenib (94%) se recuperó en heces, y < 1% en la orina. Sin embargo, debido a que no se conoce la biodisponibilidad absoluta, no hay certeza acerca de la importancia que puede tener la excreción renal y hepática del clearance del componente original de vemurafenib. Vemurafib es un sustrato e inhibidor *in vitro* de P-gp.

### Farmacocinética en poblaciones especiales

#### Pacientes pediátricos

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


#### Pacientes de edad avanzada

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

#### 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 en 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).

  
 LUIS ALBERTO CRESTA  
 FARMACEUTICO  
 D.N.I.: 13.334.789  
 DIRECTOR TECNICO

  
 ANDREA R. MARGARIDE  
 CO-DIRECTORA TECNICA  
 D.N.I.: 18.139/067  
 APODERADA



Pacientes con insuficiencia hepática

En base a los datos preclínicos y a un estudio de balance de masa en humanos, la mayor parte de vemurafenib se elimina por vía hepática. En el análisis farmacocinético poblacional utilizando los datos de los ensayos clínicos en pacientes con melanoma metastásico, los aumentos en AST y ALT en hasta tres veces el límite superior del rango normal no influyeron en el clearance aparente de vemurafenib. Los datos son insuficientes para determinar el efecto de la insuficiencia hepática a nivel metabólico y excretor sobre la farmacocinética de vemurafenib (véanse Posología y formas de administración; y Precauciones y advertencias).

Pacientes según su género

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. Sin embargo, las diferencias en la exposición no son lo suficientemente grandes como para justificar un ajuste de dosis en función del tamaño corporal o género.


Datos preclínicos sobre seguridad


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

Los estudios de toxicidad a dosis repetidas, identificaron el hígado y la médula ósea como órganos diana en el perro. En el ensayo llevado a cabo en perros durante 13 semanas, se observaron efectos tóxicos reversibles en el hígado (necrosis hepatocelular y degeneración hepática) con exposiciones por debajo a 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 la ABC). En un estudio citotóxico *in vitro* en médula ósea, se observó una ligera citotoxicidad en algunas de las poblaciones celulares linfohematopoyéticas de ratas, perros y humanos, en concentraciones clínicamente relevantes.

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

No se han realizado estudios específicos con vemurafenib en animales para evaluar su efecto sobre la fertilidad. Sin embargo, en los estudios de dosis repetidas, no se recogieron hallazgos histopatológicos en los órganos reproductores de los machos y de las hembras, en ratas y en perros en dosis de hasta 450 mg/kg/día (con niveles inferiores a las exposiciones clínicas previstas basado en la comparación de ABC). No se ha observado teratogenicidad en estudios de desarrollo embrionario en ratas y conejos con dosis de hasta 250 mg/kg/día y 450 mg/kg/día, respectivamente, dando lugar a niveles por debajo de la exposición clínica prevista (basado en la comparación de ABC). Sin embargo, las exposiciones en los estudios de desarrollo embrionario estuvieron por debajo de los niveles clínicos basado en la comparación de ABC, es por tanto difícil definir en que medida estos resultados pueden ser extrapolados a humanos. Por lo tanto, no se puede excluir un efecto de vemurafenib en el feto. No se han realizado estudios acerca del desarrollo pre y posnatal.

  
 LUIS ALBERTO CRESTA  
 FARMACEUTICO  
 D.N.I.: 13.334.749  
 DIRECTOR TÉCNICO

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



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 la médula ósea de ratas realizado 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 el tratamiento con vemurafenib, los pacientes deben tener un diagnóstico de mutación BRAF V600 positiva en el tumor, confirmado por un test validado (véanse *Precauciones y advertencias*; y *Características farmacológicas - Propiedades. Propiedades farmacodinámicas*).

### Posología

La dosis recomendada de vemurafenib es 960 mg (4 comprimidos de 240 mg) dos veces por día (equivalente a una dosis diaria total de 1.920 mg). La primera dosis debe tomarse por la mañana y la segunda dosis debe tomarse por la noche, aproximadamente 12 horas más tarde. Ambas dosis deben ser tomadas ya sea 1 hora antes o bien 2 horas después de las comidas.

La biodisponibilidad durante el consumo de alimentos no ha sido evaluada hasta el momento, razón por la cual estos horarios deben respetarse estrictamente.

### Duración del tratamiento

El tratamiento con vemurafenib debe continuarse hasta progresión de la enfermedad o hasta que aparezca una toxicidad no aceptable (véase *Tabla 5*).

### Dosis olvidadas

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

### Vómitos

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

LUIS ALBERTO ORESTA  
FARMACEUTICO  
D.N.I.: 13.336.789  
DIRECTOR TÉCNICO

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



### Ajustes de la posología

Para controlar las reacciones adversas o la prolongación del intervalo QTc puede ser necesario una reducción de la dosis, una interrupción temporal y/o la interrupción permanente del tratamiento (véase Tabla 5). No se recomienda el ajuste de la posología por debajo de una dosis de 480 mg dos veces por día.

En caso 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 5. Esquema de modificación de dosis en base al grado de cualquier reacción adversa.**

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

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

LUIS ALBERTO CRESPI  
FARMACEUTICO  
D.N.I.: 13.336.789  
DIRECTOR TECNICO

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





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

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

### Poblaciones especiales

#### Pacientes pediátricos

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de vemurafenib en niños y adolescentes (<18 años). No se disponen de datos.

#### Pacientes de edad avanzada

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

LUIS ALBERTO CRESTA  
FARMACEUTICO  
D.N.I.: 13.338.789  
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA E. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I. 18.139.067  
APLICADA



### 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 grave y 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. No se dispone de datos.

### Formas de administración

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

### Contraindicaciones


Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de sus excipientes.

### 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 de forma convincente, la eficacia y la seguridad de vemurafenib en pacientes con tumores en los que no se ha detectado mutaciones BRAF V600 (véase Características farmacológicas - Propiedades, Propiedades farmacodinámicas). Vemurafenib no debería usarse en pacientes con melanoma maligno BRAF de tipo nativo.

### Reacciones de hipersensibilidad

Se han notificado reacciones graves de hipersensibilidad asociadas con vemurafenib incluyendo anafilaxia (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.

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

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



### Reacciones dermatológicas

En el ensayo clínico pivotal, en pacientes que recibieron vemurafenib se han notificado casos de reacciones dermatológicas graves, incluyendo casos raros del Síndrome Stevens-Johnson y necrosis epidérmica tóxica. En los pacientes que experimenten reacciones dermatológicas graves, el tratamiento con vemurafenib se debe interrumpir de forma permanente.

### 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 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 de forma mensual durante los 3 primeros meses del tratamiento, y luego con una frecuencia de 3 meses o más según se requiera clínicamente. No se recomienda iniciar el tratamiento con vemurafenib en pacientes con QTc > 500 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 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 5. Se recomienda interrumpir permanentemente el tratamiento con vemurafenib si el aumento del intervalo QTc alcanza valores > 500 ms y a la vez se modifican > 60 ms respecto a los valores previos al tratamiento.


### Reacciones oftalmológicas

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

### Carcinoma cutáneo de células escamosas (CCEc)

Se han notificado casos de carcinoma cutáneo de células escamosas (incluyendo los subtipos de queratoacantoma o queratoacantoma mixto) en pacientes tratados con vemurafenib (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 con rutina. Se debe extirpar cualquier lesión cutánea sospechosa, enviar para su evaluación patológica y tratar de acuerdo al protocolo estándar local. El médico deberá examinar al paciente mensualmente y hasta seis meses después del tratamiento, para el control del carcinoma cutáneo de células escamosas.

  
 LUIS ALBERTO ORESTA  
 FARMACEUTICO  
 D.N.I.: 13.336.300  
 DIRECTOR TECNICO

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



En los pacientes que desarrollen carcinoma cutáneo de células escamosas 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)

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

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

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

#### Nuevo melanoma maligno primario

En los ensayos clínicos se han notificado casos de nuevos melanomas malignos 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.

#### Lesiones hepáticas

Pueden aparecer alteraciones en los parámetros hepáticos de laboratorio con vemurafenib (véase Reacciones adversas). Se deben controlar las enzimas hepáticas (transaminasas y fosfatasa alcalina) y la bilirrubina antes de comenzar el tratamiento y 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 Precauciones y advertencias).

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

ANDREA E. MARGARIDA  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 18.139.067  
APROBADA



### Insuficiencia hepática

No es necesario el ajuste de la dosis inicial para los pacientes con insuficiencia hepática. Los pacientes con insuficiencia hepática moderada debido a metástasis hepática sin hiperbilirrubinemia deben controlarse según las recomendaciones generales. Solo se dispone de datos muy reducidos en pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave. 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 estrecho, especialmente después de las primeras semanas del tratamiento ya que puede ocurrir una acumulación después de un período largo (varias semanas). Además, se recomienda controlar el ECG de forma rutinaria 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. Solo 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 moderada a grave en pacientes que recibieron vemurafenib en los ensayos clínicos (véase *Reacciones adversas*). Todos los pacientes deben ser informados de que deben evitar la exposición al sol durante el tratamiento con vemurafenib. Asimismo, se les debe recomendar que mientras estén tomando este medicamento, deben llevar ropa protectora, utilizar un protector solar de amplio espectro Ultravioleta A (UVA) Ultravioleta B (UVB) y un protector labial (Factor de Protección Solar  $\geq 30$ ) cuando se encuentren al aire libre con el fin de prevenir las quemaduras solares. En el caso de fotosensibilidad de grado 2 (intolerable) o superior, se recomienda modificar la dosis (véase *Farmacología y formas de administración*).

### Efectos de vemurafenib sobre otros medicamentos

Vemurafenib puede aumentar los niveles plasmáticos de medicamentos que se metabolizan predominantemente por CYP1A2 y disminuir los niveles plasmáticos de medicamentos que se metabolizan predominantemente por CYP3A4, incluyendo los anticonceptivos orales. 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 de forma concomitante con warfarina se deberá tener precaución y considerar un mayor control del INR (International Normalized Ratio).

LUIS ALBERTO CRESTA  
FARMACEUTICO  
D.N.I.: 13.338.782  
DIRECTOR TECNICO

ANDREA R. MARGARIDA  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 18.739.067  
APODERADA



### Efectos de otros medicamentos sobre vemurafenib

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

Debido al perfil metabólico de vemurafenib, los inductores de CYP3A4 y/o de la glucuronización del vemurafenib podrían reducir los niveles de vemurafenib y por tanto su eficacia.

La administración concomitante de inductores potentes de la P-gp, glucuronidación, CYP3A4 (por ejemplo, rifampicina, rifabutina, carbamacepina, fenitoína o la hierba de San Juan (hipericina)), se deben 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.

### Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Los pacientes deberán ser conscientes de posibles fatigas o problemas oculares que podrían ser una razón para no conducir.

### Fertilidad, embarazo y lactancia

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

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

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


#### Embarazo


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

No se ha demostrado evidencia de teratogenicidad de vemurafenib en embriones/fetos de ratas o conejos (véase Características farmacológicas - Propiedades, Datos preclínicos sobre seguridad). En estudios en animales, se observó que vemurafenib atraviesa la placenta. No se debe administrar vemurafenib a mujeres embarazadas a no ser que los beneficios para la madre superen los posibles riesgos para el feto.

#### Lactancia

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

  
 LUIS ALBERTO CRESTA  
 FARMACEUTICO  
 D.N.I.: 13.336.704  
 DIRECTOR TECNICO

  
 ANDREA R. MARGARIDE  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA  
 D.N.I.: 8.9.139.067  
 APC DERADA



### Fertilidad

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

### Interacciones

#### Efectos de vemurafenib en los sustratos CYP


Cuando se administró de forma conjunta una dosis única de cafeína después de la administración de dosis repetidas de vemurafenib durante 15 días se observó inhibición del CYP1A2. Esto dió como resultado un incremento medio de 2.5 veces (el máximo fue de 10 veces) de los niveles plasmáticos de cafeína después del tratamiento con vemurafenib. Vemurafenib puede incrementar los niveles plasmáticos de sustancias que se metabolizan predominantemente por CYP1A2 y se debe considerar un ajuste de dosis.

Cuando se administró en forma conjunta una dosis única de midazolam después de la administración repetida de vemurafenib durante 15 días se observó una inducción del CYP3A4. Esto resultó en una disminución media del 32% (con un máximo de hasta un 80%) de los niveles plasmáticos de midazolam después del tratamiento con vemurafenib. Vemurafenib puede disminuir los niveles plasmáticos de sustancias que se metabolizan predominantemente por CYP3A4. Basándonos en esto, la eficacia de los anticonceptivos orales que se metabolizan vía CYP3A4 y que se utilicen de forma concomitante con vemurafenib podría verse disminuida. Se debe considerar un ajuste de dosis para los sustratos de CYP3A4 con estrecha ventana terapéutica (véanse Precauciones y advertencias; y Fertilidad, embarazo y lactancia).

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

Algunos pacientes mostraron un aumento en los niveles de warfarina (una media de un 20%) cuando se administró en forma conjunta una dosis única de warfarina después de la administración repetida de vemurafenib durante 15 días (véase Precauciones y advertencias). Debe tenerse precaución cuando se administra en forma conjunta vemurafenib y warfarina (CYP2C9) en pacientes con melanoma.

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 el tratamiento posterior.

  
 LUIS ALBERTO CRESTA  
 FARMACEUTICO  
 D.N.I.: 13.336.789  
 DIRECTOR TECNICO

  
 ANDREA S. MARGARIDE  
 CO-DIRECTORA TECNICA  
 D.N.I.: 18.139.067  
 APODERADA



### Efectos de vemurafenib en los sistemas transportadores de medicamentos

Estudios *in vitro* han demostrado que vemurafenib es un inhibidor del transportador (P-gp). Se desconoce la relevancia clínica de esta información. No se puede excluir que vemurafenib pueda aumentar los niveles plasmáticos de otros medicamentos transportados por P-gp.

Actualmente se desconoce el posible efecto de vemurafenib en otros transportadores (por ejemplo, BCRP).

### Efectos de la administración concomitante de otros medicamentos con vemurafenib

Estudios *in vitro* sugieren que el metabolismo de CYP3A4 y la glucuronidación son responsables del metabolismo de vemurafenib. Parece ser que la excreción biliar es otra importante vía de eliminación. No existen datos clínicos disponibles que muestren la actividad de inducción o inhibición fuerte del CYP3A4 y/o la actividad de las proteínas transportadoras sobre los niveles de vemurafenib. Vemurafenib se debe utilizar con precaución en combinación con inhibidores potentes del CYP3A4, de la glucuronidación, y/o de las proteínas transportadoras (por ejemplo, ritonavir, saquinavir, telitromicina, ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, nefazodona, atazanavir).

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

Estudios *in vitro* han demostrado que vemurafenib es un sustrato del transportador, P-gp. Se desconocen los efectos de los inductores e inhibidores del P-gp sobre los niveles de vemurafenib. No se puede excluir que la farmacocinética de vemurafenib pueda verse afectada por los medicamentos que inhiben o influyen sobre P-gp (por ejemplo, verapamilo, claritromicina, ciclosporina, ritonavir, quinidina, dronedarona, amiodarona, itraconazol, ranolazina).

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

### Reacciones adversas

#### Resumen del perfil de seguridad

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

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

  
 LUIS ALBERTO CRESTA  
 FARMACEUTICO  
 D.N.I.: 13.336.189  
 DIRECTOR TECNICO

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



En esta sección, las reacciones adversas a los medicamentos se basan en los resultados obtenidos en 500 pacientes de un estudio abierto, aleatorizado, fase III en pacientes adultos con melanoma estadio IV o no resecable con mutación BRAF V600 positiva y también de un estudio fase II, de un solo grupo en pacientes con melanoma estadio IV con mutación BRAF V600 positiva, que habían fallado previamente, por lo menos a un tratamiento sistémico anterior (véase *Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacodinámicas*). Todos los términos incluidos están basados en los porcentajes más altos observados entre los ensayos clínicos fase II y III. Dentro de cada categoría por órganos y sistemas, la agrupación de las reacciones adversas a los medicamentos se presentan en orden decreciente de gravedad y para la evaluación de la toxicidad se notificaron utilizando la escala NCI-CTCAE v 4.0 (criterios comunes de toxicidad).

**Tabla 7. Reacciones adversas a los medicamentos notificadas en pacientes tratados con vemurafenib en los ensayos fase II o fase III.**

<b>Clasificación por órganos y sistemas</b>	<b>Muy frecuentes (≥ 1/10)</b>	<b>Frecuentes (≥ 1/100 a &lt; 1/10)</b>	<b>Poco frecuentes (≥ 1/1.000 a &lt; 1/100)</b>
<b>Infecciones e infestaciones</b>		Foliculitis	
<b>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y cólpos)</b>	Carcinoma de células escamosas de la piel <sup>(c)</sup> , queratosis seborrérica, papiloma cutáneo	Carcinoma de células basales	
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	Disminución del apetito		
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	Dolor de cabeza, disgeusia	Parálisis del séptimo nervio	Neuropatía periférica
<b>Trastornos oculares</b>		Uveítis	Oclusión venosa retiniana
<b>Trastornos vasculares</b>			Vesiculitis
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	Tos		
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	Diarrea, vómitos, náuseas, estreñimiento		

  
 LUIS ALBERTO CRESTA  
 FARMACEUTICO  
 O.N.I.: 13.334.789  
 DIRECTOR TÉCNICO

  
 ANDREA R. MARGARIDE  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA  
 O.N.I.: 18.139.067  
 APROBADA



**Tabla 7. Reacciones adversas a los medicamentos notificadas en pacientes tratados con vemurafenib en los ensayos fase II o fase III. (Continuación).**

<b>Clasificación por órganos y sistemas</b>	<b>Muy frecuentes (≥1/10)</b>	<b>Frecuentes (≥1/100 a &lt;1/10)</b>	<b>Poco frecuentes (≥1/1.000 a &lt;1/100)</b>
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	Reacciones de fotosensibilidad, queratosis actínica, rash, rash maculopapular, rash papular, prurito, hiperqueratosis, eritema, alopecia, sequedad cutánea, quemadura solar	Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, eritema nudoso, queratosis pilaris	Necrolisis epidérmica tóxica <sup>(6)</sup> , síndrome de Stevens-Johnson <sup>(6)</sup>
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo</b>	Artralgia, mialgia, dolor en las extremidades, dolor musculoesquelético, dolor de espalda	Artritis	
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	Fatiga, pirexia, edema periférico, astenia		
<b>Exploraciones complementarias</b>	Aumento de las GGT <sup>(6)</sup>	Aumento de la ALT <sup>(6)</sup> , aumento de la fosfatasa alcalina <sup>(6)</sup> , aumento de la bilirrubina <sup>(6)</sup> , disminución de peso	Aumento de AST <sup>(6)</sup>

**Información adicional sobre reacciones adversas seleccionadas**

**Aumento de las enzimas hepáticas<sup>(6)</sup>**

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

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

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

LUIS ALBERTO CRESTA  
FARMACEUTICO  
D.N.I.: 13.338.789  
DIRECTOR TÉCNICO

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



### Carcinoma cutáneo de células escamosas<sup>(6)</sup>

Se han notificado casos de carcinoma cutáneo de células escamosas en pacientes tratados con vemurafenib. La incidencia de carcinoma cutáneo de células escamosas en pacientes tratados con vemurafenib en todos los estudios fue de aproximadamente del 20%. La mayoría de las lesiones extirpadas, analizadas por un laboratorio central independiente para su evaluación patológica, fueron clasificados como un subtipo de carcinoma de células escamosas-queratoacantoma o caracterizados 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 carcinoma cutáneo de células escamosas se manifestó normalmente al comienzo del tratamiento con un tiempo medio hasta la primera aparición de entre 7 y 8 semanas. Aproximadamente un 33% de los pacientes que sufrieron carcinoma cutáneo de células escamosas, tuvieron > 1 manifestación con un tiempo medio entre las manifestaciones de 6 semanas. Los casos de carcinoma cutáneo de células escamosas 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).

### Nuevo melanoma primario

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

### Reacciones de hipersensibilidad<sup>(6)</sup>

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

### Reacciones dermatológicas<sup>(6)</sup>

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

LUIS ALBERTO CUESTA  
FARMACEUTICO  
D.N.I.: 13.335.799  
DIRECTOR TÉCNICO

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



### Prolongación del intervalo QT

El análisis de los datos centralizados del electrocardiograma 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) mostraron una prolongación en el intervalo QTc dependiente de la exposición. El efecto en el intervalo QTc medio permaneció estable entre 12 - 15 ms después del primer mes de tratamiento, observándose la mayor prolongación del intervalo QTc medio (15.1 ms; límite superior del IC del 95%; 17.7 ms) dentro de los 6 primeros meses (n = 90 pacientes). Dos pacientes (1.5%) desarrollaron valores absolutos de QTc > 500 ms (CTC, grado 3) desde la primera dosis del tratamiento y solamente un paciente (0.8%) mostró un cambio en el QTc con respecto al valor basal de > 60 ms (véase Precauciones y advertencias).

### Poblaciones especiales

#### Pacientes de edad avanzada

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

#### Pacientes según su género

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.

### 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 paliativos.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez; 4962-6666/2247; Policlínico Dr. G. A. Posadas; 4654-6648; 4658-7777.

### Observaciones particulares

#### Período de validez

24 meses.

  
LUIS ALBERTO PRESTA  
FARMACEUTICO  
D.N.I.: 13.386.789  
DIRECTOR TÉCNICO

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



5955

**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 blísters 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.

Mantenga los medicamentos fuera del alcance de los niños.

**Presentación**

Comprimidos recubiertos con 240 mg      envase con 56


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


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

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

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

Fecha de última revisión: Marzo 2012.  
NP + CDS: 1.0C

  
LUIS ALBERTO CRESTA  
FARMACÉUTICO  
D.N.I.: 13.338.789  
DIRECTOR TÉCNICO

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



**INFORMACION PARA EL PACIENTE**

**Zelboraf® 240 mg comprimidos recubiertos**  
**Vemurafenib**

Lea toda la Información para el paciente detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento.

- Conserve esta 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 a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque presenten los mismos síntomas de enfermedad que usted, ya que puede perjudicarles.
- Informe a su médico si cree presentar cualquier efecto adverso mencionado 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. Antes de tomar Zelboraf.
3. Cómo tomar Zelboraf.
4. Posibles efectos adversos.
5. Conservación de Zelboraf.
6. Contenido del envase e información adicional.

**1. QUE ES ZELBORAF Y PARA QUE SE UTILIZA**

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

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

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

  
LUIS ALBERTO CRESTA  
FARMACÉUTICO  
D.N.I.: 13035789  
DIRECTOR TÉCNICO

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



## **2. ANTES DE TOMAR 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 a 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 como son 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 tener reacciones graves de la piel. Interrumpa el tratamiento con Zelboraf y consulte inmediatamente con su médico si tiene una erupción de la piel con cualquiera de los siguientes síntomas: ampollas en la piel, ampollas o llagas en la boca, descamación de la piel, fiebre, enrojecimiento o hinchazón de la cara, las manos o plantas de los pies.

### **Trastornos del corazón**

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

### **Problemas en los ojos**

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

  
 LUIS ALBERTO CRESTA  
 FARMACÉUTICO  
 D.N.I.: 13.028.789  
 DIRECTOR TÉCNICO

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



### Inspeccione su piel antes, durante y después del tratamiento

- Si nota algún cambio en su piel durante el uso de este medicamento, por favor consulte a su médico tan pronto como sea posible.
- Normalmente durante su tratamiento y hasta 6 meses después, su médico le inspeccionará la piel para buscar un tipo de cáncer llamado "carcinoma cutáneo de células escamosas".
- Normalmente, esta lesión aparece en zonas de la piel dañadas por el sol, permanece localizada y puede ser tratada mediante operación quirúrgica.
- Si su médico le diagnostica este tipo de cáncer de piel, se lo tratarán o le derivarán a otro médico para su tratamiento.
- Además, su médico necesita inspeccionar su cabeza, cuello, boca, ganglios linfáticos y le realizará regularmente un escaner. 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 este tomando Zelboraf podría desarrollar nuevas lesiones de melanoma. Estas lesiones generalmente son retiradas por cirugía y los pacientes continúan con su tratamiento. El control de estas lesiones se realiza 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. Esto podría afectar a la actividad de Zelboraf. Además, su médico le realizará algunos análisis de sangre para controlar la función de su hígado.

### Protección solar

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

LUIS ALBERTO CRESTA  
FARMACEUTICO  
D.N.I.: 13.336.189  
DIRECTOR TECNICO

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





### Uso de Zelboraf con otros medicamentos

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

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

- Medicamentos conocidos por afectar el modo 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, ondansetron, 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).
- Medicamentos que interfieren con una proteína llamada P-gp (por ejemplo, verapamilo, claritromicina, ciclosporina, ritonavir, quinidina, dronedarona, amiodarona, itraconazol, ranolazina, amitriptilina, cisplatino).
- Medicamentos que estimulan a las proteínas metabólicas llamadas CYP3A4 o al proceso de metabolización llamado glucuronización (por ejemplo, rifampicina, rifabutin, carbamazepina, fenitoína o hierba de San Juan).
- Un medicamento que se usa para prevenir la formación de coágulos sanguíneos llamado warfarina.

Si está tomando alguno de estos medicamentos (o si no está seguro), por favor, comuníquesele 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 finalizar el tratamiento. Zelboraf puede disminuir la eficacia de algunos anticonceptivos orales. Informe a su médico si está tomando un anticonceptivo oral.
- No se recomienda el uso de Zelboraf durante el embarazo, a menos que 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 quedarse embarazada.
- Se desconoce si alguno de los componentes de Zelboraf pasa a través de la leche materna. No se recomienda la lactancia durante el tratamiento con Zelboraf.

LUIS ALBERTO CRESTA  
FARMACEUTICO  
D.N.I.: 13.336.489  
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA M. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 18.138.067  
APODERADA



### Conducción de vehículos y uso de máquinas

No se conoce si Zelboraf afecta a la capacidad para conducir o usar máquinas. La sensación de fatiga o los problemas en los ojos pueden ser un motivo para que usted no conduzca.

### **3. COMO TOMAR ZELBORAF**

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

#### 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. Luego tome 4 comprimidos por la noche, aproximadamente 12 horas más tarde.
- Si nota cualquier efecto adverso, su médico podría disminuirle la dosis para continuar con su tratamiento. Tome siempre Zelboraf como le haya indicado su médico.
- En caso de vómitos, continúe tomando Zelboraf como lo hace normalmente y no tome una dosis adicional.

#### Tome sus comprimidos

- Tome siempre ambas dosis de la misma manera, ya sea 1 hora antes o bien 2 horas después de las comidas.
- Trague los comprimidos enteros con un vaso de agua.

#### Si toma más Zelboraf del que debe

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

#### Si olvidó tomar Zelboraf

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

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

ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 18.138.067  
APODERADA



Si interrumpe el tratamiento con Zelboraf

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

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

**4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS**

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

Reacciones alérgicas graves

Si sufre:


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

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

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

A continuación se enumeran las reacciones adversas por orden de frecuencia: Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes).

- Erupción o rash, picor, piel seca o escamosa.
- Trastornos en la piel incluyendo verrugas.
- Un tipo de cáncer de piel (carcinoma de células escamosas).
- Quemaduras solares.
- Mayor sensibilidad a la luz solar.
- Pérdida de apetito.
- Dolor de cabeza.

  
LUIS ALBERTO CRESTA  
FARMACEUTICO  
D.N.I.: 13.337.789  
DIRECTOR TÉCNICO


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



- Cambios en la percepción de los sabores.
- Diarrea.
- Estreñimiento.
- Sensación de mareo (náuseas), vómitos.
- Pérdida de pelo.
- Dolor en los músculos o las articulaciones, dolor musculoesquelético.
- Dolor en las extremidades.
- Dolor de espalda.
- Sensación de cansancio (fatiga).
- Fiebre.
- Hinchazón, habitualmente en las piernas (edema periférico).
- Cambios en los resultados de las pruebas del hígado (aumento de la GGT).
- Tos.

Frecuentes (puede afectar hasta 1 de cada 10 pacientes)

- Un tipo de cáncer de piel (carcinoma de células basales).
- Erupción en la piel.
- Síndrome palmoplantar (es decir, enrojecimiento, descamación de la piel o ampollas en manos y pies).
- Inflamación del ojo (uveítis).
- Parálisis facial de Bell (una forma 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.

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

  
 ANDREA R. MARGARIDE  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA  
 D.N.I.: 8.139.067  
 APODERADA



- Pérdida de peso.
- Cambios en los resultados de las pruebas del hígado (aumento de la ALT, fosfatasa alcalina y bilirubina).

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

- Reacciones alérgicas que pueden incluir hinchazón de la cara y dificultad para respirar.
- Bloqueo del flujo sanguíneo a una parte del ojo (oclusión venosa retinal)
- Problemas con los nervios que puede producir dolor, pérdida de sensación y/o debilidad muscular (neuropatía periférica).
- Inflamación de los vasos sanguíneos.
- Cambios en los resultados de las pruebas de hígado (aumento de la AST).

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en esta información para el paciente, informe a su médico.

## **5. CONSERVACION DE ZELBORAF**

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

No utilice Zelboraf después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase y en el blíster, después de "VEN". La fecha de vencimiento es el 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).

  
 LUIS ALBERTO CRESTA  
 FARMACEUTICO  
 D.N.I.: 48.336.789  
 DIRECTOR TECNICO

  
 ANDREA R. MARGARIDE  
 CO-DIRECTORA TECNICA  
 D.N.I.: 48.139.067  
 APODERADA



- Los demás componentes son:

- croscarmelosa sódica, sílice coloidal anhidra, estearato de magnesio, hidroxipropilcelulosa, poli (alcohol vinílico), dióxido de titanio (E171), Macrogol 3350, talco y óxido de hierro rojo (E172).

Naturaleza y contenido del envase

Zelboraf 240 mg comprimidos recubiertos se presenta en blíster de aluminio – aluminio troquelado en dosis unitarias.


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

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

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

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

Fecha de última revisión: Marzo 2012.  
NP + CDS: 1.0C

  
LUIS ALBERTO CRESTA  
FARMACEUTICO  
D.N.I.: 13.336.789  
DIRECTOR TECNICO

  
ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TECNICA  
D.N.I.: 28.139.067  
APODERADA

# DICTAMEN DE ACEPTACION- ASUNTOS JURIDICOS

<b>EXPEDIENTE :</b>	1-0047-0000-005539-12-1	<b>ENCUADRE</b>	1.2.3.
<b>LABORATORIO:</b>	PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. E.I.		
<b>PRODUCTO:</b>	ZELBORAF		

### Acreditación de la Representación Legal

No corresponde.

### Acreditación de Personería

Se acredita con la documentación conservada en los legajos de esta Dependencia Legal.

Documentación probatoria del consumo del Producto similar en el mercado interno de un País que integra la nómina del Anexo I del Decreto 150/92, según RC 748/92 (MSAS) y 988/92 (MEyOSP)(Evidencia de Comercialización).

La evidencia de comercialización y consumo obra a fs. 23/42.

### Encuadre del trámite

Artículo 4° del Decreto 150/92 (t.o. Dec. 177/93).

### Intervención de la Coordinación de Evaluación de Medicamentos.

Tomó la intervención de su competencia.

### Intervención del I.N.A.M.E.

No corresponde.

### Intervención del Departamento de Registro:

Tomó la intervención de su competencia.

### En caso de intervención de terceros, Nota o contrato.

No corresponde.

En virtud de lo expuesto, y encontrándose cumplidos los recaudos exigidos por los Artículos 4to. y 14to. del Decreto 150/92, esta Dirección de Asuntos Jurídicos no formula objeciones de orden legal y/o formal respecto de lo actuado, por lo que eleva los obrados con el visado del proyecto de disposición adjunto, como constancia de su intervención.



Firma y Sello  
 Dra. ENRIQUETA MARON  
 Jefa Departamento de Asuntos Jurídicos  
 Dirección de Asuntos Jurídicos  
 A.N.M.A.T.

## DIRECCION DE ASUNTOS JURIDICOS

Buenos Aires, 04 de Octubre de 2012

Dictamen Nº: 001984/12

Dra. NORA ADELA DONATO  
 DIRECTORA  
 Dirección de Asuntos Jurídicos  
 A.N.M.A.T.



"2012 - Año de Homenaje al Dr. D. MANUEL BELGRANO"

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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente N°: 1-0047-0000-005539-12-1

El Interventor de la Administración Nacional de Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición N° 5955, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite N° 1.2.3, por PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. E I., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto importado con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: ZELBORAF.

Nombre/s genérico/s: VEMURAFENIB.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: ROCHE S.P.A.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: VIA MORELLI 2, SEGRATE, MILANO, ITALIA.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: RAWSON 3150, RICARDO ROJAS, PDO. TIGRE, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

País de procedencia y consumo integrante del Anexo I del Decreto 150/92 (t.o. Dec. 177/93): SUIZA.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

M





"2012 - Año de Homenaje al Dr. D. MANUEL BELGRANO"

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

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: ZELBORAF.

Clasificación ATC: L01XE15.

Indicación/es autorizada/s: INDICADO EN MONOTERAPIA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES ADULTOS CON MELANOMA NO RESECABLE O METASTASICO CON MUTACION DE BRAF V600 POSITIVA.

Concentración/es: 240 mg de VEMURAFENIB (EN FORMA DE COPRECIPITADO DE VEMURAFENIB Y SUCCINATO ACETATO DE HIPROMELOSA).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: VEMURAFENIB (EN FORMA DE COPRECIPITADO DE VEMURAFENIB Y SUCCINATO ACETATO DE HIPROMELOSA) 240 mg.

S. Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 5.950 mg, TALCO 2.960 mg, DIOXIDO DE TITANIO 4.982 mg, CROSCARMELOSA SODICA 29.400 mg, HIDROXIPROPILCELULOSA 4.250 mg, POLIVINIL ALCOHOL 8.000 mg, OXIDO DE HIERRO ROJO (E 172) 0.018 mg, SILICE COLOIDAL ANHIDRA 10.400 mg, MACROGOL 3350 4.040 mg.

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/AL.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 56 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

M



"2012 - Año de Homenaje al Dr. D. MANUEL BELGRANO"

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

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 56 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Período de vida útil: 24 MESES.

Forma de conservación: CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL Y PROTEGIDO DE LA HUMEDAD. TEMPERATURA HASTA: 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: ROCHE S.P.A.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: VIA MORELLI 2, SEGRATE, MILANO, ITALIA.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: RAWSON 3150, RICARDO ROJAS, PDO. TIGRE, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

País de procedencia y consumo integrante del Anexo I del Decreto 150/92 (t.o. Dec. 177/93): SUIZA.

Se extiende a PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. E I. el Certificado N° **56887**, en la Ciudad de Buenos Aires, a los \_\_\_\_\_ días del mes de 10 OCT 2012 de \_\_\_\_\_, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°:

**5955**

Dr. OTTO A. ORSINGER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.