

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

<b>Nombre del producto:</b>	Zelboraf® (vemurafenib)
<b>Forma farmacéutica:</b>	Comprimido recubierto
<b>Fortaleza:</b>	240 mg
<b>Presentación:</b>	Estuche por 7 blísteres de AL/AL con 8 Comprimidos recubiertos cada uno.
<b>Titular del Registro Sanitario, país:</b>	F. HOFFMANN-LA ROCHE S.A., BASILEA, SUIZA.
<b>Fabricante, país:</b>	ROCHE S.P.A., SEGRATE, ITALIA.
<b>Número de Registro Sanitario:</b>	M-12-190-L01
<b>Fecha de Inscripción:</b>	27 de diciembre de 2012
<b>Composición:</b>	
Cada comprimido recubierto contiene: vemurafenib	240,0 mg
<b>Plazo de validez:</b>	36 meses
<b>Condiciones de almacenamiento:</b>	Almacenar por debajo de 30 °C.

### Indicaciones terapéuticas:

Zelboraf está indicado para el tratamiento del melanoma metastásico o irreseccable positivo para la mutación BRAFV600.

### Contraindicaciones:

Zelboraf está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al vemurafenib o a cualquiera de los excipientes (v. Advertencias y precauciones generales).

### Precauciones:

En los pacientes tratados con Zelboraf ha de confirmarse previamente en un test validado la positividad del tumor para la mutación BRAFV600.

Neoplasias malignas

Carcinoma cutáneo de células escamosas (CCCE)

Se han descrito casos de CCCE –incluidos los clasificados como queratoacantoma o subtipo mixto de queratoacantoma– en pacientes tratados con vemurafenib (v. 2.6.1 Ensayos clínicos, Reacciones adversas). El CCCE se presentó habitualmente en una fase temprana del tratamiento. Los factores de riesgo potenciales asociados con el CCCE en los estudios clínicos del vemurafenib fueron la edad ( $\geq 65$  años), el cáncer de piel previo y la exposición crónica al sol. El tratamiento habitual consistió en una simple excisión quirúrgica del CCCE y los pacientes pudieron continuar con el tratamiento sin ajustar la dosis.

Se recomienda una evaluación dermatológica de todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento y controles rutinarios durante el mismo. Toda lesión cutánea sospechosa debe excindirse, enviarse a un análisis dermatológico y tratarse como sea costumbre. La

vigilancia debe proseguirse durante 6 meses tras la retirada de Zelboraf o hasta el comienzo de otro tratamiento antineoplásico.

Se instará a los pacientes a que informen a su médico si observan algún cambio en la piel.

#### Carcinoma no cutáneo de células escamosas (CnCCE)

Se han descrito casos de CnCCE en pacientes que recibían vemurafenib. Antes de iniciarse el tratamiento y cada 3 meses durante el mismo debe realizarse un examen de cabeza y cuello de los pacientes, consistente al menos en un control visual de la mucosa oral y la palpación de ganglios linfáticos. Debe efectuarse, además, una TC torácica antes de empezar el tratamiento y cada 6 meses durante el mismo. Se recomienda realizar una exploración pélvica (en las mujeres) y una exploración anal antes de iniciar el tratamiento y al concluirlo, o cuando se considere necesario desde el punto de vista clínico.

Tras la retirada de Zelboraf, la vigilancia de CnCCE debe mantenerse hasta 6 meses o el comienzo de otro tratamiento antineoplásico. Los valores anómalos deben evaluarse como proceda clínicamente.

#### Nuevo melanoma primario

En los ensayos clínicos se han descrito casos de nuevo melanoma primario. Estos casos se controlaron mediante extirpación, y los pacientes continuaron el tratamiento sin ajuste de la dosis. Las lesiones cutáneas deben vigilarse como se indica más arriba en el apartado de CCCE.

#### Otras neoplasias malignas

Teniendo en cuenta el mecanismo de acción, el vemurafenib puede causar la progresión de cánceres asociados a mutaciones de RAS (v. Reacciones adversas después de la comercialización). El vemurafenib debe usarse con precaución en pacientes que hayan tenido o que presenten concomitantemente un cáncer asociado a una mutación de RAS.

#### Reacciones de hipersensibilidad

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad graves, anafilaxia inclusive, en asociación con el vemurafenib (v. Contraindicaciones y\_ Ensayos clínicos, Reacciones adversas). Las reacciones de hipersensibilidad graves consistieron en erupción y eritema generalizados o hipotensión. En caso de reacción de hipersensibilidad grave, debe deberá retirarse Zelboraf definitivamente.

#### Reacciones dermatológicas

En el estudio clínico fundamental se han descrito reacciones dermatológicas graves en pacientes tratados con vemurafenib, que en raras ocasiones consistieron en síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. Se ha notificado una reacción adversa con eosinofilia y síntomas sistémicos (RAESS) asociada al vemurafenib (v. 2.6.2 Reacciones adversas después de la comercialización). En caso de reacción dermatológica grave, debe retirarse el vemurafenib definitivamente.

#### Potenciación de la toxicidad de la radioterapia

Se han notificado casos de activación de los efectos de la radioterapia (radiation recall) y de sensibilización a la radioterapia en pacientes que recibieron radioterapia antes, durante o después del tratamiento con vemurafenib (v. Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción y Experiencia tras la comercialización). La mayoría de los casos fueron cutáneos, aunque algunos casos con afectación visceral tuvieron desenlaces mortales.

El vemurafenib debe usarse con cautela cuando se administre radioterapia concomitante o secuencialmente.

#### Prolongación del QT

Se ha observado la prolongación del QT dependiente de la exposición en un subestudio de fase II abierto, no controlado, en pacientes con melanoma metastásico previamente tratados (v. Ensayos clínicos, Reacciones adversas). La prolongación del QT puede elevar el riesgo de arritmias ventriculares, incluida la torsade de pointes (taquicardia ventricular polimorfa en entorchado). No se recomienda el tratamiento con Zelboraf de pacientes con alteraciones electrolíticas no corregibles, síndrome del QT prolongado o que estén tomando medicamentos que prolonguen el intervalo QT.

Antes del tratamiento con Zelboraf y después de cada ajuste posológico debe realizarse un control electrocardiográfico y electrolítico. Este control debe efectuarse asimismo mensualmente durante los 3 primeros meses de tratamiento; después, cada 3 meses o con mayor frecuencia si se considera indicado clínicamente. No se recomienda empezar el tratamiento con Zelboraf en pacientes con un QTc > 500 ms. Si el QTc sobrepasa los 500 ms (CTCAE  $\geq$  grado 3), se debe retirar temporalmente Zelboraf, corregir las alteraciones electrolíticas y controlar los factores de riesgo cardíaco por prolongación del QT (p. ej.: insuficiencia cardíaca congestiva, bradiarritmias). El tratamiento no debe reiniciarse hasta que el QTc descienda por debajo de 500 ms y debe hacerse con una dosis menor, como se muestra en las tablas 1 y 2. Se recomienda suspender definitivamente el tratamiento con Zelboraf si, después de corregidos los factores de riesgo asociados, el incremento del QTc es > 500 ms y además existe un cambio > 60 ms respecto del valor pretratamiento.

#### Daño hepático

Se han notificado casos de daño hepático, algunos graves, durante el tratamiento con vemurafenib (poscomercialización, Reacciones adversas y Alteraciones analíticas, Reacciones adversas)

Durante el tratamiento con vemurafenib pueden producirse alteraciones de las pruebas hepáticas (v.Alteraciones analíticas, Reacciones adversas). Se deben medir las enzimas hepáticas (transaminasas y fosfatasa alcalina) y la bilirrubina antes de empezar el tratamiento y controlar mensualmente durante el mismo, o como esté clínicamente indicado. Las medidas ante alteraciones analíticas consistirán en reducir la dosis, interrumpir el tratamiento o suspenderlo definitivamente (v.Posología y forma de administración, Modificación de la dosis).

#### Fotosensibilidad

Se ha descrito fotosensibilidad entre leve y grave en pacientes tratados con vemurafenib en los estudios clínicos (v.Ensayos clínicos, Reacciones adversas). Se aconsejará a todos los pacientes que eviten la exposición solar mientras tomen Zelboraf. Para prevenir quemaduras solares, se aconsejará a los pacientes que, mientras tomen este medicamento, utilicen fuera de casa prendas de vestir protectoras contra el sol, así como un filtro solar UVA-UVB de amplio espectro y protector labial (SPF  $\geq$  30).

En caso de fotosensibilidad de grado 2 (no tolerable) o acontecimientos adversos mayores, se recomienda ajustar la dosis (v.Posología y forma de administración, Modificación de la dosis).

#### 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. (v.Reacciones adversas / Ensayos clínicos).

#### Administración concomitante con ipilimumab

En un ensayo de fase I se registraron elevaciones asintomáticas de grado 3 de la concentración de aminotransferasas y bilirrubina al administrar concomitantemente ipilimumab (3 mg/kg) y vemurafenib (960 mg dos veces al día o 720 mg dos veces al día).

Considerando estos datos, no se recomienda administrar concomitantemente ipilimumab y vemurafenib.

**Advertencias especiales y precauciones de uso:**

Ver Precauciones.

**Efectos indeseables:**

Las reacciones medicamentosas adversas (RA) descritas en este apartado se observaron en dos estudios clínicos: uno de fase III en pacientes no tratados previamente (n=675) con melanoma metastásico o irreseccable positivo para la mutación BRAFV600, y otro de fase II en pacientes con melanoma metastásico positivo para la mutación BRAFV600 que no habían respondido previamente al menos a un tratamiento sistémico (n=132).

En el estudio de fase III (NO25026), abierto, los pacientes aleatorizados al grupo del vemurafenib recibieron una dosis inicial oral de 960 mg dos veces al día; los pacientes aleatorizados al grupo de control con tratamiento activo recibieron dacarbazina i.v. en una dosis de 1.000 mg/m<sup>2</sup> cada tres semanas. La mediana de la duración del tratamiento con vemurafenib fue de 3,1 meses, frente a 0,8 meses en el grupo de la dacarbazina. El estudio de fase II (NO22657) fue abierto, no controlado y de un solo grupo, y los pacientes recibieron 960 mg de vemurafenib dos veces al día. La mediana de la duración del tratamiento en este estudio fue de 5,7 meses.

En la tabla siguiente se resumen las RA registradas en al menos el 10% de los pacientes tratados con vemurafenib en el estudio de fase III o en el de fase II.

**Tabla 3 Resumen de las RA\* ocurridas en ≥ 10% de los pacientes tratados con vemurafenib**

RA	Estudio de fase III: pacientes no tratados previamente						Estudio de fase II: pacientes que respondieron al menos a una terapia sistémica previa		
	Vemurafenib n=336			Dacarbazina n=287			Vemurafenib n=132		
	Todos los grados (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>									
Erupción	37	8	-	2	-	-	54	7	-
Reacción de fotosensibilidad	33	3	-	4	-	-	52	3	-
Alopecia	45	< 1	-	2	-	-	38	-	-
Prurito	23	1	-	1	-	-	32	2	-
Hiperqueratosis	24	1	-	< 1	-	-	30	-	-
Erupción maculopapular	9	2	-	< 1	-	-	21	6	-

Queratosis actínica	8	-	-	3	-	-	17	-	-
Piel seca	19	-	-	1	-	-	19	-	-
Erupción papular	5	< 1	-	-	-	-	13	-	-
Eritema	14	-	-	2	-	-	10	-	-
Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	8	< 1	-	1	-	-	10	2	-
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>									
Artralgia	53	3	-	3	< 1	-	68	8	-
Mialgia	13	-	-	1	-	-	24	< 1	-
Dolor en una extremidad	18	< 1	-	6	2	-	10	-	-
Dolor musculoesquelético	8	< 1	-	4	< 1	-	12	-	-
Dolor de espalda	8	-	-	5	< 1	-	11	< 1	-
Artritis	2	< 1	-	-	-	-	10	2	-
<b>Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración</b>									
Fatiga	38	2	-	33	2	-	57	4	-
Edema periférico	17	< 1	-	5	-	-	23	-	-
Pirexia	19	< 1	-	9	< 1	-	19	2	-
Astenia	11	< 1	-	9	< 1	-	2	-	-
<b>Trastornos gastrointestinales</b>									
Náuseas	35	2	-	43	2	-	42	3	-
Diarrea	28	< 1	-	13	< 1	-	32	< 1	-
Vómitos	18	1	-	26	1	-	28	2	-
Estreñimiento	12	< 1	-	24	-	-	17	-	-
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>									
Cefalea	23	< 1	-	10	-	-	29	-	-
Disgeusia	14	-	-	3	-	-	11	-	-

Neuropatía periférica	2	-	-	< 1	-	-	11	< 1	-
<b>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)</b>									
Papiloma cutáneo	21	< 1	-	-	-	-	31	-	-
CCCE#	24	22	-	< 1	< 1	-	23	23	-
Queratosis seborreica	10	< 1	-	1	-	-	14	-	-
<b>Exploraciones complementarias</b>									
Gamma-glutamilttransferasa elevada	5	3	< 1	1	-	-	15	6	4
Peso disminuido	8	< 1	-	2	-	-	10	< 1	-
<b>Trastornos del metabolismo y la nutrición</b>									
Apetito disminuido	18	-	-	8	< 1	-	23	-	-
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>									
Tos	8	-	-	7	-	-	15	-	-
<b>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</b>									
Quemadura solar	10	-	-	-	-	-	14	-	-

\*Reacciones medicamentosas adversas notificadas de acuerdo con el MedDRA y clasificadas según los criterios NCI-CTCAE v 4.0 (Criterios Comunes de Toxicidad del NCI) para la evaluación de la toxicidad.

# Todos los casos de carcinoma cutáneo de células escamosas tenían que notificarse como de grado 3, según las instrucciones a los investigadores de los estudios, y no fue necesario modificar la dosis o interrumpir el tratamiento en ningún paciente.

Las RA siguientes, clínicamente relevantes, se notificaron en < 10% de los pacientes

tratados con vemurafenib en el estudio de fase III y en el de fase II:

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo: síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, queratosis pilar, paniculitis, eritema nudoso, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica

Trastornos del sistema nervioso: mareo, parálisis del nervio VII

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos): carcinoma basocelular

Infecciones e infestaciones: foliculitis

Trastornos oculares: oclusión venosa retiniana, uveítis

Trastornos vasculares: vasculitis

Más información sobre reacciones adversas seleccionadas

Carcinoma cutáneo de células escamosas (CCCE) (v. Advertencias y precauciones generales)

La incidencia de CCCE entre los pacientes tratados con vemurafenib en los estudios fue de aproximadamente el 20%. La mayoría de las lesiones excindidas evaluadas por un

laboratorio central de dermatología independiente se clasificaron como del subtipo carcinoma de células escamosas-queratoacantoma o con características mixtas de queratoacantoma (52%), que son en ambos casos un tipo más benigno, menos invasivo, de CCCE. La mayoría de las lesiones clasificadas como "otras lesiones" (43%) fueron lesiones cutáneas benignas (p. ej. verruga vulgar, queratosis actínica, queratosis benigna, quiste/quiste benigno). Habitualmente, el CCCE se presentó en una fase temprana del tratamiento: la mediana del tiempo hasta la primera aparición fue de 7 – 8 semanas. De los pacientes con CCCE, aproximadamente el 33% experimentó > 1 episodio, con una mediana del tiempo entre episodios de 6 semanas. El tratamiento habitual consistió en una simple excisión quirúrgica del CCCE y los pacientes pudieron continuar, en general, con el tratamiento sin ajuste de la dosis.

Reacciones de hipersensibilidad (v. Advertencias y precauciones generales).

En un estudio clínico (v. resumen de la seguridad) se notificó un caso de reacción de hipersensibilidad con erupción, fiebre, escalofríos e hipotensión a los 8 días de iniciada la administración del vemurafenib en una dosis de 960 mg dos veces al día. Síntomas similares se observaron tras la reanudación del tratamiento con una dosis única de 240 mg de vemurafenib. El paciente suspendió definitivamente la toma de vemurafenib y se recuperó sin secuelas.

Prolongación del intervalo QT (v. Advertencias y precauciones generales):

El análisis de los datos electrocardiográficos centralizados de un subestudio de fase II abierto y no controlado del intervalo QT en 132 pacientes tratados con vemurafenib en una dosis de 960 mg dos veces al día mostró un aumento medio del QTc basal entre el día 1 (3,3 ms; IC superior del 95%: 5 ms) y el día 15 (12,8 ms; IC superior del 95%: 14,9 ms). En este estudio se observó una prolongación del QTc dependiente de la exposición y el efecto medio en el QTc permaneció estable en 12 – 15 ms más allá del primer mes de tratamiento, observándose la prolongación media del QTc más larga (15,1 ms; IC superior del 95%: 17,7 ms) dentro de los 6 primeros meses de tratamiento (n=90 pacientes). En dos pacientes (1,5%) se registraron valores absolutos de QTc relacionados con el tratamiento > 500 ms (grado 3 según los criterios CTCAE), y sólo un paciente (0,8%) presentó un cambio del QTc basal > 60 ms.

Los modelos experimentales y la simulación de la prolongación del QT arrojaron las estimaciones siguientes: para la dosis de 960 mg dos veces al día, la predicción del porcentaje de pacientes con una prolongación del QTcP mayor de 60 ms era del 0,05%. Se

preveía un aumento del 0,2% de este porcentaje en pacientes obesos con un IMC de 45 kg/m<sup>2</sup>. El porcentaje previsto de pacientes con un cambio del valor basal de QTcP mayor de 60 ms era del 0,043% en los varones y el 0,046% en las mujeres. El porcentaje de pacientes con valores de QTcP superiores a 500 ms se previó en un 0,05% en los varones y un 1,1% en las mujeres.

#### Alteraciones analíticas

Las alteraciones de las pruebas hepáticas en el estudio clínico de fase III se resumen en la tabla siguiente como la proporción de pacientes que experimentaron un cambio del valor basal al grado 3 o 4.

**Tabla 4 Alteración de las pruebas hepáticas: cambio del valor basal a un grado 3/4\***

Parámetro	Cambio del valor basal a un grado 3/4	
	Vemurafenib (%)	Dacarbazina (%)
GGT	11,5	8,6
AST	0,9	0,4
ALT*	2,8	1,9
Fosfatasa alcalina*	2,9	0,4
Bilirrubina*	1,9	-

\*De ALT, fosfatasa alcalina y bilirrubina no hubo ningún paciente con un cambio al grado 4 en ninguno de los dos grupos de tratamiento.

**Tabla 5. Cambio de la concentración de creatinina respecto al valor inicial**

Los cambios de la concentración de creatinina respecto al valor inicial en el estudio clínico de fase III se resumen en la siguiente tabla.

	Vemurafenib (%)	Dacarbazina (%)
Cambio de $\geq 1$ grado respecto al inicio del estudio (todos los grados)	27,9	6,1
Cambio de $\geq 1$ grado respecto al inicio del estudio hasta un grado $\geq 3$	1,2	1,1
Hasta un grado 3	0,3	0,4
Hasta un grado 4	0,9	0,8

## 2.6.2 Experiencia tras la comercialización

**Tabla 6 Reacciones adversas notificadas después de la comercialización**

Clase de órganos, aparatos o sistemas afectados (SOC)	Reacción adversa	Frecuencia



Trastornos hepatobiliares	Daño hepático V. 2.4 Advertencias y precauciones, 2.6.1.1 y 2.6.2.1 Alteraciones analíticas, Reacciones adversas	Poco frecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia	Poco frecuente
Neoplasias benignas, malignas y sin especificar (incl. quistes y pólipos)	Leucemia mielomonocítica crónica (LMMC)* Adenocarcinoma pancreático# V. también 2.4 Advertencias y precauciones	De frecuencia desconocida
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Reacción adversa con eosinofilia y síntomas sistémicos (RAESS) V. también 2.4 Advertencias y precauciones	De frecuencia desconocida
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Lesión por radiación ^ V. también 2.4 Advertencias y precauciones	Frecuencia desconocida
Trastornos gastrointestinales	Pancreatitis	Poco frecuente
Trastornos renales y urinarios	Daño renal agudo (ver información adicional, a continuación)	Frecuencia desconocida

\* Progresión de una leucemia mielomonocítica crónica preexistente con mutación de NRAS.

# Progresión de un adenocarcinoma pancreático preexistente con mutación de KRAS.

^ Incluye el fenómeno de activación de los efectos de la radioterapia (recall), lesión cutánea por radiación, neumonía por radiación, esofagitis por radiación, proctitis por radiación, hepatitis por radiación, cistitis por radiación y necrosis por radiación.

Información adicional sobre determinadas reacciones adversas

#### Daño renal agudo

Se han notificado una amplia gama de casos renales con Zelboraf, que fueron desde elevaciones de leves a moderadas de la concentración de creatinina a la nefritis intersticial aguda y la necrosis tubular aguda; algunos de ellos se observaron en el marco de eventos de deshidratación. En la mayoría de los casos, las elevaciones de la concentración de creatinina parecieron ser reversibles.

#### Alteraciones analíticas

Desde la comercialización se han notificado casos de alteraciones en las pruebas hepáticas, incluido un aumento  $\geq 5$  veces por encima del límite superior de la normalidad (LSN) en la ALT, un aumento  $\geq 2$  veces por encima del LSN en la fosfatasa alcalina, y un aumento  $\geq 3$  veces por encima del LSN en la ALT, así como una elevación simultánea de la concentración de bilirrubina ( $> 2$  veces por encima del LSN).

Las alteraciones de la concentración de creatinina se notificaron en el marco de la experiencia desde la comercialización.

## Posología y método de administración:

### Dosis habitual

La dosis recomendada de vemurafenib es de 960 mg (cuatro comprimidos de 240 mg) dos veces al día. La primera dosis debe tomarse por la mañana y la segunda por la tarde, aproximadamente unas 12 horas después. Cada dosis puede tomarse con o sin alimentos (v. Absorción).

Los comprimidos de Zelboraf deben tomarse enteros, con un vaso de agua. Los comprimidos de Zelboraf no deben masticarse ni triturarse.

### Duración del tratamiento

Se recomienda mantener el tratamiento con Zelboraf hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de toxicidad inaceptable (v. tablas 1 y 2).

### Dosis no tomadas

En caso de saltarse una dosis, se puede tomar después hasta 4 horas antes de la dosis siguiente para mantener el régimen de dos tomas diarias. No deben tomarse al mismo tiempo las dos dosis.

### Vómitos

Si el paciente sufre vómitos después de la administración de vemurafenib, no debe tomar una dosis adicional del medicamento, sino que el tratamiento debe proseguir del modo habitual.

Modificación de la dosis (v. Advertencias y precauciones generales y Ensayos clínicos, Reacciones adversas)

Los acontecimientos adversos sintomáticos o la prolongación del QTc pueden requerir una reducción de la dosis o la retirada temporal o definitiva de Zelboraf. No se recomienda modificar la dosis o interrumpir el tratamiento en el carcinoma cutáneo de células escamosas. No se recomienda reducir la dosis a menos de 480 mg dos veces al día.

**Tabla 1 Modificación de la dosis**

<b>Grado (CTCAE)*</b>	<b>Cambios en la dosis de vemurafenib durante el periodo de tratamiento actual</b>	<b>Modificación de la dosis al reanudar el tratamiento</b>
<b>Grado 1 o grado 2 (tolerable)</b>	Sin cambios	No procede
<b>Grado 2 (no tolerable) o grado 3</b>		
1ª manifestación^	Interrumpir el tratamiento hasta grado 0 – 1.	Reducir la dosis en 240 mg dos veces al día
2ª manifestación^	Interrumpir el tratamiento hasta grado 0 – 1.	Reducir la dosis en 240 mg dos veces al día
3ª manifestación^	Suspender el tratamiento definitivamente.	No procede
<b>Grado 4</b>		
1ª manifestación^	Suspender el tratamiento definitivamente o interrumpirlo hasta la resolución grado 0 – 1.	Reducir la dosis a 480 mg 2 dos veces al día

2ª manifestación <sup>^</sup>	Suspender el tratamiento definitivamente.	No procede
-------------------------------	---	------------

\* Intensidad de los acontecimientos clínicos adversos de acuerdo con los Criterios Terminológicos Comunes para la Evaluación de las Reacciones Adversas v4.0 (CTCAE)

<sup>^</sup> Cualquier reacción adversa en la que la interrupción del tratamiento y la reducción de la dosis están indicadas desde el punto de vista clínico y se llevan a cabo.

**Tabla 2 Esquema para la modificación de la dosis dependiendo de la prolongación del intervalo QT**

Valor de QTc	Ajuste posológico recomendado
QTc > 500 ms basal	No se recomienda el tratamiento.
QTc se eleva a valores > 500 ms con cambio > 60 ms del valor pretratamiento	Suspender el tratamiento definitivamente.
1ª aparición de QTc > 500 ms durante el tratamiento y cambio ≤60 ms del valor pretratamiento	Retirar temporalmente el tratamiento hasta que QTc descienda por debajo de 500 ms.  Véanse medidas de vigilancia en 2.4.1 Advertencias y precauciones generales.  Reducir la dosis en 240 mg dos veces al día
2ª aparición de QTc > 500 ms durante el tratamiento y cambio ≤ 60 ms del valor pretratamiento	Retirar temporalmente el tratamiento hasta que QTc descienda por debajo de 500 ms.  Véanse medidas de vigilancia en 2.4.1 Advertencias y precauciones generales.  Reducir la dosis en 240 mg dos veces al día
3ª aparición de QTc > 500 ms durante el tratamiento y cambio ≤ 60 ms del valor pretratamiento	Suspender el tratamiento definitivamente.

#### Pautas posológicas especiales

**Ancianos:** No es necesario ningún ajuste especial de la dosis en los pacientes de 65 o más años.

**Niños:** No se han estudiado la seguridad y la eficacia de Zelboraf en niños y adolescentes (< 18 años).

**Insuficiencia renal:** No es necesario ajustar la dosis inicial en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada ( v linsuficiencia renal y Farmacocinética en poblaciones especiales). No hay datos suficientes para determinar la potencial necesidad de ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal grave.

**Insuficiencia hepática:** No es necesario ajustar la dosis inicial en los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (v.Insuficiencia hepática yFarmacocinética en poblaciones especiales). No hay datos suficientes para determinar la potencial necesidad de ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática grave.

## **Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:**

### Efectos del vemurafenib en enzimas metabolizadoras de fármacos

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

No se recomienda el uso concomitante de vemurafenib y fármacos con estrecho margen terapéutico metabolizados por CYP1A2 y CYP3A4. Si no puede evitarse la coadministración, se debe proceder con precaución, dado que el vemurafenib puede aumentar la posibilidad de exposición plasmática a fármacos que son sustratos del CYP1A2 y reducir la exposición plasmática a fármacos que son sustratos del CYP3A4. Si está indicado desde el punto de vista clínico, puede plantearse una reducción de la dosis del fármaco concomitante sustrato de CYP1A2. En un ensayo clínico, la coadministración de vemurafenib elevó 2,6 veces el área bajo la curva de concentraciones plasmáticas (ABC) de la cafeína (sustrato de CYP1A2), mientras que reducía en un 39% el ABC del midazolam (sustrato de CYP3A4). En otro ensayo clínico, el vemurafenib aumentó el ABC<sub>últ</sub> y el ABC<sub>inf</sub> de una dosis única de 2 mg de tizanidina (sustrato del CYP1A2) aproximadamente 4,2 y 4,7 veces, respectivamente.

El ABC del dextrometorfano (sustrato de CYP2D6) y su metabolito dextrorfano aumentaba aproximadamente un 47%, lo cual es indicativo de un efecto en la cinética del dextrometorfano que podría no estar mediado por la inhibición de CYP2D6.

La coadministración de vemurafenib se traducía en un aumento del 18% del ABC de la S-warfarina (sustrato de CYP2C9) (v. 3.2 Propiedades farmacocinéticas). Cuando se utilicen concomitantemente vemurafenib y warfarina, se debe proceder con precaución y considerar la idoneidad de vigilar el valor de INR (razón normalizada internacional).

El vemurafenib inhibió moderadamente al CYP2C8 in vitro. No se sabe qué importancia in vivo puede tener esto, pero no cabe descartar que exista el riesgo de un efecto clínicamente importante al administrar concomitantemente sustratos del CYP2C8. La administración concomitante de sustratos de CYP2C8 con un margen terapéutico estrecho debe hacerse con precaución, dado que el vemurafenib puede aumentar su concentración.

### Fármacos que inhiben o inducen CYP3A4

De acuerdo con los datos in vitro, el vemurafenib es un sustrato de CYP3A4 y, por consiguiente, la administración concomitante de inhibidores o inductores fuertes de CYP3A4 puede alterar la concentración plasmática de vemurafenib. El uso de fuertes inhibidores (por ejemplo: ketoconazol, itraconazol, claritromicina, atazanavir, nefazodona, saquinavir, telitromicina, ritonavir, indinavir, nelfinavir, voriconazol) o inductores de CYP3A4 (por ejemplo: fenitoína, carbamazepina, rifampina, rifabutina, rifapentina, fenobarbital) junto con el vemurafenib exige precaución especial.

### Radioterapia

Se han notificado casos de potenciación de la toxicidad de la radioterapia en pacientes tratados con vemurafenib (v. Advertencias y precauciones y Experiencia tras la comercialización). En la mayoría de los casos, los pacientes se sometieron a pautas de radioterapia en dosis  $\geq 2$  Gy/d (pautas hipofraccionadas).

### Interacción del vemurafenib con sistemas de transporte de fármacos

En estudios in vitro se ha demostrado que el vemurafenib es tanto un sustrato como un inhibidor de la glicoproteína P (gp-P) y de la proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP), que actúan como bombas de expulsión.

En el estudio clínico de interacciones farmacológicas GO28394, en el que se usó un sustrato de la GPP (digoxina), se demostró que la administración de múltiples dosis orales de vemurafenib (960 mg dos veces al día) elevó la exposición a la digoxina administrada en una dosis oral única, con un aumento aproximado de 1,8 veces y 1,5 veces en lo que se

refiere al  $ABC_{\text{últ}}$  y la  $C_{\text{máx}}$ , respectivamente. Se debe actuar con cautela cuando se administre el vemurafenib junto con sustratos de la GPP. Si está indicado desde el punto de vista clínico, puede plantearse una reducción de la dosis del fármaco sustrato de la GPP coadministrado.

No se conocen los efectos del vemurafenib en fármacos que son sustratos de la BCRP, ni los efectos de los inductores o inhibidores de la BCRP en la exposición al vemurafenib.

En estudios in vitro se ha demostrado que el vemurafenib es un inhibidor de la bomba exportadora de sales biliares. No se sabe qué importancia puede tener esto in vivo.

### **Uso en Embarazo y lactancia:**

#### Embarazo

No se han realizado estudios en mujeres embarazadas. En embriones/fetos de rata no se ha observado ningún signo de teratogenicidad del vemurafenib (v.Teratogenicidad).

No debe administrarse Zelboraf a mujeres embarazadas, salvo que los beneficios esperados para la madre sean mayores que el riesgo para el feto. Se recomienda que las mujeres en edad de procrear y los hombres utilicen medidas anticonceptivas adecuadas durante el tratamiento con Zelboraf y al menos los 6 meses siguientes a su terminación.

#### Parto

No se ha estudiado la seguridad de Zelboraf durante el parto.

#### Lactancia

No se sabe si el vemurafenib pasa a la leche materna. No cabe excluir el riesgo para neonatos/lactantes. La decisión entre suspender la lactancia materna o suspender el tratamiento con Zelboraf debe tomarse teniendo en cuenta la importancia de la lactancia materna para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

#### Uso en pediatría

No se han estudiado la seguridad y la eficacia de Zelboraf en los niños y adolescentes menores de 18 años.

#### Uso en geriatría

Noventa y cuatro de los 336 (28%) pacientes con melanoma metastásico o irresecable tratados con vemurafenib en el estudio de fase III tenían 65 o más años de edad. Los pacientes ancianos ( $\geq 65$  años) pueden ser más propensos a sufrir acontecimientos adversos, incluidos CCCE, disminución del apetito y trastornos cardíacos. Los efectos del vemurafenib en la supervivencia global, la sobrevida libre de progresión y la tasa global de respuesta eran similares en los pacientes ancianos y en los más jóvenes (v.Farmacocinética en poblaciones especiales).

#### Sexo

Los acontecimientos adversos de grado 3 notificados con más frecuencia en las mujeres que en los hombres fueron erupción, artralgia y fotosensibilidad (v.Farmacocinética en poblaciones especiales).

#### Insuficiencia renal

Son pocos los datos existentes sobre pacientes con insuficiencia renal. No cabe excluir el riesgo de una mayor exposición en pacientes con insuficiencia renal grave (v. Pautas posológicas especiales y Farmacocinética en poblaciones especiales).

#### Insuficiencia hepática

Son pocos los datos existentes sobre pacientes con insuficiencia hepática. Dado el aclaramiento hepático del vemurafenib, no cabe excluir el riesgo de una mayor exposición

en pacientes con insuficiencia hepática grave (v. Pautas posológicas especiales y Farmacocinética en poblaciones especiales).

#### **Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:**

No se han llevado a cabo estudios sobre los efectos del vemurafenib en la capacidad de conducir vehículos y utilizar maquinaria.

#### **Sobredosis:**

No se conoce ningún antídoto específico contra una sobredosis de Zelboraf. Los pacientes con reacciones adversas deben recibir tratamiento sintomático. Toxicidades limitantes de la dosis de vemurafenib son la erupción cutánea con prurito y la fatiga. En caso de sospecha de sobredosis, debe retirarse Zelboraf e instaurarse el tratamiento sintomático adecuado.

#### **Propiedades farmacodinámicas:**

Mecanismo de acción

El vemurafenib es un inhibidor de serina-treonina cinasa BRAF. Las mutaciones en el gen BRAF dan lugar a una activación constitutiva de las proteínas BRAF, que puede provocar la proliferación celular sin factores de crecimiento asociados.

Los datos preclínicos generados mediante ensayos bioquímicos han demostrado que el vemurafenib puede inhibir las cinasas BRAF con activación de mutaciones en el codón 600 (véase la siguiente tabla).

**Tabla 7 Actividad inhibidora de cinasas del vemurafenib frente a diferentes cinasas BRAF**

<b>Actividad inhibidora de cinasas del vemurafenib frente a diferentes cinasas BRAF</b> <b>Cinasa</b>	<b>Frecuencia estimada en el melanoma con la mutación V600 (f)</b>	<b>Concentración inhibidora 50 (nM)</b>
BRAFV600E	87.3%	10
BRAFV600K	7.9%	7
BRAFV600R	1%	9
BRAFV600D	< 0.2%	7
BRAFV600G	< 0,1%	8
BRAFV600M	< 0,1%	7
BRAFV600A	< 0,1%	14
BRAFWT	ND	39

<sup>(f)</sup> Estimación realizada a partir de 16403 melanomas con mutaciones confirmadas en el codón 600 de BRAF, en la base de datos pública COSMIC, versión 71 (noviembre 2014).

Este efecto inhibidor se confirmó en los ensayos de fosforilación de ERK y de antiproliferación celular en líneas de células de melanoma disponibles con expresión de BRAF con la mutación V600. En los ensayos de antiproliferación celular, la concentración inhibidora 50 (CI<sub>50</sub>) frente a líneas celulares con la mutación V600 (V600E, V600R, V600D y V600K) fue de 0,016-1,131  $\mu$ M, mientras que la CI<sub>50</sub> frente a líneas celulares del tipo BRAF natural fue de 12,06-14,32  $\mu$ M.

Ensayos clínicos / Eficacia

La eficacia del vemurafenib se ha evaluado en 675 pacientes de un estudio clínico de fase III y 278 pacientes de dos estudios clínicos de fase II. Antes de entrar los pacientes en el estudio, se realizó una prueba diagnóstica de la presencia de mutaciones BRAF V600 utilizando el **cobas**<sup>®</sup> 4800 BRAF V600 Mutation Test.

Pacientes no tratados previamente

Los resultados de un estudio de fase III abierto, aleatorizado, multicéntrico e internacional respaldan el uso del vemurafenib en pacientes con melanoma metastásico o irresecable positivo para la mutación BRAFV600 que no habían sido tratados previamente. Se aleatorizó a los pacientes al tratamiento con vemurafenib (960 mg dos veces al día) o dacarbazina (1.000 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas).

Un total de 675 pacientes fueron asignados aleatorizadamente a un grupo del vemurafenib (n=337) o un grupo de la dacarbazina (n=338). La aleatorización se estratificó según el estadio de la enfermedad, la concentración sérica de LDH, el estado general según la escala de ECOG y la región geográfica. Las características basales de los grupos estaban bien equilibradas. De los pacientes aleatorizados al grupo del vemurafenib, la mayoría eran varones (59%) y de origen caucásico (99%), la mediana de la edad era de 56 años (28% tenían ≥ 65 años), todos los pacientes presentaban un estado general según la escala de ECOG de 0 o 1 y la mayoría se hallaba en el estadio M1c de la enfermedad (66%). Las variables principales de la eficacia de este estudio eran la supervivencia global (SG) y la sobrevida libre de progresión (SLP). Importantes variables secundarias de valoración eran la mejor tasa global de respuesta (MTGR) y la duración de la respuesta.

En el análisis intermedio preespecificado (fecha límite de obtención de datos: 30 de diciembre de 2010), se observaron mejoras estadísticamente significativas y clínicamente importantes de las variables principales de valoración SG ( $p < 0,0001$ ) y SLP ( $p < 0,0001$ ) (prueba de rangos logarítmicos no estratificada). En el momento del informe a los tres meses (fecha límite de obtención de datos: 31 de marzo de 2011), habían fallecido 200 pacientes en total (78 del grupo de vemurafenib y 122 del de dacarbazina).

La SG era más larga en el grupo del vemurafenib que en el de la dacarbazina, siendo la *hazard ratio* de 0,44 (IC del 95%: 0,33 – 0,59), lo que representa un descenso del riesgo de fallecer del 56% con el vemurafenib en comparación con la dacarbazina. La tasa de supervivencia a los 6 meses estimada por el método de Kaplan-Meier era del 83% (IC del 95%: 79% – 87%) con el vemurafenib y del 63% (IC del 95%: 57 – 69%) con la dacarbazina. En el momento del análisis, la mediana de la SG estimada por el método de Kaplan-Meier no se había alcanzado en el grupo del vemurafenib (IC del 95%: 9,6-no alcanzada) y de 7,9 meses en el de la dacarbazina (IC del 95%: 7,3 – 9,6).

Se llevó a cabo un análisis *post-hoc* actualizado de la SG 24 meses después de la aleatorización del último paciente (fecha límite de obtención de datos: 20 de diciembre de 2012). En el momento de este análisis, 478 pacientes habían fallecido (242 en el grupo del vemurafenib y 236 en el grupo de la dacarbazina). La mediana del periodo de seguimiento en el grupo del vemurafenib fue de 13,4 meses (intervalo: 0,4-33,3 meses). La estimación de Kaplan-Meier de la mediana de la SG con el vemurafenib fue de 13,6 meses (IC 95%: 12,0-15,3 meses).

La SLP evaluada por el investigador fue mayor con el vemurafenib que con la dacarbazina, con una *hazard ratio* de progresión o muerte (SLP) de 0,27 (IC del 95%: 0,20 – 0,33), que representa un descenso del 74% del riesgo de progresión o muerte con el vemurafenib en

comparación con la dacarbazina. Las estimaciones de Kaplan-Meier de la SLP a los 6 meses eran del 47% (IC del 95%: 38% – 55%) para el vemurafenib y del 12% (IC del 95%: 7% – 18%) para la dacarbazina. La mediana de la SLP con el vemurafenib fue de 5,32 meses (IC 95%: 4,86-6,57 meses) y con la dacarbazina fue de 1,61 meses (IC 95%: 1,58-1,74 meses). La variable secundaria de valoración mejor tasa global de respuesta (RC + RP) evaluada por el investigador mejoró significativamente ( $p < 0,0001$ ) en el grupo del vemurafenib (48,4%) (IC del 95%: 41,6% – 55,2%) en comparación con el de dacarbazina (5,5%) (IC del 95%: 2,8% – 9,3%). En el 37% de los pacientes tratados con vemurafenib y el 24% de los que recibieron dacarbazina se estabilizó la enfermedad según los criterios RECIST 1.1.

En todos los subgrupos (edad, sexo, LDH basal, estado general según la escala de ECOG, estadio de la enfermedad metastásica) y regiones geográficas se observaron mejoras de la SG, la SLP y mejor tasa global de respuesta confirmada a favor del vemurafenib. La mediana de seguimiento de la SG en el grupo del vemurafenib fue de 6,2 meses (intervalo: 0,4 – 13,9) y de 4,5 meses en el de la dacarbazina (intervalo: < 0,1 – 11,7).

En las figuras 1(SG actualizada) y 2(SLP) se resumen los resultados relativos a la eficacia.

**Tabla 8 Eficacia del vemurafenib en el tratamiento de pacientes con melanoma positivo para la mutación BRAFV600**

	Vemurafenib (n=337)	Dacarbazina (n=338)	Valor de $p^c$
Supervivencia global* <i>Hazard ratio</i> (IC del 95%) <sup>a</sup>	0,44 (0,33 – 0,59)		< 0,0001
Mediana de SG (meses) (IC del 95%) <sup>b</sup>	No alcanzada (9,6-no alcanzada)	-	-
Tasa de supervivencia a los 6 meses (IC del 95%) <sup>b</sup>	83% (79 – 87%)	63% (57 – 69%)	-
SG actualizada Mediana de la SG (meses) (IC 95%) <sup>b,c</sup>	13,6 (12,0-15,3)	9,7 (7,9-12,8)	-
Sobrevida libre de progresión <i>Hazard ratio</i> (IC del 95%) <sup>a</sup>	0,26 (0,20 – 0,33)		< 0,0001
Mediana de SLP (meses) (IC del 95%) <sup>b</sup>	5,32 (4,86 – 6,57)	1,61 (1,58 – 1,74)	-

<sup>a</sup> *Hazard ratio* (razón de riesgos instantáneos) estimada por el modelo de Cox; una *hazard ratio* < 1 es favorable al vemurafenib.

<sup>b</sup> Estimaciones de Kaplan-Meier

<sup>c</sup> Resultados actualizados (24 meses después de la aleatorización del último paciente)

<sup>d</sup> Prueba de rangos logarítmicos no estratificada

Pacientes que respondieron al menos a un tratamiento sistémico previo

Se realizó un estudio de fase II con un solo grupo, multicéntrico y multinacional en 132 pacientes con melanoma metastásico que habían recibido previamente al menos un tratamiento. La mediana de edad era de 52 años, con un 19% de los pacientes por encima de los 65 años. La mayoría eran varones (61%), de origen caucásico (99%) y se hallaban en



el estadio M1c de la enfermedad (61%). El 49% de los pacientes no había respondido a  $\geq 2$  terapias previas. La mediana de seguimiento fue de 6,87 meses (intervalo: 0,6 – 11,3 meses).

La variable principal de valoración tasa global de respuesta confirmada (RC + RP) evaluada por un CEIC (comité ético de investigación clínica) independiente fue del 52% (IC del 95%: 43% – 61%). La mediana del tiempo hasta la respuesta fue de 1,4 meses, con el 75% de las respuestas al cabo de 1,6 meses de tratamiento. La mediana de la duración de la respuesta evaluada por un CEIC independiente fue de 6,5 meses (IC del 95%: 5,6-no alcanzado). En el 30% de los pacientes se observó enfermedad estable según los criterios RECIST 1.1. La mediana de supervivencia global no se ha alcanzado (IC del 95%: 9,5-no alcanzado), y la tasa de supervivencia a los 6 meses era del 77% (IC del 95%: 70% – 85%). La mediana de SLP era de 6,1 meses (IC del 95%: 5,5 – 6,9), y la tasa de

SLP a los 6 meses era del 52% (IC del 95%: 43% – 61%).

#### Pacientes con metástasis cerebrales

Se llevó a cabo un estudio de fase II multicéntrico, sin enmascaramiento, con un solo grupo ( $N = 146$ ) del vemurafenib en pacientes adultos con melanoma metastásico confirmado histológicamente, portador de la mutación V600 de *BRAF*, y con metástasis cerebrales. El estudio constaba de dos cohortes que fueron incluidas simultáneamente:

Pacientes sin tratamiento previo (cohorte 1:  $n = 90$ ): Pacientes que no habían recibido previamente tratamiento para las metástasis cerebrales; se permitió el tratamiento sistémico previo del melanoma metastásico.

Pacientes tratados previamente (cohorte 2:  $n = 56$ ): Pacientes que habían recibido tratamiento previo para las metástasis cerebrales y que presentaron una progresión de la enfermedad después de este tratamiento. En el caso de los pacientes tratados con radioterapia estereotáctica o cirugía, tenían que haber desarrollado después de este tratamiento previo una nueva lesión encefálica evaluable según los criterios RECIST.

La mediana de la edad de los pacientes fue de 54 años (intervalo: 26-83 años), siendo similar en las dos cohortes. La mayoría de los pacientes eran varones (61,6%), con una distribución similar entre las dos cohortes. Se notificó que 135 pacientes (92,5%) eran de raza blanca; la raza de 11 pacientes (7,5%) no se notificó en virtud de la normativa local. La mediana del número de lesiones diana cerebrales al inicio del estudio fue de 2 (intervalo: 1-5) en ambas cohortes.

El objetivo principal del estudio era evaluar la eficacia del vemurafenib usando la tasa de mejor respuesta global (TMRG) en el encéfalo de pacientes con melanoma metastásico con metástasis cerebrales no tratadas previamente, según la evaluación de un comité de revisión independiente (CRI) usando los Criterios de Evaluación de la Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST), versión 1.1.

Los objetivos secundarios fueron una evaluación de la eficacia del vemurafenib usando la tasa de mejor respuesta global (TMRG) en el encéfalo de pacientes tratados previamente, la duración de la respuesta (DR), la supervivencia libre de progresión (SLP) y la supervivencia global (SG) en pacientes con melanoma con metástasis cerebrales.

**Tabla 9. Eficacia del vemurafenib en pacientes con metástasis cerebrales**

	Cohorte 1 Sin tratamiento previo	Cohorte 2 Con tratamiento previo	Total
TMRG <sup>a</sup> en el cerebro ( <i>n</i> )	90	56	146
Pacientes con respuesta ( <i>n</i> [%]) (IC 95%) <sup>b</sup>	16 (17,8%) (10,5, 27,3)	10 (17,9%) (8,9, 30,4)	26 (17,8%) (12,0, 25,0)
DR <sup>c</sup> en el cerebro ( <i>n</i> )	16	10	26
Mediana (meses) (IC 95%) <sup>d</sup>	4,6 (2,9, 6,2)	6,6 (2,8, 10,7)	5,0 (3,7, 6,6)
SLP - Global ( <i>n</i> )	90	56	146
Mediana (meses) <sup>e</sup> (IC 95%) <sup>d</sup>	3,7 (3,6, 3,7)	3,7 (3,6, 5,5)	3,7 (3,6, 3,7)
SLP - Sólo cerebro ( <i>n</i> )	90	56	146
Mediana (meses) <sup>e</sup> (IC 95%) <sup>d</sup>	3,7 (3,6, 4,0)	4,0 (3,6, 5,5)	3,7 (3,6, 4,2)
SG	90	56	146
Mediana (meses) (IC 95%) <sup>d</sup>	8,9 (6,1, 11,5)	9,6 (6,4, 13,9)	9,6 (6,9, 11,5)

<sup>a</sup> Tasa de mejor respuesta global según la evaluación de un comité de revisión independiente, número de pacientes con respuesta - *n* (%)

<sup>b</sup> Intervalo de confianza (IC) de Clopper-Pearson del 95% bilateral.

<sup>c</sup> Duración de la respuesta según la evaluación de un comité de revisión independiente.

<sup>d</sup> Estimación de Kaplan-Meier.

<sup>e</sup> Según la evaluación del investigador.

### **Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):**

Los parámetros farmacocinéticos del vemurafenib se determinaron mediante un análisis no compartimental en un estudio de fase I y otro de fase III. Los valores medios de  $C_{m\acute{a}x}$ ,  $C_{m\acute{i}n}$  y  $ABC_{0-12\ h}$  fueron aproximadamente de 62  $\mu\text{g/ml}$ , 53  $\mu\text{g/ml}$  y 600  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ , respectivamente. En un análisis de farmacocinética poblacional de los datos conjuntos de 458 pacientes, la mediana estimada de  $C_{m\acute{a}x}$ ,  $C_{m\acute{i}n}$  y  $ABC$  en equilibrio estacionario era de 62  $\mu\text{g/ml}$ , 59  $\mu\text{g/ml}$  y 734  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ , respectivamente. La mediana del cociente de acumulación estimado para una pauta de dos tomas diarias es de 7,36. La farmacocinética del vemurafenib es proporcional a la dosis entre 240 mg y 960 mg dos veces al día, y el análisis de farmacocinética poblacional también confirmó que la farmacocinética del vemurafenib es lineal.

#### **Absorción**

Tras administrar una dosis única de 960mg (4 comprimidos de 240mg) la mediana de  $T_{m\acute{a}x}$  del vemurafenib es de aproximadamente 4 horas. Tomado el vemurafenib en dosis múltiples de 960 mg dos veces al día, se observa una marcada acumulación con una alta variabilidad interindividual. En el estudio de fase II, la concentración plasmática media de vemurafenib a las cuatro horas de la administración aumentó de 3,6  $\mu\text{g/ml}$  el día 1 a 49,0  $\mu\text{g/ml}$  el día 15 (intervalo: 5,4 – 118  $\mu\text{g/ml}$ ).

Los alimentos (comidas ricas en grasa) elevan la biodisponibilidad relativa de una dosis única de 960 mg de vemurafenib. Los cocientes de la media geométrica entre el estado postprandial y en ayunas para la  $C_{m\acute{a}x}$  y el ABB eran de 2,5 y 4,6 a 5,1, respectivamente. La mediana de  $T_{m\acute{a}x}$  pasaba de 4 a 7,5 horas cuando una dosis única de vemurafenib se tomaba con alimentos. Los datos relativos a la seguridad y la eficacia en los estudios fundamentales procedían de pacientes que tomaron el vemurafenib con y sin alimentos.

En equilibrio estacionario (alcanzado el día 15 en el 80% de los pacientes), la exposición plasmática media al vemurafenib permanece estable (concentración antes de la dosis matinal y a las 2 – 4 horas) según refleja la relación media de 1,13. Una marcada variabilidad interindividual similar en la exposición plasmática se observó en estado de equilibrio estacionario independientemente de la reducción de la dosis.

Se estima que, tras la administración oral, la constante de la tasa de absorción en los pacientes con melanoma metastásico es de 0,19  $\text{hr}^{-1}$  (con una variabilidad interindividual del 101%).

#### **Distribución**

El volumen de distribución poblacional estimado del vemurafenib en los pacientes con melanoma metastásico es de 91 l (con una variabilidad interindividual del 64,8%). In vitro, el vemurafenib se une intensamente a las proteínas plasmáticas del ser humano (> 99%).

#### **Metabolismo**

Las proporciones relativas de vemurafenib y sus metabolitos se caracterizaron en un estudio de balance de masas en el ser humano, en estado de equilibrio, con una dosis única de vemurafenib marcado con  $C^{14}$  administrado por vía oral.

En promedio, el 95% de la dosis se recuperó dentro de los 18 días siguientes a la administración. La mayor parte (94%) en las heces y < 1% en la orina. La principal enzima responsable del metabolismo del vemurafenib in vitro es CYP3A4, pero también se han identificado metabolitos de conjugación (glucuronización y glicosilación) en el ser humano. No obstante, el principal componente en plasma era el fármaco original (95%). Aunque el metabolismo no parece dar lugar a una cantidad importante de metabolitos en el plasma, no cabe excluir la importancia del metabolismo en la excreción.

## Eliminación

El aclaramiento aparente poblacional estimado del vemurafenib en los pacientes con melanoma metastásico es de 29,3 l (con una variabilidad interindividual del 31,9%). La mediana de la semivida de eliminación individual estimada del vemurafenib es de 56,9 horas (intervalo de los percentiles 5 y 95: 29,8 – 119,5 horas).

## Farmacocinética en poblaciones especiales

**Ancianos:** De acuerdo con el análisis de farmacocinética poblacional, la edad no tiene ningún efecto estadísticamente significativo en la farmacocinética del vemurafenib.

**Sexo:** El análisis de farmacocinética poblacional puso de manifiesto que el sexo tiene una importancia estadísticamente significativa en la variabilidad interindividual, siendo en los varones el aclaramiento aparente (CL/F) un 17% mayor y el volumen aparente de distribución (V/F) un 48% mayor. Ahora bien, los resultados del análisis poblacional muestran que las diferencias en la exposición son relativamente pequeñas (con mediana estimada a las 12 horas en equilibrio estacionario de ABC y  $C_{m\acute{a}x}$  de 792  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  y 67  $\mu\text{g}/\text{ml}$  en las mujeres y 696  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  y 63  $\mu\text{g}/\text{ml}$  en los varones, respectivamente), lo cual indica que no es necesario ajustar la dosis en función del sexo.

**Niños:** No se han realizado estudios de farmacocinética del vemurafenib en niños.

**Insuficiencia renal:** Según el análisis de farmacocinética poblacional con los datos de los ensayos clínicos en pacientes con melanoma metastásico, la insuficiencia renal leve y moderada no influía en el aclaramiento aparente del vemurafenib (aclaramiento de creatinina: > 30 ml/min). No hay datos clínicos y farmacocinéticos suficientes para determinar la necesidad potencial de ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina: < 29 ml/min) (v. 2.2.1 Pautas posológicas especiales y 2.5.7 Insuficiencia renal).

**Insuficiencia hepática:** De acuerdo con los datos preclínicos y los de un estudio de balance de masas en el ser humano, la mayor parte del vemurafenib se elimina por vía hepática. Según el análisis de farmacocinética poblacional con los datos de los ensayos clínicos en pacientes con melanoma metastásico, aumentos de AST, ALT y bilirrubina total hasta tres veces el límite superior de la normalidad no influía en el aclaramiento aparente del vemurafenib. No se puede determinar la necesidad potencial de ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática grave, ya que no hay datos clínicos y farmacocinéticos suficientes para determinar el efecto de un deterioro hepático metabólico o excretor en la farmacocinética del vemurafenib (v. Pautas posológicas especiales e Insuficiencia hepática).

## Datos preclínicos sobre seguridad

### Carcinogenicidad

No se han realizado estudios de carcinogenicidad.

### Mutagenicidad

Todos los estudios habituales de genotoxicidad con el vemurafenib fueron negativos.

### Trastornos de la fecundidad

No se han realizado estudios preclínicos de fertilidad. En los estudios toxicológicos de dosis múltiples no se detectaron anomalías en los órganos reproductores.

### Teratogenicidad

El vemurafenib no reveló ningún signo de teratogenicidad en embriones/fetos de rata en dosis de hasta 250 mg/kg/día (unas 1,7 veces la exposición clínica humana según el ABC) ni en embriones/fetos de conejo en dosis de hasta 450 mg/kg/día (unas 0,7 veces la exposición clínica humana según el ABC).

Los niveles de fármaco en los fetos eran un 3 – 5% más altos que en las madres, lo cual indica que el vemurafenib tiene el potencial para la transmisión de la madre al feto.

No se han realizado estudios específicos del vemurafenib en animales para evaluar su efecto en la fertilidad. Ahora bien, en los estudios de dosis repetidas no se detectaron alteraciones histopatológicas en los órganos reproductores de machos y hembras con dosis de hasta 450 mg/kg/día en la rata (unas 0,6 y 1,6 veces, respectivamente, la exposición humana según valores de ABC) y el perro (unas 0,4 veces la exposición humana según valores de ABC tanto en los machos como en las hembras).

#### Otros efectos

En estudios toxicológicos de dosis repetidas se identificaron el hígado y la médula ósea como órganos diana en el perro. En un estudio de 13 semanas en perros, con dos dosis diarias, se observaron efectos tóxicos reversibles en el hígado (necrosis y degeneración hepatocelular) con exposiciones por debajo de la exposición clínica (según comparaciones del ABC). En un estudio de 39 semanas en perros prematuramente terminado se detectó

necrosis focal de la médula ósea en un perro con dos dosis diarias y una exposición dentro del intervalo de exposiciones clínicas.

Se puso de manifiesto que el vemurafenib era fototóxico in vitro en fibroblastos cultivados de ratón tras una radiación UVA, pero no lo fue in vivo en un estudio en ratas.

In vitro se observó inhibición del citocromo CYP2C9 (CI<sub>50</sub>: 5,9 µM).

#### **Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:**

Este medicamento sólo deberá utilizarse hasta la fecha de caducidad, indicada con “EXP” en el envase.

#### Eliminación de medicamentos no utilizados/caducados

La emisión de productos farmacéuticos al medio ambiente debe reducirse a un mínimo. Los medicamentos no deben eliminarse a través de las aguas residuales, y su eliminación con los residuos domésticos también debe evitarse. Utilice los sistemas de recogida establecidos si los hay en su localidad.

**Fecha de aprobación/ revisión del texto:** 31 de octubre de 2016.