

Folleto de Información al Profesional

Zelboraf®

Vemurafenib

Abril 2017

1. DESCRIPCIÓN

1.1 *Grupo farmacoterapéutico*

El vemurafenib es una molécula de bajo peso molecular que inhibe selectivamente las serina-treonincinasas BRAF oncogénicas.

Código ATC: L01XE15

1.2 *Forma farmacéutica*

Comprimidos recubiertos

1.3 *Vía de administración*

Oral

1.4 *Declaración de esterilidad / radiactividad*

No procede

1.5 *Composición cualitativa y cuantitativa*

Principio activo: vemurafenib

Cada comprimido recubierto contiene 240 mg de vemurafenib (como coprecipitado de vemurafenib y succinato acetato de hipromelosa).

Excipientes: dióxido de silicio coloidal anhidra, croscarmelosa sódica, hiprolosa, estearato de magnesio, alcohol polivinílico, dióxido de titanio, macrogol 3350, talco, óxido de hierro rojo.

2. DATOS CLÍNICOS

2.1 *Indicaciones terapéuticas*

Vemurafenib está indicado en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con melanoma no resecable o metastásico con mutación de BRAF V600 positiva.

2.2 *Posología y forma 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.

Dosis habitual

La dosis recomendada de vemurafenib es de 960 mg (cuatro comprimidos de 240 mg)

Folleto de Información al Profesional

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 pero debe evitarse el consumo constante de las dos dosis diarias con el estómago vacío (v. 3.2.1 *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

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

Modificación de la dosis (v. 2.4.1 Advertencias y precauciones generales y 2.6.1 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.

En caso de que el paciente desarrolle un carcinoma de células escamosas cutáneo (CCEc), se recomienda continuar el tratamiento sin modificar la dosis de vemurafenib.

Tabla 1 Modificación de la dosis

<u>Grado de toxicidad (CTC-AE)*</u>	<u>Cambios de la dosis de vemurafenib durante el periodo de tratamiento actual</u>	<u>Modificaciones de la dosis al reanudar el tratamiento</u>
Grado 1 o de grado 2 que sea tolerable	Sin cambios	No procede

Folleto de Información al Profesional

Grado 2 que sea intolerable o de grado 3	1ª Ocasión	Interrumpir el tratamiento hasta resolución: grado 0 – 1.	Reanudar el tratamiento con 720 mg 2 v/d (o 480 mg 2 v/d si ya se había reducido la dosis).
	2ª Ocasión	Interrumpir el tratamiento hasta la resolución: grado 0-1	Reducir la dosis en 240 mg 2v/d Reanudar el tratamiento con 480 mg 2 v/d (o suspenderlo definitivamente si ya se había reducido la dosis 480 mg 2v/d).
	3ª Ocasión	Suspender permanentemente el tratamiento	No procede
Grado 4	1ª Ocasión	Suspender permanentemente el tratamiento o interrumpirlo hasta la resolución: grado 0-1	Reducir la dosis a 480 mg 2 v/d
	2ª Ocasión	Suspender permanentemente el tratamiento	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).

^ 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.
El QTc se eleva a valores > 500 ms además de un cambio > 60 ms respecto al valor previo al tratamiento	Suspender el tratamiento definitivamente.
1ª aparición de un QTc > 500 ms durante el tratamiento y el cambio respecto al valor previo al tratamiento sigue siendo ≤60 ms	Suspender temporalmente el tratamiento hasta que el QTc descienda por debajo de 500 ms. Véanse medidas de vigilancia en 2.4.1 Advertencias y precauciones generales. Reanudar el tratamiento con 720 mg dos veces al día (o 480 mg dos veces al día si ya se había reducido la dosis).

Folleto de Información al Profesional

2ª aparición de un QTc > 500 ms durante el tratamiento y el cambio respecto al valor previo al tratamiento sigue siendo ≤60 ms	Suspender temporalmente el tratamiento hasta que el QTc descienda por debajo de 500 ms. Véanse medidas de vigilancia en 2.4.1 <i>Advertencias y precauciones generales</i> . Reanudar el tratamiento con 480 mg dos veces al día (o suspenderlo definitivamente si ya se había reducido la dosis a 480 mg dos veces al día).
3ª aparición de un QTc > 500 ms durante el tratamiento y el cambio respecto al valor previo al tratamiento sigue siendo ≤60 ms	Suspender el tratamiento definitivamente.

2.2.1 Pautas posológicas especiales

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

Uso en pediatría: No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de Zelboraf en pacientes menores de 18 años. No se ha aprobado el uso del vemurafenib en pacientes menores de 18 años (v. 3.2.5 Farmacocinética en poblaciones especiales)

Insuficiencia renal: No es necesario ajustar la dosis inicial en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (v. 2.5.7 *Insuficiencia renal* y 3.2.5 *Farmacocinética en poblaciones especiales*). No hay datos suficientes para determinar la potencial necesidad de ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal grave. 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.

Insuficiencia hepática: No es necesario ajustar la dosis inicial en los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (v. 2.5.8 *Insuficiencia hepática* y 3.2.5 *Farmacocinética en poblaciones especiales*). No hay datos suficientes para determinar la potencial necesidad de ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática grave.

2.3 Contraindicaciones

Zelboraf está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al vemurafenib o a alguno de los excipientes (ver 2.4.1 *Advertencias y precauciones generales*).

2.4 Advertencias y precauciones

2.4.1 Advertencias y precauciones generales

En los pacientes tratados con Zelboraf ha de confirmarse previamente en un test validado la positividad del tumor para la mutación BRAFV600. No se ha establecido de forma convincente, la eficacia y la seguridad de vemurafenib en pacientes con tumores que expresen mutaciones BRAF V600 raras, diferentes a V600E y V600K. Vemurafenib no debería usarse en pacientes con melanoma maligno BRAF de tipo nativo.

Enfermedades malignas

Carcinoma cutáneo de células escamosas (CCCE)

Folleto de Información al Profesional

En pacientes tratados con vemurafenib se han notificado casos de CCCE (incluidos los clasificados como del subtipo del queratoacantoma o del subtipo mixto de queratoacantoma) – (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 (≥ 65 años), el cáncer de piel previo y la exposición crónica al sol. El tratamiento habitual consistió en una simple escisión 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 escindirse, 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 indicará a los pacientes a que informen a su médico si observan algún cambio en la piel.

Carcinoma no cutáneo de células escamosas (CnCCCE)

Se han descrito casos de CnCCCE 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 exámenes pélvicos (para mujeres) y exámenes anales antes y al final del tratamiento o cuando se considere clínicamente indicado.

Tras la retirada de vemurafenib, la vigilancia de CnCCCE 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 enfermedades malignas

Basado en el mecanismo de acción, vemurafenib puede causar la progresión de los cánceres asociados a mutaciones de RAS (ver sección 2.6.2 *Experiencia poscomercialización, Reacciones adversas*). Vemurafenib se debe utilizar con precaución en pacientes con un cáncer previo o concomitante asociado a una mutación RAS.

Reacciones de hipersensibilidad

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad graves, incluida la anafilaxia, en asociación con el vemurafenib (v. 2.3 *Contraindicaciones* y 2.6.1 *Ensayos clínicos, Reacciones adversas*). Las reacciones de hipersensibilidad graves consistieron en erupción y eritemas generalizados o hipotensión. En caso de reacción de

Folleto de Información al Profesional

hipersensibilidad grave, debe retirarse Zelboraf definitivamente.

Reacciones dermatológicas

En el estudio clínico pivotal se han descrito reacciones dermatológicas graves en pacientes tratados con vemurafenib, incluidos casos raros de síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. Se han reportado reacciones adversas con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) en asociación con vemurafenib (ver sección 2.6.2 Experiencia tras la comercialización, Reacciones adversas). 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. 2.4.4 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción y 2.6.2 Experiencia Poscomercialización, Reacciones adversas). 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. 2.6.1 *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 (incluyendo al magnesio) no corregibles, síndrome del QT prolongado o que estén tomando medicamentos que prolonguen el intervalo QT.

Antes del tratamiento con Zelboraf y después de un mes y tras cada ajuste posológico debe realizarse un control electrocardiográfico y electrolítico (incluyendo al magnesio). 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

Folleto de Información al Profesional

Se han notificado casos de daño hepático, algunos graves, durante el tratamiento con vemurafenib (v. 2.6.2 Experiencia poscomercialización y Alteraciones analíticas, Reacciones adversas).

Durante el tratamiento con vemurafenib pueden producirse alteraciones de los valores de las pruebas hepáticas (v. 2.6.1.1 Alteraciones analíticas, Reacciones adversas). Se debe medir la concentración de las enzimas hepáticas (aminotransferasas y fosfatasa alcalina) y de la bilirrubina antes de comenzar el tratamiento; durante el tratamiento se realizarán controles mensuales o según se considere adecuado desde el punto de vista clínico. Las alteraciones analíticas se controlarán reduciendo la dosis, interrumpiendo la administración o suspendiendo definitivamente el tratamiento (v. 2.2 Posología y forma de administración, Modificación de la dosis).

Fotosensibilidad

Se ha descrito fotosensibilidad entre moderada a grave en pacientes tratados con vemurafenib en los estudios clínicos (v. 2.6.1 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. 2.2 Posología y forma de administración, Modificación de la dosis).

Enfermedad de Dupuytren y fibromatosis de la fascia plantar

Se han notificado casos de enfermedad de Dupuytren y fibromatosis de la fascia plantar con el vemurafenib. La mayoría de los casos eran de leves a moderados, aunque también se han notificado casos graves y discapacitantes de la enfermedad de Dupuytren (v. 2.6.2 Experiencia poscomercialización, Reacciones adversas).

Ante estos eventos, se debe reducir la dosis, interrumpir temporalmente el tratamiento o retirarlo definitivamente (v. 2.2 Posología y forma de administración, Modificaciones 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 (ver sección 2.6.1 Ensayos clínicos).

Administración concomitante con ipilimumab

En un estudio fase I, se ha reportado aumento asintomático en grado 3 de las transaminasas y la bilirrubina durante la administración concomitante de ipilimumab (3 mg/kg) y vemurafenib (960 mg 2 v/d o 720 mg 2 v/d). Basados en estos datos, no se recomienda la administración concomitante de ipilimumab y vemurafenib.

Efectos del vemurafenib en otros fármacos

Folleto de Información al Profesional

El vemurafenib es un inhibidor moderado del CYP1A2 e inductor del CYP3A4. El vemurafenib puede aumentar la exposición plasmática a fármacos metabolizados principalmente por el CYP1A2 y reduce la exposición plasmática a fármacos metabolizados predominantemente por el CYP3A4. No se recomienda el uso concomitante de vemurafenib con fármacos metabolizados por el CYP1A2 y el CYP3A4 que tengan un margen terapéutico estrecho. Se puede considerar una reducción de la dosis del fármaco sustrato del CYP1A2 coadministrado, si está indicado desde el punto de vista clínico (v. 2.8 *Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción*).

Se debe actuar con cautela y considerar el control adicional del cociente internacional normalizado (INR) cuando se usen concomitantemente el vemurafenib y la warfarina (v. 2.8 *Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción*).

El vemurafenib es un inhibidor de la glicoproteína P (GPP), que actúa como bomba de expulsión. El vemurafenib puede aumentar la exposición plasmática a fármacos que son sustratos de la GPP. Se debe proceder con cautela cuando se administre el vemurafenib junto con sustratos de la GPP. Se puede considerar una reducción de la dosis del fármaco sustrato de la GPP coadministrado, si está indicado desde el punto de vista clínico (v. 2.8 *Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción*).

Efectos de otros medicamentos en el vemurafenib

Dado que el vemurafenib es un sustrato del CYP3A4, la administración concomitante de inhibidores o inductores potentes del CYP3A4 puede alterar la concentración del vemurafenib. Los inhibidores e inductores potentes del CYP3A4 deben usarse con precaución si se administran junto con el vemurafenib (v. 2.8 *Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción*).

Alteraciones analíticas

Creatinina

Se han notificado alteraciones analíticas; en la mayoría de los casos se trató de una elevación de la concentración de creatinina de leve (de >1 a 1,5 veces por encima del LSN) a moderada (de >1,5 a 3 veces por encima del LSN). En la mayoría de los casos, las elevaciones de la concentración de creatinina parecieron ser reversibles (V. 2.6.1.1 y 2.6.2.1 *Alteraciones analíticas, Reacciones adversas*).

Se debe medir la concentración de creatinina sérica antes de iniciar el tratamiento, y se controlará periódicamente durante el tratamiento según se considere adecuado desde el punto de vista clínico. En cuanto a las modificaciones de la dosis recomendada, véase 2.2 *Posología y forma de administración, tabla 1*.

2.4.2 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han llevado a cabo estudios sobre los efectos del vemurafenib en la capacidad

Folleto de Información al Profesional

de conducir vehículos y utilizar maquinaria.

2.5 Uso en poblaciones especiales

2.5.1 Mujeres y hombres con capacidad de procrear

Fecundidad

No se han realizado estudios preclínicos sobre la fecundidad (v. 3.3.3 Trastornos de la fecundidad). En los estudios toxicológicos con dosis repetidas no se detectaron alteraciones histopatológicas en los órganos sexuales de machos y hembras (v. 3.3.4 *Toxicidad para la función reproductora*).

Anticoncepción

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.

2.5.2 Embarazo

No debe administrarse el vemurafenib a mujeres embarazadas, salvo que los posibles beneficios para la madre sean superiores al riesgo para el feto.

No se han realizado estudios en embarazadas, aunque se ha notificado un caso en el que el vemurafenib pasó al feto a través de la placenta. Teniendo en cuenta su mecanismo de acción, el vemurafenib puede causar daños fetales cuando se administra a embarazadas. No se revelaron signos de teratogenicidad del vemurafenib en embriones o fetos de ratas en estudios en animales (v. 3.3.4 *Toxicidad para la función reproductora*)

Parto

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

2.5.3 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.

2.5.4 Uso en pediatría

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

2.5.5 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 (≥ 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 supervivencia sin progresión y la tasa

Folleto de Información al Profesional

global de respuesta eran similares en los pacientes ancianos y en los más jóvenes (v. 3.2.5 *Farmacocinética en poblaciones especiales*).

2.5.6 Sexo

Los acontecimientos adversos de grado 3 notificados con más frecuencia en las mujeres que en los hombres y fueron erupción, artralgia y fotosensibilidad (v. 3.2.5 *Farmacocinética en poblaciones especiales*).

2.5.7 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. 2.2.1 *Pautas posológicas especiales* y 3.2.5 *Farmacocinética en poblaciones especiales*).

2.5.8 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. 2.2.1 *Pautas posológicas especiales* y 3.2.5 *Farmacocinética en poblaciones especiales*).

2.6 Reacciones adversas

2.6.1 Ensayos clínicos

Resumen del perfil de seguridad

En el programa de desarrollo clínico del vemurafenib en conjunto, se calcula que han recibido el vemurafenib un total de 6300 pacientes.

Pacientes con melanoma metastásico o irresecable

Las reacciones medicamentosas adversas (RA) descritas en este apartado se observaron en dos estudios clínicos: uno de fase III (NO25026) en pacientes no tratados previamente (n=675) con melanoma metastásico o irresecable positivo para la mutación BRAFV600, y otro de fase II (NP22657) 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/m² cada tres semanas. La mediana de la duración del tratamiento con vemurafenib fue de 6,6 meses, frente a 0,8 meses en el grupo de la dacarbazina. El estudio de fase II (NP22657) 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.

Las reacciones adversas de cualquier grado más frecuentes (≥ 30 % en cualquiera de los estudios) fueron las siguientes: artralgia, fatiga, exantema, reacción de

Folleto de Información al Profesional

fotosensibilidad, alopecia, náuseas, diarrea, cefalea, prurito, vómitos, papiloma cutáneo e hiperqueratosis. Las reacciones adversas de grado 3 más frecuentes ($\geq 5\%$) fueron las siguientes: CCEC, queratoacantoma, exantema, artralgia y γ -glutamyl-transferasa (GGT) aumentada. La incidencia de reacciones adversas de grado 4 fue $\leq 4\%$ en ambos estudios.

La incidencia de eventos adversos que implicaron la retirada permanente de la medicación del estudio en el ensayo NO25026 fue del 7 %. En el ensayo NP22657, la incidencia de eventos adversos que implicaron la retirada permanente de la medicación del estudio fue del 3 %.

En la tabla 3 siguiente se resumen las reacciones adversas que se registraron en pacientes con melanoma metastásico o irresecable. Las reacciones adversas se enumeran según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. La correspondiente categoría de frecuencia de cada reacción adversa se basa en la siguiente clasificación: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$), muy rara ($< 1/10\ 000$).

Folleto de Información al Profesional

Tabla 3 Resumen de las RA* en pacientes con melanoma metastásico o irresecable

RA	Pacientes no tratados previamente		Pacientes que no respondieron al menos a una terapia sistémica previa		Categoría de frecuencia
	<i>n</i> = 336		<i>n</i> = 132		
	Todos los grados (%)	Grado 3 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 (%)	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo					
Exantema	43	9	55	8	Muy frecuente
Reacción de fotosensibilidad	40	4	54	4	Muy frecuente
Alopecia	48	<1	40	-	Muy frecuente
Prurito	26	1	33	2	Muy frecuente
Hiperqueratosis	29	2	31	-	Muy frecuente
Exantema maculopapuloso	10	3	21	6	Muy frecuente
Queratosis actínica	13	-	20	-	Muy frecuente
Sequedad cutánea	24	-	21	-	Muy frecuente
Eritema	18	-	11	-	Muy frecuente
Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	10	<1	11	2	Muy frecuente
Queratosis pilar	10	<1	10	-	Muy frecuente
Exantema papuloso	5	<1	2	-	Frecuente
Paniculitis	<1	-	2	-	Frecuente
Eritema nudoso	2	<1	3	-	Frecuente
Síndrome de Stevens-Johnson	<1	<1	-	-	Poco frecuente

Folleto de Información al Profesional

Necrólisis epidérmica tóxica	<1	<1	-	-	Poco frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo					
Artralgia	56	6	70	9	Muy frecuente
Mialgia	15	1	27	2	Muy frecuente
Dolor en una extremidad	23	<1	11	-	Muy frecuente
Dolor musculoesquelético	13	<1	12	-	Muy frecuente
Dolor de espalda	16	<1	13	<1	Muy frecuente
Artritis	4	<1	11	2	Muy frecuente
Enfermedad de Dupuytren	<1	<1	<1	-	Poco frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración					
Fatiga	47	3	60	4	Muy frecuente
Edema periférico	15	<1	27	-	Muy frecuente
Pirexia	22	<1	20	2	Muy frecuente
Astenia	15	<1	2	-	Muy frecuente
RA	Pacientes no tratados previamente		Pacientes que no respondieron al menos a una terapia sistémica previa		Categoría de frecuencia
	n = 336		n = 132		
	Todos los grados (%)	Grado 3 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 (%)	
Trastornos gastrointestinales					
Náuseas	39	2	45	3	Muy frecuente
Diarrea	37	2	32	<1	Muy frecuente
Vómitos	22	2	33	2	Muy frecuente
Estreñimiento	16	<1	18	-	Muy frecuente
Trastornos del sistema nervioso					

Folleto de Información al Profesional

Cefalea	34	2	31	<1	Muy frecuente
Disgeusia	16	-	11	-	Muy frecuente
Neuropatía periférica	4	-	11	<1	Muy frecuente
Mareos	12	<1	10	-	Muy frecuente
Parálisis del séptimo par craneal	<1	-	3	<1	Frecuente
Neoplasias benignas, malignas y sin especificar (incl. quistes y pólipos)					
Papiloma cutáneo	29	<1	33	-	Muy frecuente
Carcinoma de células escamosas de la piel [#]	20	20	26	26	Muy frecuente
Queratoacantoma	11	11	5	5	Muy frecuente
Queratosis seborreica	14	<1	15	-	Muy frecuente
Carcinoma basocelular	3	3	8	8	Frecuente
Trastornos cardíacos					
Intervalo QT del electrocardiograma prolongado	4	-	3	-	Frecuente
Trastornos oculares					
Oclusión venosa retiniana	-	-	<1	<1	Poco frecuente
Uveítis	3	<1	5	-	Frecuente
Iridociclitis	<1	-	2	-	Frecuente
Trastornos hepatobiliares					
GGT aumentada ^{§§}	7	4	17	7	Muy frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición					
Apetito disminuido	23	1	23	-	Muy frecuente
Peso disminuido	10	1	11	<1	Muy frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos					
Tos	15	-	17	-	Muy frecuente

Folleto de Información al Profesional

Trastornos vasculares					
Vasculitis	1	<1	2	-	Frecuente
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos					
Quemadura solar	17	<1	17	-	Muy frecuente
Infecciones e infestaciones					
Foliculitis	8	<1	11	<1	Muy frecuente

*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.

§§ La elevación de la GGT de grado 4 se registró en pacientes con melanoma metastásico o irreseccable (<1 % en los pacientes sin tratamiento previo y 4 % en los pacientes que no habían respondido al menos a una terapia sistémica previa).

Descripción de determinadas reacciones adversas registradas en ensayos clínicos

Carcinoma cutáneo de células escamosas (CCCE) (v. 2.4.1 Advertencias y precauciones generales)

En pacientes con melanoma metastásico o irreseccable, 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. En los pacientes que desarrollaron un CCEC, la mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición del CCEC fue de 7,1-8,1 semanas. Aproximadamente el 33 % de los pacientes que desarrollaron un CCEC presentaron más de un evento; la mediana del tiempo transcurrido entre eventos fue de 6 semanas. Los casos de CCEC se trataron habitualmente con una simple excisión; en general, los pacientes siguieron bajo tratamiento sin modificar la dosis.

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

Folleto de Información al Profesional

tratamiento sin ajustes de dosis. La monitorización de las lesiones cutáneas debe realizarse.

Reacciones de hipersensibilidad (v. 2.4.1 Advertencias y precauciones generales).

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 permanente el tratamiento con vemurafenib.

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.

Reacciones dermatológicas (e)

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 necrosis epidérmica tóxica. En los pacientes que experimenten una reacción dermatológica grave, vemurafenib debe ser interrumpido permanentemente.

Prolongación del intervalo QT (v. 2.4.1 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/m². 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 pacientes con melanoma metastásico o

Folleto de Información al Profesional

irresecable (estudio clínico de fase III NO25026) 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*

	Cambio del valor basal a un grado 3/4
	Pacientes con melanoma metastásico o irresecable (Estudio NO25026)
Parámetro	%
GGT	11,5
AST	0,9
ALT*	2,8
Fosfatasa alcalina*	2,9
Bilirrubina*	1,9

*De ALT, fosfatasa alcalina y bilirrubina no hubo ningún paciente con un cambio al grado 4.

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

Los cambios de la concentración de creatinina respecto al valor inicial en los estudios se resumen en la siguiente tabla.

	Pacientes con melanoma metastásico o irresecable (Estudio NO25026)
	%
Cambio de ≥ 1 grado respecto al inicio del estudio (todos los grados)	27,9
Cambio de ≥ 1 grado respecto al inicio del estudio hasta un grado ≥ 3	1,2
• Hasta un grado 3	0,3
• Hasta un grado 4	0,9

Folleto de Información al Profesional

2.6.2 Experiencia poscomercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas en la experiencia poscomercialización del vemurafenib (tabla 6), basándose en notificaciones espontáneas de casos y en casos publicados. Las reacciones adversas se presentan conforme a las clases de órgano, aparato o sistema del MedDRA, y la estimación de la categoría de frecuencia correspondiente a cada reacción adversa se basa en la siguiente clasificación: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$), muy rara ($< 1/10\ 000$).

Tabla 6 Reacciones adversas registradas en la experiencia poscomercialización

Clase de órgano, aparato o sistema	Zelboraf (%)	Categoría de frecuencia
Trastornos hepatobiliares Daño hepático ¹	<1	<i>Poco frecuente</i>
Trastornos de la sangre y del sistema linfático Neutropenia	<1	<i>Poco frecuente</i>
Neoplasias benignas, malignas y sin especificar (incl. quistes y pólipos) Leucemia mielomonocítica crónica (LMMC) ^{1,2} Adenocarcinoma pancreático ^{1,3}	No procede No procede	<i>De frecuencia desconocida</i> <i>De frecuencia desconocida</i>
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo Reacción adversa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) ¹	No procede	<i>De frecuencia desconocida</i>

Folleto de Información al Profesional

Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos Lesión por radiación ^{1,4}	No procede	<i>De frecuencia desconocida</i>
Trastornos gastrointestinales Pancreatitis	<1	<i>Poco frecuente</i>
Trastornos renales y urinarios Daño renal agudo	No procede	<i>De frecuencia desconocida</i>
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo Enfermedad de Dupuytren Fibromatosis de la fascia plantar	No procede No procede	<i>De frecuencia desconocida</i> <i>De frecuencia desconocida</i>

¹ V. 2.4 Advertencias y precauciones.

² Progresión de una leucemia mielomonocítica crónica preexistente con mutación de *NRAS*.

³ Progresión de un adenocarcinoma pancreático preexistente con mutación de *KRAS*.

⁴ 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.

Descripción de determinadas reacciones adversas registradas en la experiencia poscomercialización

Daño renal agudo

Se han notificado una amplia gama de casos de reacciones adversas 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 (v. 2.4.1 Advertencias y precauciones generales).

2.6.2.1 Alteraciones analíticas.

Desde la comercialización se han notificado casos de alteraciones en las pruebas hepáticas, incluido un aumento ≥ 5 veces por encima del límite superior de la normalidad (LSN) en la ALT, un aumento ≥ 2 veces por encima del LSN en la

Folleto de Información al Profesional

fosfatasa alcalina, y un aumento ≥ 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) (v. 2.4.1 Advertencias y precauciones generales).

Las alteraciones de la concentración de creatinina se notificaron en el marco de la experiencia desde la comercialización (v. 2.4.1 Advertencias y precauciones generales).

2.7 *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.

2.8 *Interacciones con otros medicamentos 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 demostraron que el vemurafenib es un inhibidor moderado de CYP1A2 y un inductor de CYP3A4.

No se recomienda el uso concomitante de vemurafenib y fármacos metabolizados por el CYP1A2 y CYP3A4 con un margen terapéutico estrecho. Si no puede evitarse la coadministración, se actuará con cautela, dado que el vemurafenib puede aumentar la 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 sustrato del CYP1A2 administrado concomitantemente. En un ensayo clínico, la coadministración de vemurafenib elevó 2,6 veces el área bajo la curva de las concentraciones plasmáticas (ABC) de la cafeína (sustrato de CYP1A2), y redujo en un 39% el ABC del midazolam (sustrato de CYP3A4). En otro ensayo clínico, el vemurafenib aumentó el $ABC_{\text{últ}}$ y el ABC_{inf} 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 farmacocinética 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 determinar si es preciso vigilar también el valor de INR (razón normalizada internacional).

El vemurafenib inhibe moderadamente CYP2C8 *in vitro*. La relevancia *in vivo* de este hallazgo es desconocida, pero no se puede descartar el riesgo de un efecto clínicamente relevante sobre sustratos CYP2C8 administrados concomitantemente. La

Folleto de Información al Profesional

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

Fármacos que inhiben o inducen CYP3A4

Vemurafenib es un sustrato de CYP3A4 y, por consiguiente, la administración concomitante de inhibidores o inductores fuertes de CYP3A4 puede alterar la concentración de vemurafenib. La coadministración de rifampicina, un inductor potente del CYP3A4, redujo significativamente la exposición plasmática al vemurafenib (ABC), aproximadamente un 40 %, tras administrar una dosis única de 960 mg de vemurafenib (v. 3.2.3 Metabolismo). 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. 2.4 Advertencias y precauciones y 2.6.2 Poscomercialización, Reacciones adversas). En la mayoría de los casos, los pacientes se sometieron a pautas de radioterapia en dosis ≥ 2 Gy/d (pautas hipofraccionadas).

Interacción del vemurafenib con sistemas transportadores de medicamentos

Estudios *in vitro* han demostrado que vemurafenib es tanto un sustrato como un inhibidor de la p-glicoproteína transportadora de flujo (GPP) y de la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP).

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 2 v/d) 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_{últ} y la C_{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.

Se desconoce los efectos de la exposición al vemurafenib en medicamentos que son sustratos de la BCRP y los efectos de los inductores o inhibidores de la BCRP.

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

3. PROPIEDADES Y EFECTOS FARMACOLÓGICOS

3.1 Propiedades farmacodinámicas

Folleto de Información al Profesional

3.1.1 Mecanismo de acción

El vemurafenib es un inhibidor de la serina-treonincinasa 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

Actividad inhibidora de cinasas del vemurafenib frente a diferentes cinasas BRAF Cinasa	Frecuencia estimada en el melanoma con la mutación V600 (f)	Concentración inhibidora 50 (nM)
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	No procede	39

⁽¹⁾ Estimación realizada a partir de 16.403 melanomas con mutaciones confirmadas en el codón 600 de BRAF, en la base de datos pública COSMIC, versión 71 (Noviembre de 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 (CI₅₀) frente a líneas celulares con la mutación V600 (V600E, V600R, V600D y V600K) fue de 0,016-1,131 μ M, mientras que la CI₅₀ frente a líneas celulares del tipo BRAF natural fue de 12,06-14,32 μ M.

3.1.2 Ensayos clínicos / Eficacia

La eficacia del vemurafenib se ha evaluado en 336 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**[®] 4800 BRAF V600 Mutation Test.

Melanoma metastásico o irreseccable

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 irreseccable 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/m² cada 3 semanas).

Un total de 675 pacientes fueron asignados aleatorizadamente a un grupo del

Folleto de Información al Profesional

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 supervivencia sin progresión (SSP). Importantes variables secundarias de valoración eran la mejor tasa global de respuesta (MTGR) y la duración de la respuesta.

En el análisis intermedio pre-especificado (30 de diciembre de 2010, datos de corte), se observaron mejoras estadísticamente significativas y clínicamente importantes de las variables principales de valoración SG ($p < 0,0001$) y SSP ($p < 0,0001$) (prueba de rangos logarítmicos no estratificada). En el momento del informe a los tres meses (31 de marzo de 2011, datos de corte), habían fallecido 200 pacientes en total (78 del grupo de vemurafenib y 122 del de dacarbazina). La mediana de seguimiento para la SG en el grupo de vemurafenib fue de 6,2 meses (rango de 0,4 a 13,9 meses) y en el grupo de dacarbazina fue de 4,5 meses (rango $<0,1$ a 11,7 meses).

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 realizó un análisis post-hoc actualizado de la SG 24 meses luego de que el último paciente fuera aleatorizado (20 de diciembre de 2012, datos de corte). En este momento del análisis, 478 pacientes habían fallecido (242 del grupo de vemurafenib y 236 en el grupo de dacarbazina). La mediana de seguimiento en el grupo de vemurafenib fue de 13,4 meses (rango de 0,4 a 33,3 meses). La estimación K-M de la mediana de la SG para el vemurafenib fue de 13,6 meses (CI 95%: 12,0 - 15,3).

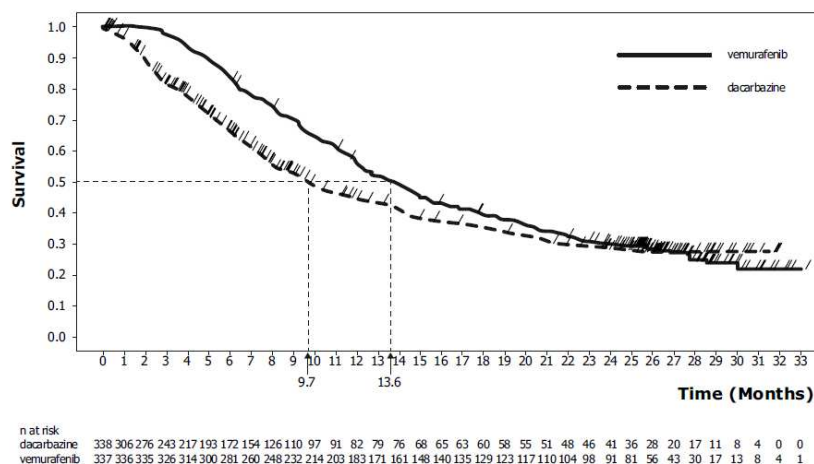
La SSP evaluada por el investigador fue mayor con el vemurafenib que con la dacarbazina, con una *hazard ratio* de progresión o muerte (SSP) de 0,27 (IC del 95%: 0,20 – 0,33), que representa un descenso del 74% del riesgo de progresión o muerte con el vemurafenib en comparación con la dacarbazina. Las estimaciones de Kaplan-Meier de la SSP 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 SSP para el vemurafenib fue de 5,32 meses (CI 95%: 4,86; 6,57) y para la dacarbazina fue de 1,61 meses (CI 95%: 1,58 - 1,74). 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.

Folleto de Información al Profesional

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 SSP y mejor tasa global de respuesta confirmada a favor del vemurafenib.

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

Figura 1 Actualización de las curvas de Kaplan-Meier de la supervivencia global: pacientes no tratados previamente (20 de diciembre de 2012)



Survival = Supervivencia

1.0 = 1,0, etc.

Time (Months) = Tiempo (meses)

Number at risk = Número de pacientes en riesgo

DTIC = Dacarbazina

RO5185426 = RO5185426

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*			< 0,0001
<i>Hazard ratio</i>	0,44		
(IC del 95%) ^a	(0,33 – 0,59)		

Folleto de Información al Profesional

Mediana de SG (meses)	No alcanzada	-	-
(IC del 95%) ^b	(9,6-no alcanzada)		
Tasa de supervivencia a los 6 meses	83%	63%	-
(IC del 95%) ^b	(79% – 87%)	(57% – 69%)	
Actualización de SG			
Mediana de SG (meses)	13,6	9,7	
(CI 95%) ^{bc}	(12,0 – 15,3)	(7,9 – 12,8)	-
Supervivencia sin progresión			< 0,0001
<i>Hazard ratio</i>	0,26		
(IC del 95%) ^a	(0,20 – 0,33)		
Mediana de SSP (meses)	5,32	1,61	-
(IC del 95%) ^b	(4,86 – 6,57)	(1,58 – 1,74)	

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

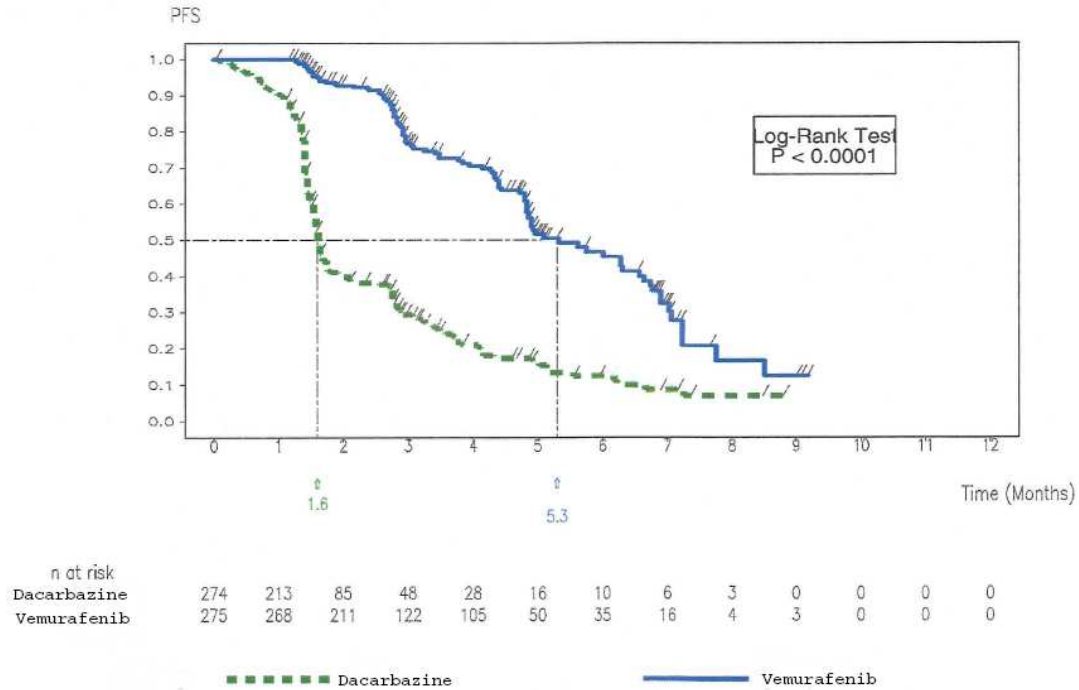
^b Estimaciones de Kaplan-Meier

^c Actualización de datos (24 meses luego que el último paciente fuera randomizado)

^d Prueba de rangos logarítmicos no estratificada

Figura 2 Curvas de Kaplan-Meier de la supervivencia sin progresión: pacientes no tratados previamente

Folleto de Información al Profesional



PFS = SSP

Log-Rank Test = Prueba de rangos logarítmicos

P < 0.0001 = p < 0,0001

1.0 = 1,0, etc.

Time (Months) = Tiempo (meses)

n at risk = Número de pacientes en riesgo

Dacarbazine = Dacarbazina

Vemurafenib = Vemurafenib

La proporción de pacientes que mejoraron según la evaluación del médico del estado general fue mayor en el grupo del vemurafenib (63,4%) (IC del 95%: 57% – 69%) que en el de la dacarbazina (20,2%) (IC del 95%: 15% – 26%).

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 ≥ 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)

Folleto de Información al Profesional

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 fue de 15,9 meses (IC del 95%: 11,2-19,3), la tasa de supervivencia a los 6 meses fue de 0,77 (IC del 95%: 0,69-0,84) y al cabo de 1 año fue de 0,58 (IC 95 % 0,48-0,66). La mediana de SSP era de 6,1 meses (IC del 95%: 5,5 – 6,9), y la tasa de SSP a los 6 meses era del 52% (IC del 95%: 43% – 61%).

Pacientes con metástasis encefálicas

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 encefálicas. 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 encefálicas; 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 encefálicas 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 encefálicas 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 encefálicas 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 sin progresión (SSP) y la supervivencia global (SG) en pacientes con melanoma con metástasis encefálicas.

Tabla 9. Eficacia del vemurafenib en pacientes con metástasis encefálicas

	Cohorte 1	Cohorte 2	Total
	Sin tratamiento previo	Con tratamiento previo	

Folleto de Información al Profesional

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

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

^b Intervalo de confianza (IC) de Clopper-Pearson del 95% bilateral.

^c Duración de la respuesta según la evaluación de un comité de revisión independiente.

^d Estimación de Kaplan-Meier.

^e Según la evaluación del investigador.

3.1.3 Inmunogenicidad

No procede

3.2 Propiedades farmacocinéticas

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 (2 v/d), y el análisis de farmacocinética poblacional también confirmó que la farmacocinética del vemurafenib es lineal.

3.2.1 Absorción

Tras administrar una dosis única de 960 mg (4 comprimidos de 240 mg), la mediana del $T_{m\acute{a}x}$ del Vemurafenid es de aproximadamente 4 horas. Cuando el vemurafenib se

Folleto de Información al Profesional

administra en dosis múltiples de 960 mg 2 v/d, 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 µg/ml el día 1 a 49,0 µg/ml el día 15 (intervalo: 5,4 – 118 µg/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 posprandial y en ayunas para la $C_{máx}$ y el ABC eran de 2,5 y 4,6 - 5,1, respectivamente. La mediana de $T_{máx}$ 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%).

3.2.2 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%).

3.2.3 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: . 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. La coadministración de rifampicina, un inductor potente del CYP3A4, redujo significativamente la exposición plasmática al vemurafenib (ABC), aproximadamente un 40 %, tras administrar una dosis única de 960 mg de vemurafenib, lo que indica que la vía del CYP3A4 puede ser una importante vía de eliminación del vemurafenib.

3.2.4 Eliminación

Folleto de Información al Profesional

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).

3.2.5 Farmacocinética en poblaciones especiales

Población geriátrica: 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_{máx} de 792 µg·h/ml y 67 µg/ml en las mujeres y 696 µg·h/ml y 63 µg/ml en los varones, respectivamente), lo cual indica que no es necesario ajustar la dosis en función del sexo.

Población pediátrica: Los limitados datos farmacocinéticos obtenidos de 6 pacientes adolescentes de 15-17 años con melanoma en estadio IIIC o IV con la mutación V600 de BRAF indican que las características farmacocinéticas del vemurafenib en los adolescentes son, en general, similares a las de los adultos. Sin embargo, no se puede llegar a ninguna conclusión, dado que el volumen de datos es limitado (v. 2.2.1 Pautas posológicas especiales).

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 influían 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. 2.2.1 Pautas posológicas especiales y 2.5.8 Insuficiencia hepática).

3.3 Datos preclínicos sobre seguridad

3.3.1 Carcinogenicidad

Folleto de Información al Profesional

No se han realizado estudios de carcinogenicidad.

3.3.2 Genotoxicidad

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

3.3.3 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.

3.3.4 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).

3.3.5 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 (CI₅₀: 5,9 µM).

4. DATOS FARMACÉUTICOS

4.1 Conservación

Folleto de Información al Profesional

No debe conservarse a más de 30°C; manténgase en el envase original y protéjase de la humedad.

4.2 Instrucciones especiales de uso, manipulación y eliminación

Este medicamento sólo deberá utilizarse hasta la fecha de caducidad, indicada con <<VEN>> 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.

4.3 Presentación

Comprimidos recubiertos de 240 mg

56

Medicamento: guárdese fuera del alcance de los niños

Información de Abril 2017 (CDS 9.0)