



1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

VEMURAFENIB

2. VIA DE ADMINISTRACION

VIA ORAL

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Grupo farmacoterapéutico: agente antineoplásico, inhibidor de la proteína quinasa.
Código ATC: L01XE15.

3.1. Farmacodinamia

El Vemurafenib es una molécula de baja masa molecular que inhibe selectivamente las serina-treonina cinasas BRAF oncogénicas.

El Vemurafenib es un inhibidor de la 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.

Este efecto inhibitor 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 μM , mientras que la CI50 frente a líneas celulares del tipo BRAF natural fue de 12,06-14,32 μM .

3.2. Farmacocinética

Los parámetros farmacocinéticos del Vemurafenib se determinaron mediante un análisis no compartimental en un estudio de fase I y otro de fase III. Las medias de la $C_{\text{máx}}$, la C_{min} y el 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 estimación de la mediana de la $C_{\text{máx}}$, la C_{min} y el ABC en estado de equilibrio fue de 62 $\mu\text{g/ml}$, 59 $\mu\text{g/ml}$ y 734 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, respectivamente. La estimación de la mediana del cociente de acumulación con una pauta de 2 tomas diarias es de 7,36. Se ha demostrado que la farmacocinética del Vemurafenib es proporcional a la dosis con dosis de 240-960 mg 2 v/d; y el análisis de farmacocinética poblacional también confirmó que la farmacocinética del Vemurafenib es lineal.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Absorción

Tras administrar una dosis única de 960 mg (4 comprimidos de 240 mg), la mediana del T_{máx} del Vemurafenib es de aproximadamente 4 horas. Cuando el Vemurafenib se administra en dosis múltiples de 960 mg 2 v/d, se observa una notable acumulación, con gran variabilidad de unos pacientes a otros. En el estudio de fase II, la media de la concentración plasmática del Vemurafenib 4 horas después 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).

La biodisponibilidad del Vemurafenib en estado de equilibrio fue del 57,8 % (media geométrica).

Los alimentos (comidas con gran contenido de grasa) aumentan la biodisponibilidad relativa de una dosis única de 960 mg de Vemurafenib. Los cocientes de las medias geométricas entre el estado posprandial y en ayunas correspondientes a la C_{máx} y el ABC fueron de 2,5 y 4,6-5,1, respectivamente. La mediana del T_{máx} pasó de 4 a 7,5 horas cuando se tomó con alimentos una dosis única de Vemurafenib. Los datos relativos a la seguridad y la eficacia de los estudios fundamentales procedían de pacientes que tomaron el Vemurafenib con y sin alimentos.

En el estado de equilibrio (alcanzado el día 15 en el 80 % de los pacientes), la media de la exposición plasmática al Vemurafenib se mantiene estable (concentración antes de la dosis matinal y 2-4 horas después de la misma), tal como indica el índice medio de 1,13.

Se observó una variabilidad entre pacientes igualmente notable en la exposición plasmática en el estado de equilibrio independientemente de la reducción de la dosis.

Se calcula que, tras la administración oral, la constante de la velocidad de absorción en los pacientes con melanoma metastásico es de 0,19 h⁻¹ (con una variabilidad interindividual del 101 %).

Distribución

Se calcula que el volumen de distribución aparente poblacional del Vemurafenib en pacientes con melanoma metastásico es de 91L (con una variabilidad interindividual del 64,8 %). In vitro, la unión a las proteínas del Vemurafenib es elevada (>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 C¹⁴ administrado por vía oral.

Por término medio, el 95 % de la dosis se recuperó en un plazo de 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 el CYP3A4, pero también se han identificado metabolitos resultantes de la conjugación (glucuronización y glicosilación) en el ser humano. No obstante, el principal componente en el 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.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1822
<http://www.inhrr.gob.ve>

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. La administración concomitante de itraconazol, un inhibidor potente del CYP3A4, aumentó el ABC del Vemurafenib en estado de equilibrio aproximadamente en un 40 %.

Eliminación

Se calcula que el aclaramiento aparente poblacional del Vemurafenib en pacientes con melanoma metastásico es de 29,3 L/d (con una variabilidad interindividual del 31,9 %). La estimación de la mediana de la semivida de eliminación individual del Vemurafenib es de 56,9 horas (intervalo de los percentiles 5 y 95: 29,8-119,5 horas).

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; en los varones, el aclaramiento aparente (CL/F) fue un 17 % mayor y el volumen de distribución (V/F) fue un 48 % mayor que en las mujeres. Sin embargo, los resultados del análisis poblacional han mostrado que las diferencias en la exposición son relativamente pequeñas (estimación de la mediana en estado de equilibrio del ABC12 h y de la $C_{máx}$ de 792 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ y 67 $\mu\text{g}/\text{ml}$ en las mujeres y de 696 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ y 63 $\mu\text{g}/\text{ml}$ en los hombres, respectivamente), lo cual indica que no es preciso 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 (Contraindicación).

Insuficiencia renal: Según el análisis de farmacocinética poblacional en el que se usaron datos de ensayos clínicos en pacientes con melanoma metastásico, la insuficiencia renal leve y moderada (aclaramiento de creatinina: >30 ml/min) no influía en el aclaramiento aparente del Vemurafenib. No hay datos clínicos y farmacocinéticos suficientes para determinar la posible necesidad de ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina: <29 ml/min).

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.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Según el análisis de farmacocinética poblacional en el que se usaron datos de ensayos clínicos en pacientes con melanoma metastásico, los aumentos de la concentración de AST, ALT y bilirrubina total hasta 3 veces por encima del límite superior de la normalidad no influyeron en el aclaramiento aparente del Vemurafenib. No se puede determinar la posible necesidad 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.

3.3. Información pre-clínica sobre seguridad

No se han realizado estudios de carcinogenicidad para evaluar el potencial carcinógeno de Vemurafenib.

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

No se han realizado estudios de la fecundidad en animales para evaluar el efecto de Vemurafenib.

No se han observado efectos en los órganos sexuales en los estudios toxicológicos con dosis repetidas.

No se evidenció en embriones o fetos de rata ningún signo de teratogenicidad del Vemurafenib en dosis ≤ 250 mg/kg/d (aproximadamente 1,7 veces superiores a la exposición clínica humana según el ABC), ni tampoco en embriones o fetos de conejo en dosis ≤ 450 mg/kg/d (aproximadamente 0,7 veces superiores a la exposición clínica humana según el ABC).

Las concentraciones fetales fueron un 3-5 % de las concentraciones maternas, lo que indica el posible paso del Vemurafenib de la madre al feto en desarrollo.

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

En estudios toxicológicos con dosis repetidas, se identificó al hígado y la médula ósea como órganos diana en el perro. En un estudio de 13 semanas realizado en el perro, con una pauta de administración 2 veces al día, se observaron efectos tóxicos reversibles en el hígado (necrosis y degeneración hepatocelular) con exposiciones inferiores a la exposición clínica (según las comparaciones del ABC). En un estudio de 39 semanas en perros que concluyó prematuramente, se detectó necrosis focal de la médula ósea en un perro con la pauta de administración 2 v/d y una exposición dentro del intervalo de exposición clínica.

Se evidenció *in vitro* que el Vemurafenib era fototóxico en fibroblastos murinos cultivados tras la irradiación UVA, pero no lo fue *in vivo* en un estudio en la rata. *In vitro* se observó que el Vemurafenib inhibía al CYP2C9 (CI50 de 5,9 μ M).





4. INDICACIONES

Tratamiento del melanoma metastásico o irreseccable positivo para la mutación BRAF^{V600}.

5. POSOLOGIA

5.1. Dosis

Antes de tratar a los pacientes con Vemurafenib se debe confirmar mediante una prueba validada que tienen un tumor portador de la mutación V600 de BRAF.

Adultos: 960 mg dos veces al día.

5.2. Dosis máxima diaria

Las dosis recomendadas. El uso de dosis superiores no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

5.3. Dosis en pacientes especiales

Uso en pediatría: No se han establecido la seguridad ni la eficacia de Vemurafenib en pacientes menores de 18 años.

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

Insuficiencia renal: No se requiere ajustar la dosis inicial en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. No hay datos suficientes para determinar la posible necesidad de ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal grave.

Insuficiencia hepática: No se requiere ajustar la dosis inicial en los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. No hay datos suficientes para determinar la posible necesidad de ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática grave.

5.4. Modo de empleo o forma de administración

Vía oral.

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

Duración del tratamiento se recomienda mantener el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de reacciones adversas inaceptables.

Dosis omitidas: Si se omite una dosis prevista, puede tomarse hasta 4 horas antes de la siguiente para mantener el régimen de administración 2 v/d. No deben tomarse al mismo tiempo ambas dosis.

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





6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)
- Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Muy raras ($< 1/10.000$)
- Frecuencia no conocida: notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio.

Resumen de las reacciones adversas* registradas en ensayos clínicos

Infecciones e infestaciones

Muy frecuente: Foliculitis.

Neoplasias benignas, malignas y sin especificar (incl. quistes y pólipos)

Muy frecuente: Papiloma cutáneo, carcinoma de células escamosas de la piel, queratoacantoma, queratosis seborreica.

Frecuente: Carcinoma basocelular.

Poco frecuentes: Carcinoma no cutáneo de células escamosas.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy frecuente: Exantema, reacción de fotosensibilidad, alopecia, prurito, hiperqueratosis, exantema maculopapuloso, queratosis actínica, sequedad cutánea, eritema, síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, queratosis pilar.

Frecuente: Exantema papuloso, paniculitis, eritema nudoso.

Poco frecuente: Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Muy frecuente: Artralgia, mialgia, dolor en una extremidad, dolor musculoesquelético, dolor de espalda, artritis.

Poco frecuente: Enfermedad de Dupuytren.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración

Muy frecuente: Fatiga, edema periférico, pirexia, astenia.

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuente: Náuseas, diarrea, vómitos, estreñimiento.





Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuente: Cefalea, disgeusia, neuropatía periférica, mareos.
Frecuente: Parálisis del séptimo par craneal.

Trastornos cardíacos

Frecuente: Intervalo QT del electrocardiograma prolongado.

Trastornos oculares

Frecuente: Uveítis, iridociclitis.
Poco frecuente: Oclusión venosa retiniana.

Trastornos hepatobiliares

Muy frecuente: GGT aumentada^{§§}.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Muy frecuente: Apetito disminuido, peso disminuido.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Muy frecuente: Tos.

Trastornos vasculares

Frecuente: Vasculitis.

Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos.

Muy frecuente: Quemadura solar

* Reacciones adversas notificadas de acuerdo con el MedDRA y clasificadas según la versión 4.0 de los criterios terminológicos comunes del National Cancer Institute referentes a los acontecimientos adversos (NCI-CTCAE) para la evaluación de la toxicidad.

Todos los casos de carcinoma de células escamosas cutáneo tenían que notificarse como de grado 3, según las instrucciones dadas 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).

Reacciones adversas registradas en la experiencia pos-comercialización

Trastornos hepatobiliares

Poco frecuente: Daño hepático.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Poco frecuente: Neutropenia.





Neoplasias benignas, malignas y sin especificar (incl. quistes y pólipos)

Frecuencia desconocida: Leucemia mielomonocítica crónica (LMMC)^{1,2}, adenocarcinoma pancreático^{1,3}.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuencia desconocida; Reacción adversa coneosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)¹.

Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos

Frecuencia desconocida: Lesión por radiación^{1,4}.

Trastornos gastrointestinales

Poco frecuente: Pancreatitis.

Trastornos renales y urinarios

Frecuencia desconocida: Daño renal agudo.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo.

Frecuencia desconocida: Enfermedad de Dupuytren, Fibromatosis de la fascia plantar.

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.

"Agradecemos a los profesionales de la salud y a la comunidad en general, notificar las sospechas de Reacciones Adversas de Medicamentos, con el fin de mantener la calidad, seguridad y eficacia de los Productos Farmacéuticos".

Es importante la notificación al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) a través la página web del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", www.inhrr.gob.ve".

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

Efectos del Vemurafenib en las 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 del CYP1A2 y un inductor del CYP3A4.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

No se recomienda el uso concomitante de Vemurafenib y fármacos metabolizados por el CYP1A2 y el CYP3A4 con un margen terapéutico estrecho. Si no se puede evitar 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 del CYP1A2) y redujo en un 39 % el ABC del midazolam (sustrato de CYP3A4). En otro ensayo clínico, el Vemurafenib aumentó el ABC_{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 del CYP2D6) y del dextroorfano, su metabolito, aumentó aproximadamente un 47 %, lo cual es indicativo de un efecto en la farmacocinética del dextrometorfano que podría no estar mediado por la inhibición del CYP2D6.

La coadministración de Vemurafenib se tradujo en un aumento del 18 % del ABC de la S-warfarina (sustrato del CYP2C9).

Cuando se utilicen concomitantemente el Vemurafenib y la warfarina, se debe proceder con precaución y determinar si es preciso vigilar también el INR.

El Vemurafenib inhibió moderadamente al CYP2C8 *in vitro*. No se sabe qué importancia puede tener esto *in vivo*, 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 al CYP3A4

El Vemurafenib es un sustrato del CYP3A4; por consiguiente, la administración concomitante de inhibidores o inductores potentes del CYP3A4 puede alterar las concentraciones del Vemurafenib. La coadministración de rifampicina, un inductor potente del CYP3A4, redujo la exposición plasmática al Vemurafenib (ABC), aproximadamente un 40 %, tras administrar una dosis única de 960 mg de Vemurafenib. La administración concomitante de itraconazol, un inhibidor potente del CYP3A4, aumentó el ABC del Vemurafenib en estado de equilibrio aproximadamente en un 40 % [60]. Se debe proceder con cautela cuando se administre el Vemurafenib junto con inhibidores potentes del CYP3A4 (por ejemplo: ketoconazol, itraconazol, claritromicina, atazanavir, nefazodona, saquinavir, telitromicina, ritonavir, indinavir, nelfinavir, voriconazol) o inductores potentes del CYP3A4 (por ejemplo: fenitoína, carbamazepina, rifampicina, rifabutina, rifapentina, fenobarbital). Se puede considerar la reducción de la dosis de Vemurafenib durante la administración concomitante de un inhibidor potente del CYP3A4, si está indicado desde el punto de vista clínico.





Radioterapia

Se han notificado casos de potenciación de la toxicidad de la radioterapia en pacientes tratados con Vemurafenib. 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 de transporte de fármacos

En estudios *in vitro* se ha demostrado que el Vemurafenib es tanto un sustrato como un inhibidor de la GPP 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 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 ABC₀ y la C_{max}, 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 co-administrado.

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 GPP o la BCRP en la exposición al Vemurafenib.

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

7.2. Interferencia con pruebas de laboratorio

Creatinina: Se han notificado elevaciones de la concentración de creatinina, en su mayoría casos de leves (de >1 a 1,5 veces por encima del LSN) a moderados (de $>1,5$ a 3 veces por encima del LSN) y reversibles.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

Antes de tratar a los pacientes con Vemurafenib se debe confirmar mediante una prueba validada que tienen un tumor con la mutación V600 de BRAF.

Neoplasias malignas

Carcinoma de células escamosas cutáneo (CCEC): En pacientes tratados con Vemurafenib se han notificado casos de carcinoma de células escamosas cutáneo (CCEC) (incluidos los clasificados como del subtipo del queratoacantoma o del subtipo del queratoacantoma mixto). El CCEC se presentó habitualmente en etapas tempranas del tratamiento.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

En los ensayos clínicos del Vemurafenib, los posibles factores de riesgo asociados al CCEC fueron la edad (≥ 65 años), el cáncer cutáneo previo y la exposición crónica al sol. El tratamiento habitual consistió en una simple escisión quirúrgica del CCEC, y los pacientes pudieron continuar con el tratamiento sin ajustar la dosis.

Se recomienda hacer a todos los pacientes una evaluación dermatológica antes de iniciar el tratamiento y controles regulares durante el mismo. Toda lesión cutánea sospechosa debe extirparse, remitirse para hacer un examen anatomopatológico y tratarse conforme a las pautas de tratamiento locales habituales. La vigilancia se mantendrá durante 6 meses después de suspender el tratamiento con Vemurafenib o hasta instaurar otra terapia antineoplásica.

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

Carcinoma de células escamosas no cutáneo (CCENC): Se han descrito casos de carcinoma de células escamosas no cutáneo (CCENC) en pacientes que recibían Vemurafenib. Antes de iniciar el tratamiento, y cada 3 meses durante el mismo, se hará una exploración de la cabeza y el cuello del paciente, consistente al menos en la inspección visual de la mucosa bucal y la palpación de los ganglios linfáticos. También se debe realizar una tomografía computarizada torácica antes de comenzar el tratamiento y cada 6 meses durante el mismo. Se recomienda hacer una exploración ginecológica (en las mujeres) y una exploración anal (en pacientes de ambos sexos) antes de iniciar el tratamiento y al concluirlo, o cuando se considere necesario desde el punto de vista clínico.

Tras suspender el tratamiento con Vemurafenib, se mantendrá la vigilancia del CCENC durante un periodo de 6 meses o hasta instaurar otra terapia antineoplásica. Los signos anómalos se evaluarán como proceda desde el punto de vista clínico.

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 necesidad de ajustar la dosis. Las lesiones cutáneas deben vigilarse como se ha indicado en el apartado del CCEC.

Otras neoplasias malignas: Dado su mecanismo de acción, el Vemurafenib puede causar la progresión de cánceres asociados a mutaciones de RAS. 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 casos de reacciones de hipersensibilidad graves, incluida la anafilaxia, en asociación con Vemurafenib. Las reacciones de hipersensibilidad graves consistieron en erupción y eritema generalizado o hipotensión arterial. En caso de reacción de hipersensibilidad grave, se suspenderá definitivamente el tratamiento con Vemurafenib.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Reacciones cutáneas

En pacientes tratados con Vemurafenib en el ensayo clínico fundamental, se registraron reacciones cutáneas graves, incluidos casos raros de síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. Se han notificado reacciones adversas con eosinofilia y síntomas generales asociadas a Vemurafenib. Si el paciente sufre una reacción cutánea grave, se suspenderá definitivamente el tratamiento con Vemurafenib.

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. La mayoría de los casos fueron cutáneos, aunque algunos casos con afectación visceral tuvieron desenlaces mortales.

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

Prolongación del intervalo QT

Se ha observado una prolongación del intervalo QT dependiente de la exposición en un sub-estudio del QT de fase II sin enmascaramiento (abierto) y no comparativo realizado en pacientes con melanoma metastásico previamente tratados. La prolongación del intervalo QT puede dar lugar a un riesgo elevado de arritmias ventriculares, como la Torsade de Pointes (taquicardia ventricular polimorfa en entorchado). No se recomienda el tratamiento con Vemurafenib en pacientes con trastornos electrolíticos que no puedan corregirse, con síndrome del QT prolongado o que estén tomando medicamentos que prolonguen el intervalo QT.

Antes de iniciar el tratamiento con Vemurafenib y después de cada ajuste posológico debe realizarse un control electrocardiográfico y electrolítico. Después, este control se hará mensualmente durante los 3 primeros meses de tratamiento y posteriormente se realizará cada 3 meses, o con mayor frecuencia si se considera indicado desde el punto de vista clínico. No se recomienda empezar el tratamiento con Vemurafenib en pacientes con un QTc >500 ms. Si el QTc sobrepasa los 500 ms (grado ≥ 3 según los CTC-AE) durante el tratamiento, se debe suspender temporalmente la administración de Vemurafenib, corregir los trastornos electrolíticos y controlar los factores de riesgo cardíaco de prolongación del intervalo QT (por ejemplo, insuficiencia cardíaca congestiva, bradiarritmias). El tratamiento se reanudará únicamente, y en una dosis más baja, si el QTc desciende hasta <500 ms. Se recomienda suspender permanentemente la administración de Vemurafenib si, después de la corrección de los factores de riesgo asociados, el QTc es >500 ms y además ha aumentado >60 ms en comparación con el valor previo al tratamiento.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Daño hepático

Se han notificado casos de daño hepático, algunos graves, durante el tratamiento con Vemurafenib.

Durante el tratamiento con Vemurafenib pueden producirse alteraciones de los resultados de las pruebas hepáticas. Se debe medir la concentración de las enzimas hepáticas (aminotransferasas y fosfatasa alcalina) y 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.

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.

Fotosensibilidad

Se han referido casos de fotosensibilidad de leves a graves en pacientes tratados con Vemurafenib en ensayos clínicos. Se debe indicar a todos los pacientes que eviten la exposición solar mientras tomen Vemurafenib.

Para prevenir las quemaduras solares, se aconsejará a los pacientes que, mientras tomen este medicamento, utilicen fuera de casa prendas de vestir que protejan del sol, así como una crema solar y un protector labial de amplio espectro frente a UVA y UVB (factor de protección solar [FPS] ≥ 30).

En caso de fotosensibilidad de grado 2 (intolerable) o eventos adversos mayores, se recomienda ajustar 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 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 (Experiencia pos-comercialización).

Ante estos eventos, se debe reducir la dosis, interrumpir temporalmente el tratamiento o retirarlo definitivamente.

Reacciones oftálmicas

Se han notificado casos de reacciones oftálmicas graves, incluida la uveítis. Se debe controlar sistemáticamente a los pacientes para detectar reacciones oftálmicas.

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 2 v/d o 720 mg 2 v/d).





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

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.

8.2. Embarazo

No se han realizado estudios clínicos de Vemurafenib 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.

No se ha estudiado la seguridad del Vemurafenib durante el parto.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

8.3. Lactancia

No se sabe si Vemurafenib se excreta en la leche materna humana. No se puede descartar que exista un riesgo para los recién nacidos y los lactantes. A la hora de decidir si se debe suspender la lactancia materna o el tratamiento con Vemurafenib, se tendrá en cuenta la importancia de la lactancia materna para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento

8.4. Fertilidad

No se han realizado estudios preclínicos sobre la fecundidad. En los estudios toxicológicos con dosis repetidas no se detectaron alteraciones histopatológicas en los órganos sexuales de machos y hembras.

Anticoncepción

Las mujeres y los hombres en edad de procrear deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces mientras reciben Vemurafenib y hasta al menos 6 meses después de concluir la administración de Vemurafenib.

8.5. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos de Vemurafenib sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Vemurafenib puede tener un efecto leve en la capacidad para conducir y utilizar máquinas.





Durante el tratamiento con Vemurafenib puede aparecer fatiga (cansancio), mareos y problemas oculares.

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la fórmula.
No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.
Menores de 18 años.

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

No existe ningún antídoto específico en caso de sobredosis de Vemurafenib. Los pacientes que presenten reacciones adversas deben recibir el tratamiento sintomático adecuado.

Entre las reacciones adversas limitantes de la dosis de Vemurafenib se encuentran el exantema con prurito y la fatiga

10.2. Tratamiento

Si se sospecha una sobredosis, se suspenderá la administración de Vemurafenib y se instaurará el tratamiento sintomático adecuado.

11. TEXTOS DE EMPAQUE Y ETIQUETA

VIA DE ADMINISTRACION: Oral.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

No exceda la dosis prescrita.

Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.

CONTRAINDICACIONES:

Alergia a los componentes de la fórmula.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA

