

**ANEXO I**

**FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Zelboraf 240 mg comprimidos recubiertos con película

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 240 mg de vemurafenib (en forma de coprecipitado de vemurafenib y succinato acetato de hipromelosa).  
Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos con película (comprimido)  
Comprimidos recubiertos con película de color blanco rosado a ligeramente anaranjado, ovalados de aproximadamente 19 mm, con la inscripción grabada “VEM” en una de las caras.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 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 (ver sección 5.1).

### 4.2 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 (ver secciones 4.4 y 5.1).

#### Posología

La dosis recomendada de vemurafenib es 960 mg (4 comprimidos de 240 mg) dos veces al día (equivalente a una dosis diaria total de 1.920 mg). La primera dosis debe tomarse por la mañana y la segunda dosis debe tomarse por la noche, aproximadamente 12 horas más tarde. Cada dosis debe tomarse por la mañana/noche siempre de la misma manera, es decir, con o sin comida.

#### *Duración del tratamiento*

El tratamiento con vemurafenib debe continuarse hasta progresión de la enfermedad o hasta que aparezca una toxicidad no aceptable (ver la tabla 1 a continuación).

#### *Dosis olvidadas*

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

#### *Vómitos*

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

#### *Ajustes de la posología*

Para controlar las reacciones adversas o la prolongación del intervalo QTc puede ser necesario una reducción de la dosis, una interrupción temporal y/o la interrupción permanente del tratamiento (ver tabla 1). No se recomienda el ajuste de la posología por debajo de una dosis 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 (ver secciones 4.4 y 4.8).

**Tabla 1: Esquema de modificación de dosis en base al grado de cualquier reacción adversa**

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

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

En un estudio fase II, no controlado, abierto, en pacientes con melanoma metastásico previamente tratados, se ha observado una prolongación del intervalo QT dependiente de la exposición. El manejo de la prolongación QT puede requerir medidas específicas de monitorización (ver sección 4.4)

**Tabla 2: Esquema de modificación de dosis en base a la prolongación del intervalo QT.**

<b>Valor QTc</b>	<b>Modificación de la dosis recomendada</b>
QTc>500 ms al comienzo	No se recomienda el tratamiento
QTc aumenta por encima de > 500 ms y cambios >60 ms de los valores de pretratamiento	Interrumpir de forma permanente
1ª aparición de QTc>500 ms durante el tratamiento y cambio de <60 ms de los valores de pre-tratamiento	Interrumpir temporalmente el tratamiento hasta que QTc disminuya por debajo de 500 ms. Ver medidas de monitorización en la sección 4.4. Reducir la dosis de 720 mg dos veces al día (o 480 mg dos veces al día si la dosis ya ha sido disminuida)
2ª aparición de QTc>500 ms durante el tratamiento y cambio de <60 ms de los valores de pre-tratamiento	Interrumpir temporalmente el tratamiento hasta que QTc disminuya por debajo de 500 ms. Ver medidas de monitorización en la sección 4.4. Reducir la dosis a 480 mg dos veces al día (o interrumpir de forma permanente si la dosis ya ha sido disminuida a 480 mg dos veces al día)
3ª aparición de QTc>500 ms durante el tratamiento y cambio de <60 ms de los valores de pre-tratamiento	Interrumpir de forma permanente

### *Poblaciones especiales*

#### Pacientes de edad avanzada

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

#### Insuficiencia renal

Se disponen de datos limitados en pacientes con insuficiencia renal. No se puede descartar un aumento del riesgo de exposición en pacientes con insuficiencia renal grave. Los pacientes con insuficiencia renal grave deben monitorizarse estrechamente (ver secciones 4.4 y 5.2).

#### Insuficiencia hepática

Se dispone de pocos datos en pacientes con insuficiencia hepática. Los pacientes con insuficiencia hepática grave y moderada pueden tener aumentada la exposición y deben monitorizarse estrechamente, ya que el vemurafenib se elimina por el hígado (ver secciones 4.4 y 5.2).

#### Población pediátrica

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

#### Pacientes no caucásicos

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de vemurafenib en pacientes no-caucásicos. No se dispone de datos.

#### Forma de administración

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

### **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

#### 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Antes de tomar vemurafenib, se debe haber confirmado por un test validado que los pacientes tienen un tumor con una mutación BRAF V600 positiva. No se ha establecido de forma convincente, la eficacia y la seguridad de vemurafenib en pacientes con tumores en los que no se ha detectado mutaciones BRAF V600 (ver sección 5.1). Vemurafenib no debería usarse en pacientes con melanoma maligno BRAF de tipo nativo.

##### Reacciones de hipersensibilidad

Se han notificado reacciones graves de hipersensibilidad asociadas con vemurafenib incluyendo anafilaxia (ver secciones 4.3 y 4.8). 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.

##### Reacciones dermatológicas

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

##### Prolongación del intervalo QT

En un estudio fase II, no controlado, abierto, en pacientes con melanoma metastásico previamente tratados, se ha observado una prolongación del intervalo QT dependiente de la exposición (ver sección 4.8). La prolongación del intervalo QT puede dar lugar a un aumento del riesgo de arritmias ventriculares, incluyendo *Torsade de Pointes*. No se recomienda el tratamiento con vemurafenib en pacientes con alteraciones no corregibles de los parámetros electrolíticos (incluyendo el magnesio), con síndrome de QT largo o que están tomando medicamentos, de los que se conoce que prolongan el intervalo QT.

Antes del tratamiento con vemurafenib, después de un mes de tratamiento y tras la modificación de la dosis, se debe controlar el electrocardiograma (ECG) y los electrolitos (incluyendo el magnesio) en todos los pacientes. Se recomienda, particularmente en pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave, una monitorización posterior de forma mensual durante los 3 primeros meses del tratamiento, y luego con una frecuencia de 3 meses o más según se requiera clínicamente. No se recomienda iniciar el tratamiento con vemurafenib en pacientes con QTc > 500 ms. Si durante el tratamiento el intervalo QTc es superior a 500 ms, se debe interrumpir temporalmente la administración de vemurafenib, corregir las alteraciones electrolíticas y controlar los factores de riesgo cardíaco que aumentan el intervalo QT (p. ej. insuficiencia cardíaca congestiva, bradiarritmias). El tratamiento se debe reiniciar una vez que el intervalo QTc disminuya por debajo de 500 ms y con dosis inferiores a las descritas en la Tabla 1. Se recomienda interrumpir permanentemente el tratamiento con vemurafenib si el aumento del intervalo QTc alcanza valores > 500 ms y a la vez se modifican > 60 ms respecto a los valores previos al tratamiento.

##### Reacciones oftalmológicas

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

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

Se han notificado casos de carcinoma cutáneo de células escamosas (incluyendo los subtipos de queratoacantoma o queratoacantoma mixto) en pacientes tratados con vemurafenib (ver sección 4.8). Se recomienda que todos los pacientes se sometan a una evaluación dermatológica antes de iniciar el tratamiento y que sean controlados durante el mismo con rutina. Se debe extirpar cualquier lesión cutánea sospechosa, enviar para su evaluación patológica y tratar de acuerdo al protocolo estándar local. El médico deberá examinar al paciente mensualmente y hasta seis meses después del tratamiento, para el control del CCEc. En los pacientes que desarrollen carcinoma de células escamosas se recomienda continuar con el tratamiento sin realizar ningún ajuste de dosis. La monitorización debe mantenerse durante los 6 meses posteriores a la interrupción de vemurafenib o hasta que se inicie otro

tratamiento antineoplásico. Los pacientes deberán haber recibido instrucciones para que en el caso de que aparezca cualquier cambio en su piel informen a su médico.

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

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

Se recomienda realizar una examinación anal y una examinación pélvica (para mujeres) antes y después del tratamiento o cuando clínicamente este indicado.

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

#### Nuevo melanoma maligno primario

En los ensayos clínicos se han notificado casos de nuevos melanomas maligno primario. Estos casos fueron controlados mediante extirpación, y los pacientes continuaron el tratamiento sin ajustes de dosis. Tal y como se ha indicado anteriormente para el carcinoma de células escamosas, se deberán controlar las lesiones cutáneas.

#### Lesiones hepáticas

Pueden aparecer alteraciones en los parámetros hepáticos de laboratorio con vemurafenib (ver sección 4.8). Se deben controlar las enzimas hepáticas (transaminasas y fosfatasa alcalina) y la bilirrubina antes de comenzar el tratamiento y mensualmente durante el mismo, o según sea requerido clínicamente. Las alteraciones en las pruebas de laboratorio pueden controlarse mediante la reducción de la dosis, la interrupción temporal del tratamiento o la interrupción permanente del mismo (ver secciones 4.2 y 4.4).

#### Insuficiencia hepática

No es necesario el ajuste de la dosis inicial para los pacientes con insuficiencia hepática. Los pacientes con insuficiencia hepática moderada debido a metástasis hepática sin hiperbilirrubinemia deben controlarse según las recomendaciones generales. Solo se dispone de datos muy reducidos en pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave. Pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave podrían tener un aumento en su exposición (ver sección 5.2). En consecuencia podría estar justificado realizar un control estrecho, especialmente después de las primeras semanas del tratamiento ya que puede ocurrir una acumulación tras un periodo largo (varias semanas). Además, se recomienda controlar el ECG de forma rutinaria durante los tres primeros meses.

#### Insuficiencia renal

No es necesario el ajuste de la dosis inicial para los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Solo se dispone de datos muy reducidos en pacientes con insuficiencia renal grave (ver sección 5.2). Los pacientes con insuficiencia renal grave deben utilizar vemurafenib con precaución y deben ser controlados estrechamente.

#### Fotosensibilidad

Se ha notificado fotosensibilidad de moderada a grave en pacientes que recibieron vemurafenib en los ensayos clínicos (ver sección 4.8). Todos los pacientes deben ser informados de que deben evitar la exposición al sol durante el tratamiento con vemurafenib. Asimismo, se les debe recomendar que mientras estén tomando este medicamento, deben llevar ropa protectora, utilizar un protector solar de amplio espectro Ultravioleta A (UVA)/ Ultravioleta B (UVB) y un protector labial (Factor de Protección Solar  $\geq 30$ ) cuando se encuentren al aire libre con el fin de prevenir las quemaduras solares. En el caso de fotosensibilidad de grado 2 (intolerable) o superior, se recomienda modificar la dosis (ver sección 4.2).

#### Efectos de vemurafenib sobre otros medicamentos

Vemurafenib puede aumentar los niveles plasmáticos de medicamentos que se metabolizan predominantemente por CYP1A2 y disminuir los niveles plasmáticos de medicamentos que se metabolizan predominantemente por CYP3A4, incluyendo los anticonceptivos orales. Antes del tratamiento concomitante con vemurafenib se deberá considerar realizar ajustes de dosis en aquellos medicamentos que se metabolicen predominantemente vía CYP1A2 o CYP3A4 en base a sus ventanas terapéuticas (ver secciones 4.5 y 4.6).

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

#### Efectos de otros medicamentos sobre vemurafenib

La farmacocinética de vemurafenib puede verse afectada por aquellos medicamentos que inhiben o inducen P-gp (por ej, verapamilo, claritromicina, ciclosporina, ritonavir, quinidina, dronedarona, amiodarona, itraconazol, ranolazina) (ver sección 4.5).

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

La administración concomitante de inductores potentes de la P-gp, glucuronidación, CYP3A4 (por ejemplo rifampicina, rifabutina, carbamacepita, fenitoina o la hierba de San Juan (hipericina)), se deben evitar siempre que sea posible (ver sección 4.5). Con el fin de mantener la eficacia de vemurafenib se deberán considerar tratamientos alternativos con menor potencial inductor.

### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

#### Efectos de vemurafenib en los sustratos CYP

Cuando se administró de forma conjunta una dosis única de cafeína después de la administración de dosis repetidas de vemurafenib durante 15 días se observó inhibición del CYP1A2. Esto dio como resultado un incremento medio de 2,5 veces (el máximo fue de 10 veces) de los niveles plasmáticos de cafeína tras el tratamiento con vemurafenib. Vemurafenib puede incrementar los niveles plasmáticos de sustancias que se metabolizan predominantemente por CYP1A2 y se debe considerar un ajuste de dosis.

Cuando se administró de forma conjunta una dosis única de midazolam tras la administración repetida de vemurafenib durante 15 días se observó una inducción del CYP3A4. Esto dio como resultado una disminución media del 32% (con un máximo de hasta un 80%) de los niveles plasmáticos de midazolam tras el tratamiento con vemurafenib. Vemurafenib puede disminuir los niveles plasmáticos de sustancias que se metabolizan predominantemente por CYP3A4. Basándonos en esto, la eficacia de los anticonceptivos orales que se metabolizan vía CYP3A4 y que se utilicen de forma concomitante con vemurafenib podría verse disminuida. Se debe considerar un ajuste de dosis para los sustratos de CYP3A4 con estrecha ventana terapéutica (ver secciones 4.4 y 4.6).

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

Algunos pacientes mostraron un aumento en los niveles de warfarina (una media de un 20%) cuando se administró de forma conjunta una dosis única de warfarina tras la administración repetida de vemurafenib durante 15 días (ver sección 4.4). Debe tenerse precaución cuando se administra de forma conjunta vemurafenib y warfarina (CYP2C9) en pacientes con melanoma.

Debido a la larga semivida de vemurafenib, el efecto inhibitorio completo de vemurafenib sobre un medicamento concomitante podría no ser observado antes de los ocho primeros días de tratamiento con vemurafenib. Tras la finalización del tratamiento con vemurafenib, puede ser necesario un periodo de lavado de 8 días para evitar interacciones con el tratamiento posterior.

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

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

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

Estudios *in vitro* sugieren que el metabolismo de CYP3A4 y la glucuronidación son responsables del metabolismo de vemurafenib. Parece ser que la excreción biliar es otra importante vía de eliminación. No existen datos clínicos disponibles que muestren la actividad de inducción o inhibición fuerte del CYP3A4 y/o la actividad de las proteínas transportadoras sobre los niveles de vemurafenib.

Vemurafenib se debe utilizar con precaución en combinación con inhibidores potentes del CYP3A4, de la glucuronidación, y/o de las proteínas transportadoras (ej., ritonavir, saquinavir, telitromicina, ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, nefazodona, atazanavir).

La administración concomitante de inductores potentes del P-gp, de la glucuronidación, y/o del CYP3A4 (ej. rifampicina, rifabutina, carbamazepina, fenitoina o hierba de San Juan [*hypericum perforatum*]) puede dar lugar a niveles sub-óptimos de vemurafenib y debería ser evitada.

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

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

### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

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

Las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y durante un período de al menos 6 meses después del mismo.

Vemurafenib puede disminuir la eficacia de anticonceptivos hormonales (ver sección 4.5).

#### Embarazo

No hay datos relacionados con el uso de vemurafenib en mujeres embarazadas.

No se ha demostrado evidencia de teratogenicidad de vemurafenib en embriones/fetos de rata o conejos (ver sección 5.3). En estudios en animales, se observó que vemurafenib atraviesa la placenta. No se debe administrar vemurafenib a mujeres embarazadas a no ser que los beneficios para la madre superen los posibles riesgos para el feto.

#### Lactancia

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

#### Fertilidad

No se han realizado estudios específicos con vemurafenib en animales para evaluar el efecto sobre la fertilidad. Sin embargo, en un estudio de dosis repetidas en ratas y perros, no se observaron hallazgos histopatológicos en los órganos reproductores (ver sección 5.3).

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

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

## 4.8 Reacciones adversas

### Resumen del perfil de seguridad

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

### Listado tabulado de las reacciones adversas

Las reacciones adversas (RAM) que fueron notificadas en los pacientes con melanoma se han enumerado bajo la clasificación de órganos del sistema MedDRA frecuencia y grado de gravedad. La siguiente clasificación se ha utilizado para ordenarlas por frecuencia:

Muy frecuentes:  $\geq 1/10$

Frecuentes:  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$

Poco frecuentes:  $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$

Raras  $\geq 1/10,000$  a  $< 1/1000$

Muy raras  $< 1/10,000$

En esta sección, las reacciones adversas a los medicamentos (RAM) se basan en los resultados obtenidos en 500 pacientes de un estudio abierto, aleatorizado, fase III en pacientes adultos con melanoma estadio IV o no reseccable con mutación BRAF V600 positiva y también de un estudio fase II, de un solo brazo en pacientes con melanoma estadio IV con mutación BRAF V600 positiva, que habían fallado previamente, al menos a un tratamiento sistémico anterior (ver sección 5.1). Todos los términos incluidos están basados en los porcentajes más altos observados entre los ensayos clínicos fase II y III. Dentro de cada categoría por órganos y sistemas, la agrupación de las RAM se presentan en orden decreciente de gravedad y para la evaluación de la toxicidad se notificaron utilizando la escala NCI-CTCAE v 4.0 (criterios comunes de toxicidad).

**Tabla 3: RAMs notificadas en pacientes tratados con vemurafenib en los ensayos fase II o fase III.**

<b>Clasificación por órganos y sistemas</b>	<b><i>Muy frecuentes</i></b> ( $\geq 1/10$ )	<b><i>Frecuentes</i></b> ( $\geq 1/100$ a $< 1/10$ )	<b><i>Poco frecuentes</i></b> ( $\geq 1/1,000$ a $< 1/100$ )
Infecciones e infestaciones		Foliculitis	
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (inc. quistes y polipos)	Carcinoma de células escamosas de la piel, <sup>(c)</sup> , queratosis seborreica, papiloma cutáneo	Carcinoma de células basales	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución del apetito		
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza, disgresia	Parálisis del séptimo nervio	Neuropatía periférica
Trastornos oculares		Uveitis	Oclusión venosa retiniana
Trastornos vasculares			Vasculitis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos		
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, vómitos, náuseas, estreñimiento		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Reacciones de fotosensibilidad, queratosis actínica, rash, rash maculopapular, rash papular, prurito, hiperqueratosis, eritema, alopecia, sequedad cutánea, quemadura solar	Síndrome de Eritrodisestesia palmoplantar, Eritema nudoso, queratosis pilar,	Necrolisis epidérmica tóxica <sup>(d)</sup> , síndrome de Stevens-Johnson <sup>(e)</sup>
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia, mialgia, dolor en las extremidades, dolor musculoesquelético, dolor de espalda	Artritis	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga, pirexia, edema periférico, astenia		
Exploraciones complementarias	Aumento de las GGT <sup>(b)</sup>	Aumento de la ALT <sup>(b)</sup> , aumento de la fosfatasa alcalina <sup>(b)</sup> , aumento de la bilirubina <sup>(b)</sup> , disminución de peso	Aumento de AST <sup>(b)</sup>

## Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

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

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

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

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

### *Carcinoma cutáneo de células escamosas*<sup>(c)</sup> (CCEc)

Se han notificado casos de CCEc en pacientes tratados con vemurafenib. La incidencia en todos los estudios de CCEc en pacientes tratados con vemurafenib fue de aproximadamente del 20%. La mayoría de las lesiones extirpadas, analizadas por un laboratorio central independiente para su evaluación patológica, fueron clasificados como un subtipo de carcinoma de células escamosas (CCE)-queratoacantoma o caracterizados como queratoacantoma mixto (52%). Muchas de las lesiones clasificadas como “otras” (43%) fueron lesiones cutáneas benignas (ej. verruga vulgar, queratosis actínica, queratosis benigna, quistes/ quistes benignos). El CCEc se manifestó normalmente al comienzo del tratamiento con un tiempo medio hasta la primera aparición de entre 7 y 8 semanas. Aproximadamente un 33% de los pacientes que sufrieron CCEc, tuvieron > 1 manifestación con un tiempo medio entre las manifestaciones de 6 semanas. Los casos de CCEc fueron normalmente tratados mediante una simple extirpación quirúrgica y los pacientes generalmente continuaron con el tratamiento sin modificar la dosis (ver secciones 4.2 y 4.4).

### *Nuevo melanoma primario*

En los ensayos clínicos se han notificados casos de nuevos melanomas primarios. Estos casos fueron controlados mediante extirpación, y los pacientes continuaron el tratamiento sin ajustes de dosis. La monitorización de las lesiones cutáneas debe realizarse tal y como se ha indica en la sección 4.4.

### *Reacciones de hipersensibilidad*<sup>(d)</sup>

Se han notificado reacciones graves de hipersensibilidad asociadas con vemurafenib incluyendo anafilaxis. Las reacciones graves de hipersensibilidad pueden incluir el síndrome de Stevens-Johnson, rash generalizado, eritema o hipotensión. En los pacientes que experimenten reacciones graves de hipersensibilidad, se debe interrumpir permanente el tratamiento con vemurafenib (ver sección 4.4).

### *Reacciones dermatológicas*<sup>(e)</sup>

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

### *Prolongación del intervalo QT*

El análisis de los datos centralizados del electrocardiograma de un sub-estudio QT, abierto, no controlado, fase II con 132 pacientes con una dosis de 960 mg dos veces al día de vemurafenib (NP22657) mostraron una prolongación en el intervalo QTc dependiente de la exposición. El efecto en el intervalo QTc medio permaneció estable entre 12-15 ms después del primer mes de tratamiento, observándose la mayor prolongación del intervalo QTc medio (15,1 ms; límite superior del IC del 95%: 17,7 ms) dentro de los 6 primeros meses (n=90 pacientes). Dos pacientes (1,5%) desarrollaron valores absolutos de QTc >500 ms (CTC Grado 3) desde la primera dosis del tratamiento y solamente un paciente (0,8%) mostró un cambio en el QTc con respecto al valor basal de >60 ms (ver sección 4.4).

## Poblaciones especiales

### *Población de edad avanzada*

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

### *Sexo*

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

## **4.9 Sobredosis**

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

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Agente antineoplásico, inhibidor de la proteína quinasa, código ATC: L01XE15

#### Mecanismo de acción y efectos farmacodinámicos

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

Resultados preclínicos generados en las valoraciones bioquímicas han demostrado que vemurafenib puede inhibir de forma potente las quinasas BRAF mediante la activación de la mutación del codón 600 (Tabla 3).

**Tabla 4 Actividad inhibidor quinasa del vemurafenib frente a las diferentes quinasas BRAF**

Quinasa	Frecuencia estimada en melanoma con mutación V-600 <sup>(1)</sup>	Concentración Inhibitoria 50 (nM)
BRAF <sup>V600E</sup>	97,2%	10
BRAF <sup>V600K</sup>	5,6%	7
BRAF <sup>V600R</sup>	1%	9
BRAF <sup>V600D</sup>	<0,1%	7
BRAF <sup>V600G</sup>	<0,1%	8
BRAF <sup>V600M</sup>	<0,1%	7
BRAF <sup>V600A</sup>	0	14
BRAF <sup>WT</sup>	NA	39

<sup>(1)</sup> Estimado a partir de 2099 melanomas con mutaciones confirmadas en el codón 600 de BRAF, en la base de datos pública COSMIC, release 54 (Julio 2011).

Este efecto inhibidor ha sido confirmado en las valoraciones de fosforilación de ERK y de anti-proliferación celular utilizando líneas celulares de melanoma que expresan mutaciones V-600 del BRAF. En valoraciones celulares anti-proliferación, las líneas celulares IC50 frente a las V600 mutadas (líneas celulares mutadas V600E, V600R, V600D y V600K) variaron desde 0,016 hasta

1,131  $\mu\text{M}$ , mientras que la concentración inhibitoria de las líneas celulares 50 frente a los tipos nativos de BRAF fueron 12,06 y 14,32  $\mu\text{M}$ , respectivamente.

#### Determinación del estado de la mutación BRAF

Antes de comenzar el tratamiento con vemurafenib, los pacientes deben haber confirmado, por un test validado, la mutación positiva V600 de BRAF en el tumor. En los ensayos clínicos fase II y fase III, los pacientes elegibles se identificaron utilizando un ensayo de detección de la reacción en cadena de la polimerasa a tiempo real (Test de Cobas® 4800 para la mutación BRAF V600). Este equipo de ensayo tiene el marcado CE y se utiliza para evaluar el status de la mutación BRAF del ADN aislado de una muestra de tejido tumoral fijada con formol e incluida en parafina (FFPE). Esta prueba se ha diseñado para detectar con alta sensibilidad la mutación predominante de BRAF V600E (por debajo del 5% de secuencias de V600E en un fondo de secuencias de tipo salvaje a partir del ADN-FFPE derivado). Estudios no clínicos y clínicos con análisis retrospectivos de secuencias han demostrado que el ensayo también detecta las mutaciones menos comunes de BRAF V600D y V600K, con menor sensibilidad. De las muestras disponibles de los estudios clínicos y no clínicos que habían sido identificadas con la mutación positiva en el Test de cobas y que adicionalmente fueron analizadas por secuenciación no se identificaron muestras de tipo nativo, tanto en la secuenciación por Sanger como por la secuencia 454

#### Seguridad y eficacia clínica

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

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

Un ensayo abierto, aleatorizado, multicéntrico, internacional, fase III apoya el uso de vemurafenib en pacientes con melanoma metastático o no resecable con mutación BRAF V600E positiva no tratados previamente. Los pacientes se aleatorizaron para recibir tratamiento con vemurafenib (960 mg dos veces al día) o dacarbazina (1000  $\text{mg}/\text{m}^2$  en el día 1 de cada 3 semanas).

Se aleatorizaron un total de 675 pacientes para recibir vemurafenib (n=337) o dacarbazina (n=338). La mayoría de los pacientes aleatorizados para recibir vemurafenib, fueron hombres (56%) y de raza caucásica (99%), la edad media fue de 54 años (un 24% fueron  $\geq 65$  años), todos los pacientes tenían un estado dentro de la escala de actividad del grupo oncológico cooperativo (ECOG) de 0 ó 1, y la mayoría de los pacientes (65%) tenían un estadio M1c de la enfermedad. Las variables principales finales de eficacia fueron la supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de progresión (SLP).

En un análisis interno pre-especificado con fecha de corte de 30 de diciembre de 2010, se observó una mejoría significativa en las variables principales del ensayo de SG ( $p < 0,0001$ ) y SLP ( $p < 0,0001$ ) (test de log-rank no estratificado). La recomendación del Comité de Monitorización de Datos de Seguridad (Upon Data Safety Monitoring Board (DSMB)) fue que estos resultados fueran liberados en enero de 2011 y que se modificará el estudio para permitir que los pacientes con dacarbazina se cruzarán al otro grupo y pudieran recibir vemurafenib. Los análisis de supervivencia post-hoc a partir de entonces se llevaron a cabo tal y como se describe en la tabla 5.

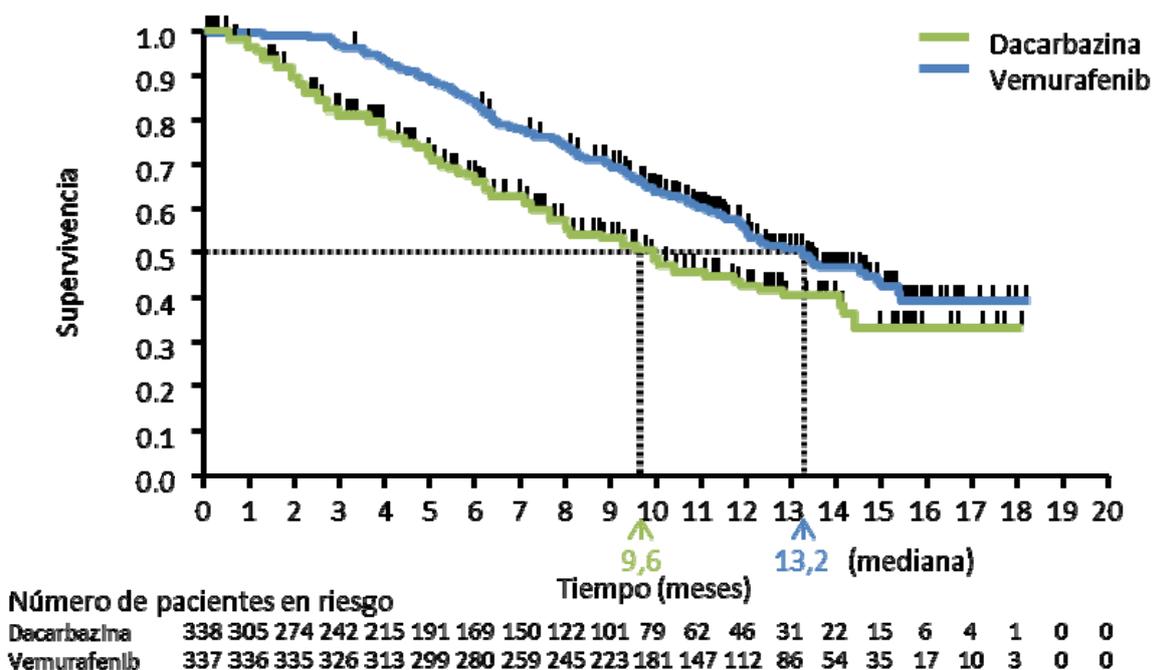
**Tabla 5: Supervivencia Global en pacientes no tratados previamente con melanoma con mutación BRAF V600 positiva según se define en el estudio a la fecha de corte de datos (N=338 dacarbazina, N=337 vemurafenib)**

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

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

Resultados no-censurados en la fecha del cruce de pacientes: 31 de marzo: RR (IC del 95%) = 0,47 (0,35; 0,62); 3 de octubre: RR (IC del 95%) = 0,67 (0,54; 0,84)

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



La tabla 6 muestra el efecto del tratamiento para todas las variables de estratificación pre-especificadas las cuales se establecieron como factores pronóstico.

**Tabla 6: Supervivencia global en pacientes no tratados previamente con melanoma con mutación positiva BRAF V600 estratificados por LDH, estadio del tumor y estatus ECOG (fecha de corte de datos 3 de octubre de 2011, resultados censurados en el momento del cruce de pacientes)**

Variable de estratificación	Nº	Hazard Ratio	Intervalo de Confianza del 95%
LDH normal	391	0,65	0,46; 0,91
LDH >ULN	284	0,50	0,37; 0,67
Estadio IIIc/M1A/M1B	234	0,87	0,56; 1,34
Estadio MIC	441	0,52	0,40; 0,67
ECOG PS=0	459	0,64	0,47; 0,86
ECOG PS=1	216	0,52	0,37; 0,73

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

La Tabla 7 muestra la tasa de respuesta global y supervivencia libre de progresión en pacientes no tratados previamente con melanoma con mutación positiva BRAF V600.

**Tabla 7: Tasa de respuesta global y supervivencia libre de progresión en pacientes no tratados previamente con melanoma con mutación positiva BRAF V600 (fecha de corte de datos 30 de diciembre de 2011)**

	vemurafenib (N=336)	dacarbazina (N=336)	Valor de p <sup>(h)</sup>
Supervivencia libre de progresión Hazard ratio (IC del 95%)	0,26 (0,20; 0,33)		<0,0001
Mediana de SLP (meses) (IC del 95%)	5,32 (4,86; 6,57)	1,61 (1,58; 1,74)	-
Tasa de Respuesta Global	48,4% (IC del 95%: 41,6%; 55,2%)	5,5% (IC del 95%: 2,8%; 9,3%)	<0,0001

<sup>(h)</sup> Prueba de log-rank no estratificada para SLP y prueba de chi-cuadrado para la Tasa de Respuesta Global.

Un total de 549 pacientes fueron evaluables para SLP y 439 pacientes fueron evaluables para la tasa de respuesta global.

Un total de 19 pacientes de los 220 cuyos tumores fueron analizados por secuenciación retrospectiva, mostraron tener melanoma con mutación positiva BRAF V600K en el ensayo NO25026. Aunque limitado a este bajo número de pacientes, los análisis de eficacia de estos pacientes con tumores V600K-positivo sugirieron el beneficio del tratamiento de vemurafenib en términos de SG, SLP y mejor respuesta global confirmada. No se dispone de datos en pacientes con melanoma que alberguen mutaciones de V600 diferentes a V600E y V600K.

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

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

Con una mediana de seguimiento de 12,9 meses (variando desde 0,6 hasta 20,1), la variable principal de mejor tasa de respuesta global confirmada (RC+RP) tal y como fue evaluada por un comité de revisión independiente (IRC) fue del 53% (IC del 95%: 44%, 62%). La mediana de la supervivencia global fue de 15,9 meses (IC del 95%: 11,6; 18,3). La tasa de respuesta global a los 6 meses fue del 77% (IC del 95%: 70%, 85%) y a los 12 meses fue 58% (IC del 95%: 49%, 67%).

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

La Agencia Europea de Medicamentos ha dispensado de la obligación de presentar los resultados de estudios con vemurafenib en todos los grupos de la población pediátrica con melanoma (ver sección 4.2 para información acerca del uso pediátrico)

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

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

### Absorción

Se desconoce la biodisponibilidad absoluta de los comprimidos de vemurafenib 240 mg. Vemurafenib a dosis de 960 mg dos veces al día se absorbe con una mediana de  $T_{\max}$  de aproximadamente 4 horas. Vemurafenib exhibe una alta variabilidad inter-paciente. En el ensayo fase II, la  $AUC_{0-8h}$  y la  $C_{\max}$  en el día 1 fueron  $22,1 \pm 12,7 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$  y  $4,1 \pm 2,3 \mu\text{g}/\text{mL}$ . Tras la administración múltiple de vemurafenib de dos dosis diarias se produjo acumulación. En el análisis no compartimental, tras dosis con 960 mg de vemurafenib dos veces al día, la relación Día 15 / Día 1 fue de 15 a 17 veces la AUC, y de 13 a 14 veces la  $C_{\max}$ , obteniendo una  $AUC_{0-8h}$  y una  $C_{\max}$  de  $380,2 \pm 143,6 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$  y  $56,7 \pm 21,8 \mu\text{g}/\text{mL}$ , respectivamente, bajo condiciones de estado estacionario.

Actualmente, se desconoce el efecto de la comida en la absorción de vemurafenib. La variabilidad en la exposición de vemurafenib puede ocurrir debido a las diferencias en el contenido del fluido gastrointestinal, volumen, pH, motilidad y tiempo de transición y composición de la bilis.

En el estado estacionario, la exposición media de vemurafenib en plasma es estable durante el intervalo de 24 horas, según indicó el resultado de la relación promedio de 1,13 entre las concentraciones antes y 2-4 horas después de la dosis de la mañana.

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

### Distribución

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

### Biotransformación

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

### Eliminación

El aclaramiento aparente de vemurafenib en pacientes con melanoma metastático se estimó en  $29,3 \text{ L}/\text{día}$  (con un 31,9% de variabilidad entre pacientes). La semivida de eliminación poblacional

estimada mediante un análisis farmacocinético poblacional para vemurafenib es de 51,6 horas (el rango del percentil 5° y 95° de las semividas estimadas individual es 29,8 – 119,5 horas).

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

### Poblaciones especiales

#### *Población de edad avanzada*

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

#### *Sexo*

El análisis farmacocinético poblacional indicó que el aclaramiento aparente (CL/F) era un 17% mayor y que el volumen de distribución aparente (V/F) era un 48% mayor en hombres que en mujeres. Sin embargo, las diferencias en la exposición no son lo suficientemente grandes como para justificar un ajuste de dosis en función del tamaño corporal o sexo.

#### *Insuficiencia renal*

En el análisis farmacocinético poblacional utilizando los datos de los ensayos clínicos en pacientes con melanoma metastásico, la insuficiencia renal leve y moderada no influyó en el aclaramiento aparente de vemurafenib (aclaramiento de creatinina >40 ml /min). No hay datos en pacientes con insuficiencia renal grave (ver secciones 4.2 y 4.4).

#### *Insuficiencia hepática*

En base a los datos preclínicos y a un estudio de balance de masa en humanos, la mayor parte de vemurafenib se elimina por vía hepática. En el análisis farmacocinético poblacional utilizando los datos de los ensayos clínicos en pacientes con melanoma metastásico, los aumentos en AST y ALT en hasta tres veces el límite superior del rango normal no influyeron en el aclaramiento aparente de vemurafenib. Los datos son insuficientes para determinar el efecto de la insuficiencia hepática a nivel metabólico y excretor sobre la farmacocinética de vemurafenib (ver secciones 4.2 y 4.4).

#### *Población pediátrica*

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

### **5.3 Datos preclínicos sobre la seguridad**

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

Los estudios de toxicidad a dosis repetidas, identificaron el hígado y la médula ósea como órganos diana en el perro. En el ensayo llevado a cabo en perros durante 13 semanas, se observaron efectos tóxicos reversibles en el hígado (necrosis hepatocelular y degeneración hepática) con exposiciones por debajo a las previstas en la práctica clínica (en base a comparaciones de AUC). En un ensayo en perros de 39 semanas BID, que finalizó prematuramente, se detectó necrosis de la médula ósea focal en un perro, con exposiciones similares a las previstas en la práctica clínica (en base a comparaciones de la AUC). En un estudio citotóxico *in vitro* en médula ósea, se observó una ligera citotoxicidad en algunas de las poblaciones celulares linfo-hematopoyéticas de ratas, perros y humanos, a concentraciones clínicamente relevantes.

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

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

No se detectaron signos de genotoxicidad en los ensayos *in vitro* (mutación bacteriana [test de AMES], aberraciones cromosómicas en linfocitos humanos) ni en los test *in vivo* en micronúcleos de la médula ósea de ratas realizado con vemurafenib.

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

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

#### Núcleo

Croscarmelosa sódica  
Sílice coloidal anhidra  
Estearato de magnesio  
Hidroxipropilcelulosa

#### Recubrimiento

Poli(alcohol vinílico)  
Dióxido de titanio (E171)  
Macrogol 3350  
Talco  
Óxido de hierro rojo (E172)

### **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3 Periodo de validez**

2 años

### **6.4 Condiciones especiales de conservación**

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Blister de aluminio – aluminio troquelados en dosis unitarias  
Contenido: 56x1 comprimidos recubiertos con película (7 blister de 8x1 comprimidos)

### **6.6 Precauciones especiales de eliminación**

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

**7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Reino Unido

**8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

**9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

{DD/MM/YYYY}

**10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

{MM/YYYY}

La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos : <http://www.ema.europa.eu/>

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

## A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

Roche Pharma AG  
Emil-Barell-Strasse 1  
D-79639 Grenzach-Wyhlen  
Alemania

## B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (Ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

## C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

### Sistema de Farmacovigilancia

El Titular de Autorización de Comercialización (TAC) debe asegurar que el Sistema de Farmacovigilancia, presentando el Módulo 1.8.1. de la Autorización de Comercialización, esté instaurado y en funcionamiento antes de que el medicamento se comercialice y durante el tiempo que permanezca en el mercado.

### Plan de Gestión de Riesgos (PGR)

El TAC se compromete a realizar los estudios y las actividades adicionales de farmacovigilancia detalladas en el Plan de Farmacovigilancia, de acuerdo con la versión 0.1 del Plan de Gestión de Riesgos (PGR) incluido en el Módulo 1.8.2. de la Autorización de Comercialización y cualquier actualización posterior del PGR acordada por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP).

De acuerdo con la Directriz del CHMP sobre Sistemas de Gestión de Riesgos para medicamentos de uso humano, el PGR actualizado se debe presentar junto con el siguiente Informe Periódico de Seguridad (IPS).

Además, se debe presentar un PGR actualizado:

- Cuando se reciba nueva información que podría afectar a las especificaciones de seguridad vigentes, al Plan de Farmacovigilancia o a las actividades de minimización de riesgos.
  - Dentro de los 60 días posteriores a la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos)
  - A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- **CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

No procede.

- **OBLIGACIÓN DE REALIZAR MEDIDAS POST-AUTORIZACIÓN**

El TAC deberá llevar a cabo, dentro del periodo especificado, las siguientes medidas:

<b>Descripción</b>	<b>Fecha de vencimiento</b>
1. Análisis de supervivencia actualizado del ensayo pivotal NO25026	31 de mayo de 2012

**ANEXO III**

**ETIQUETADO Y PROSPECTO**

## **A. ETIQUETADO**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**CARTONAJE**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Zelboraf 240 mg comprimidos recubiertos con película  
Vemurafenib

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido recubierto con película contiene 240 mg de vemurafenib  
(en forma de co-precipitado de vemurafenib y succinato acetato de hipromelosa).

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

56 x 1 comprimidos recubiertos con película

**5. FORMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN**

Vía oral  
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Reino Unido

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/0/00/000/000

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

zelboraf

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS**

**BLISTER TROQUELADO UNIDOSIS**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Zelboraf 240 mg comprimidos  
Vemurafenib

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Roche Registration Ltd.

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**5. OTROS**

## **B. PROSPECTO**

## Prospecto: información para el paciente

### Zelboraf 240 mg comprimidos recubiertos con película vemurafenib

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque presenten los mismos síntomas de enfermedad que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

#### Contenido del prospecto:

1. Qué es Zelboraf y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Zelboraf
3. Cómo tomar Zelboraf
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Zelboraf
6. Contenido del envase e información adicional

#### 1. Qué es Zelboraf y para qué se utiliza

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

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

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

#### 2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Zelboraf

##### No tome Zelboraf:

- Si es alérgico a vemurafenib o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6). Los síntomas de las reacciones alérgicas pueden incluir hinchamiento de la cara, los labios o la lengua, dificultad al respirar, erupciones, o sensación de mareo.

##### Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de tomar Zelboraf.

##### Reacciones alérgicas

- **Mientras esté tomando Zelboraf puede tener reacciones alérgicas, que pueden llegar a ser graves.** Interrumpa el tratamiento con Zelboraf y solicite **inmediatamente** ayuda médica, si tiene alguno de los síntomas de una reacción alérgica como son hinchamiento de la cara, los labios o la lengua, dificultad al respirar, erupciones, o sensación de mareo.

##### Reacciones graves de la piel

- **Mientras esté tomando Zelboraf puede tener reacciones graves de la piel.** Interrumpa el tratamiento con Zelboraf y consulte inmediatamente con su médico si tiene una erupción de la

piel con cualquiera de los siguientes síntomas: ampollas en la piel, ampollas o llagas en la boca, descamación de la piel, fiebre, enrojecimiento o hinchazón de la cara, las manos o plantas de los pies.

#### Trastornos del corazón

- **Informe a su médico si tiene un problema cardíaco, como es una alteración en la actividad eléctrica de su corazón llamada “prolongación del intervalo QT”.**

Su médico le realizará pruebas para comprobar si su corazón funciona correctamente antes y durante su tratamiento con Zelboraf. En caso necesario, su médico puede decidir interrumpir temporalmente o de forma permanente su tratamiento con Zelboraf.

#### Problemas en los ojos

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

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

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

#### Problemas en el riñón o hígado

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

#### Protección solar

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

#### **Niños y adolescentes**

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

## Uso de Zelboraf con otros medicamentos

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

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

- Medicamentos conocidos por afectar el modo de los latidos de su corazón:
  - medicamentos para los problemas del ritmo cardíaco (ej. quinidina, amiodarona)
  - medicamentos para la depresión (ej. amitriptilina, imipramina)
  - medicamentos para las infecciones bacterianas (ej. azitromicina, claritromicina)
  - medicamentos para las náuseas y vómitos (ej. ondansetron, domperidona).
- Medicamentos que se eliminan principalmente por unas proteínas metabólicas llamadas CYP1A2 (ej. cafeína, olanzapina, teofilina) o llamadas CYP3A4 (ej. algunos anticonceptivos orales).
- Medicamentos que interfieren con una proteína llamada P-gp (ej. verapamilo, claritromicina, ciclosporina, ritonavir, quinidina, dronedarona, amiodarona, itraconazol, ranolazina, amitriptilina, cisplatino).
- Medicamentos que estimulan a las proteínas metabólicas llamadas CYP3A4 o al proceso de metabolización llamado glucuronización (ej. rifampicina, rifabutina, carbamazepina, fenitoina o la hierba de San Juan).
- Un medicamento que se usa para prevenir la formación de coágulos sanguíneos llamado warfarina.

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

## Embarazo y lactancia

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

## Conducción y uso de máquinas

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

## 3. Cómo tomar Zelboraf

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

### Cuántos comprimidos debe tomar

- La dosis recomendada es de 4 comprimidos dos veces al día (un total de 8 comprimidos).
- Tome 4 comprimidos por la mañana. Luego tome 4 comprimidos por la noche, aproximadamente 12 horas más tarde.
- Si nota cualquier efecto adverso, su médico podría disminuirle la dosis para continuar con su tratamiento. Tome siempre Zelboraf como le haya indicado su médico.
- En caso de vómitos, continúe tomando Zelboraf como lo hace normalmente y no tome una dosis adicional.

### **Tome sus comprimidos**

- Tome siempre Zelboraf de la misma manera, es decir, con o sin una comida.
- Trague los comprimidos enteros con un vaso de agua.

### **Si toma más Zelboraf del que debe**

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

### **Si olvidó tomar Zelboraf**

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

### **Si interrumpe el tratamiento con Zelboraf**

Es importante tomar Zelboraf durante el tiempo de tratamiento prescrito por su médico. Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

## **4. Posibles efectos adversos**

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

### **Reacciones alérgicas graves**

Si sufre:

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

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

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

A continuación se enumeran los efectos adversos por orden de frecuencia:

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

- Erupción o rash, picor, piel seca o escamosa
- Trastornos en la piel incluyendo verrugas
- Un tipo de cáncer de piel (carcinoma de células escamosas)
- Quemaduras solares
- Mayor sensibilidad a la luz solar
- Pérdida de apetito
- Dolor de cabeza
- Cambios en la percepción de los sabores
- Diarrea
- Estreñimiento
- Sensación de mareo (náuseas), vómitos
- Pérdida de pelo
- Dolor en los músculos o las articulaciones, dolor musculoesquelético
- Dolor en las extremidades
- Dolor de espalda

- Sensación de cansancio (fatiga)
- Fiebre
- Hinchazón, habitualmente en las piernas (edema periférico)
- Cambios en los resultados de las pruebas del hígado (aumento de la GGT).
- Tos

Frecuentes: puede afectar hasta 1 de cada 10 pacientes:

- Un tipo de cáncer de piel (carcinoma de células basales)
- Erupción en la piel
- Síndrome palmoplantar (es decir, enrojecimiento, descamación de la piel o ampollas en manos y pies).
- Inflamación del ojo (uveítis)
- Parálisis facial de Bell (una forma de parálisis facial que con frecuencia es reversible)
- Sensación de hormigueo o quemazón de manos o pies
- Inflamación de las articulaciones
- Inflamación en la raíz del pelo
- Pérdida de peso
- Cambios en los resultados de las pruebas del hígado (aumento de la ALT, fosfatasa alcalina y bilirubina).

Poco frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes:

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

**Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.**

## **5. Conservación de Zelboraf**

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

No utilice Zelboraf después de la fecha de caducidad que aparece en el envase y en el blister después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

No tire los medicamentos por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico dónde tirar los medicamentos que ya no utiliza. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

## **6. Contenido del envase e información adicional**

### **Composición de Zelboraf**

- El principio activo es vemurafenib. Cada comprimido recubierto con película contiene 240 miligramos (mg) de vemurafenib (en forma de co-precipitado de vemurafenib y succinato acetato de hipromelosa).
- Los demás componentes son:
  - Sílice coloidal anhidra, croscarmelosa sodica, hidroxipropil celulosa y estearato de magnesio
  - Recubrimiento: óxido de hierro rojo, Macrogol 3350, alcohol de polivinilo, talco y dióxido de titanio.

**Aspecto del producto y contenido del envase**

Zelboraf 240 mg comprimidos recubiertos con película son de color blanco rosado a ligeramente anaranjado. Son ovalados con la inscripción grabada “VEM” en una de las caras. Se presenta en envases blíster de aluminio troquelado unidos de 56 x 1 comprimidos.

**Titular de la autorización de comercialización**

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Reino Unido

**Responsable de la fabricación**

Roche Pharma AG  
Emil-Barell-Strasse 1  
D-79639  
Grenzach-Wyhlen  
Alemania

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

**België/Belgique/Belgien**

N.V. Roche S.A.  
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

**Luxembourg/Luxemburg**

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

**България**

Рош България ЕООД  
Тел: +359 2 818 44 44

**Magyarország**

Roche (Magyarország) Kft.  
Tel: +36 - 23 446 800

**Česká republika**

Roche s. r. o.  
Tel: +420 - 2 20382111

**Malta**

(See United Kingdom)

**Danmark**

Roche a/s  
Tlf: +45 - 36 39 99 99

**Nederland**

Roche Nederland B.V.  
Tel: +31 (0) 348 438050

**Deutschland**

Roche Pharma AG  
Tel: +49 (0) 7624 140

**Norge**

Roche Norge AS  
Tlf: +47 - 22 78 90 00

**Eesti**

Roche Eesti OÜ  
Tel: + 372 - 6 177 380

**Österreich**

Roche Austria GmbH  
Tel: +43 (0) 1 27739

**Ελλάδα**

Roche (Hellas) A.E.  
Τηλ: +30 210 61 66 100

**Polska**

Roche Polska Sp.z o.o.  
Tel: +48 - 22 345 18 88

**España**

Roche Farma S.A.  
Tel: +34 - 91 324 81 00

**Portugal**

Roche Farmacêutica Química, Lda  
Tel: +351 - 21 425 70 00

**France**

Roche

Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

**Ireland**

Roche Products (Ireland) Ltd.

Tel: +353 (0) 1 469 0700

**Ísland**

Roche a/s

c/o Icepharma hf

Sími: +354 540 8000

**Italia**

Roche S.p.A.

Tel: +39 - 039 2471

**Κύπρος**

Γ.Α.Σταμάτης &amp; Σια Λτδ.

Τηλ: +357 - 22 76 62 76

**Latvija**

Roche Latvija SIA

Tel: +371 - 6 7039831

**Lietuva**

UAB "Roche Lietuva"

Tel: +370 5 2546799

**România**

Roche România S.R.L.

Tel: +40 21 206 47 01

**Slovenija**

Roche farmacevtska družba d.o.o.

Tel: +386 - 1 360 26 00

**Slovenská republika**

Roche Slovensko, s.r.o.

Tel: +421 - 2 52638201

**Suomi/Finland**

Roche Oy

Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

**Sverige**

Roche AB

Tel: +46 (0) 8 726 1200

**United Kingdom**

Roche Products Ltd.

Tel: +44 (0) 1707 366000

**Fecha de la última revisión de este prospecto: MM/AAAA**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento : <http://www.ema.europa.eu/>