

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Zelboraf 240 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 240 mg di vemurafenib (in forma di co-precipitato di vemurafenib e ipromellosa acetato succinato).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa).

Comprese rivestite con film di colore da bianco rosato a bianco arancione, ovali, biconvesse rivestite con film di circa 19 mm, con la dicitura "VEM" impressa su un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Vemurafenib è indicato in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con melanoma inoperabile o metastatico positivo alla mutazione del BRAF V600 (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con vemurafenib deve essere iniziato e supervisionato da un medico qualificato esperto nell'uso di medicinali antitumorali.

Prima di iniziare la terapia con vemurafenib, si deve accertare la presenza della mutazione BRAF V600 nel tessuto tumorale dei pazienti mediante un test validato (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Posologia

La dose raccomandata di vemurafenib è di 960 mg (4 compresse da 240 mg) due volte al giorno (equivalente a un dosaggio giornaliero complessivo di 1.920 mg). Vemurafenib può essere assunto durante o lontano dai pasti, tuttavia deve essere evitata una costante assunzione di entrambe le dosi giornaliere a stomaco vuoto (vedere paragrafo 5.2).

Durata del trattamento

Il trattamento con vemurafenib deve protrarsi fino alla progressione della patologia o allo sviluppo di un livello inaccettabile di tossicità (vedere la tabella 1 e 2 sottostanti).

Dimenticanza di dosi

Qualora venga dimenticata una dose, è possibile assumerla fino a 4 ore prima della dose successiva, al fine di mantenere il regime di due volte al giorno. Non si devono assumere due dosi contemporaneamente.

Vomito

In caso di vomito, dopo la somministrazione di vemurafenib, il paziente non deve assumere una dose supplementare del medicinale e il trattamento deve essere continuato come al solito.

Correzioni della posologia

È possibile che la gestione di reazioni avverse da farmaco o il prolungamento dell'intervallo QTc richiedano una riduzione della dose, l'interruzione temporanea e/o la cessazione del trattamento (vedere tabella 1 e 2). Non sono raccomandate correzioni della posologia che comportino una dose inferiore a 480 mg due volte al giorno.

Qualora il paziente sviluppi un carcinoma cutaneo a cellule squamose (cuSCC), si raccomanda di continuare il trattamento senza modificare la dose di vemurafenib (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

Tabella 1: Schema di modifica della dose in base al grado di qualsiasi evento avverso

Grado (CTC-AE) ^(a)	Modifica della dose raccomandata
Grado 1 o Grado 2 (tollerabile)	Mantenere vemurafenib a una dose di 960 mg due volte al giorno.
Grado 2 (intollerabile) o Grado 3	
1 ^a manifestazione di qualsiasi evento avverso di grado 2 o 3	Interrompere il trattamento fino al grado 0-1. Riprendere alla dose di 720 mg due volte al giorno (o 480 mg due volte al giorno se la dose è già stata diminuita).
2 ^a manifestazione di qualsiasi evento avverso di grado 2 o 3 o persistenza dopo l'interruzione del trattamento	Interrompere il trattamento fino al grado 0-1. Riprendere alla dose di 480 mg due volte al giorno (o interrompere definitivamente se la dose è già stata diminuita a 480 mg due volte al giorno).
3 ^a manifestazione di qualsiasi evento avverso di grado 2 o 3 o persistenza dopo la 2 ^a riduzione della dose	Sospendere definitivamente.
Grado 4	
1 ^a manifestazione di qualsiasi evento avverso di grado 4	Sospendere definitivamente o interrompere il trattamento con vemurafenib fino al grado 0-1. Riprendere alla dose di 480 mg due volte al giorno (o interrompere definitivamente se la dose è già stata diminuita a 480 mg due volte al giorno).
2 ^a manifestazione di qualsiasi evento avverso di grado 4 o persistenza di qualsiasi evento avverso di grado 4 dopo la 1 ^a riduzione della dose	Sospendere definitivamente.

^(a) L'intensità degli eventi avversi clinici è valutata secondo i Comuni Criteri di Terminologia per gli Eventi Avversi v4.0 (CTC-AE).

Un prolungamento dell'intervallo QT dipendente dall'esposizione è stato osservato in uno studio non controllato, in aperto di fase II in pazienti che avevano già ricevuto trattamenti per il melanoma metastatico. È possibile che la gestione del prolungamento dell'intervallo QTc richieda misure di monitoraggio specifiche (vedere paragrafo 4.4).

Tabella 2: Schema di modifica della dose in base al prolungamento dell'intervallo QT

Valore QTc	Modifica della dose raccomandata
QTc > 500 ms al basale	Trattamento non raccomandato.
L'aumento del QTc soddisfa sia valori > 500 ms che variazione > 60 ms rispetto ai valori pre-trattamento	Sospendere definitivamente.
1 ^a manifestazione del QTc > 500 ms durante il trattamento e variazione rispetto al valore pre-trattamento che rimane < 60 ms	Interrompere temporaneamente il trattamento fino a quando il QTc scende al di sotto di 500 ms. Vedere le misure di monitoraggio nel paragrafo 4.4. Riprendere alla dose di 720 mg due volte al giorno (o 480 mg due volte al giorno se la dose è già stata diminuita).
2 ^a manifestazione del QTc > 500 ms durante il trattamento e variazione rispetto al valore pre-trattamento che rimane < 60 ms	Interrompere temporaneamente il trattamento fino a quando il QTc scende al di sotto di 500 ms. Vedere le misure di monitoraggio nel paragrafo 4.4. Riprendere alla dose di 480 mg due volte al giorno (o interrompere definitivamente se la dose è già stata diminuita a 480 mg due volte al giorno).
3 ^a manifestazione del QTc > 500 ms durante il trattamento e variazione rispetto al valore pre-trattamento che rimane < 60 ms	Sospendere definitivamente.

Popolazioni particolari

Anziani

Non è richiesta alcuna correzione speciale della dose in pazienti di età > 65 anni.

Compromissione della funzionalità renale

Sono disponibili dati limitati nei pazienti con compromissione della funzionalità renale. Non è possibile escludere il rischio di un'aumentata esposizione nei pazienti con grave compromissione della funzionalità renale. I pazienti con grave compromissione della funzionalità renale devono essere monitorati attentamente (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Compromissione della funzionalità epatica

Sono disponibili dati limitati nei pazienti con compromissione della funzionalità epatica. Dal momento che vemurafenib viene eliminato a livello epatico, è possibile che i pazienti con compromissione da moderata a grave della funzionalità epatica possano avere un'aumentata esposizione e pertanto devono essere monitorati attentamente (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di vemurafenib nei bambini e negli adolescenti (< 18 anni) non è ancora stata stabilita. Non ci sono dati disponibili.

Pazienti non caucasici

La sicurezza e l'efficacia di vemurafenib non sono state stabilite in pazienti non caucasici. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Le compresse di vemurafenib devono essere inghiottite intere con acqua. Le compresse di vemurafenib non devono essere masticate o schiacciate.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Prima di iniziare la terapia con vemurafenib, si deve accertare la presenza della mutazione BRAF V600 nel tessuto tumorale dei pazienti mediante un test validato. L'efficacia e la sicurezza di vemurafenib in pazienti con tumori che esprimono mutazioni rare del BRAF diverse da V600E e V600K non sono state dimostrate in modo convincente (vedere paragrafo 5.1). Vemurafenib non deve essere usato in pazienti con melanomi maligni con mutazione BRAF *wild-type*.

Reazione di ipersensibilità

Sono state segnalate reazioni di ipersensibilità serie associate a vemurafenib, compresa l'anafilassi (vedere paragrafi 4.3 e 4.8). Tra le reazioni di ipersensibilità gravi ci possono essere sindrome di Stevens-Johnson, rash generalizzato, eritema o ipotensione. In pazienti che manifestano reazioni di ipersensibilità gravi, occorre sospendere definitivamente il trattamento con vemurafenib.

Reazioni dermatologiche

Nei pazienti trattati con vemurafenib sono state riferite reazioni dermatologiche gravi, tra cui rari casi di sindrome di Stevens-Johnson e necrosi epidermica tossica nello studio clinico registrativo. Reazioni al farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS) sono stati riportati in associazione a vemurafenib successivamente alla commercializzazione (vedere paragrafo 4.8). Nei pazienti che manifestano una reazione dermatologica grave, occorre sospendere definitivamente il trattamento con vemurafenib.

Prolungamento dell'intervallo QT

Un prolungamento dell'intervallo QT dipendente dall'esposizione è stato osservato in uno studio non controllato, in aperto di fase II in pazienti che avevano già ricevuto trattamenti per il melanoma metastatico (vedere paragrafo 4.8). Il prolungamento dell'intervallo QT può tradursi in un aumento del rischio di aritmie ventricolari, compresa la torsione di punta. Il trattamento con vemurafenib non è raccomandato in pazienti con anomalie degli elettroliti (compreso il magnesio) non correggibili, sindrome del QT lungo, oppure che stanno assumendo medicinali che notoriamente allungano l'intervallo QT.

Si deve monitorare l'elettrocardiogramma (ECG) e gli elettroliti (compreso il magnesio) in tutti i pazienti prima del trattamento con vemurafenib, dopo un mese di trattamento e dopo la correzione della dose.

In particolare si raccomanda un ulteriore monitoraggio di pazienti con compromissione della funzionalità epatica da moderata a grave con cadenza mensile durante i primi 3 mesi di trattamento, successivamente ogni 3 mesi o con frequenza maggiore se dettato da necessità cliniche. Non si raccomanda di iniziare un trattamento con vemurafenib in pazienti con QTc > 500 millisecondi (ms). Se durante il trattamento il QTc supera 500 ms, si deve interrompere temporaneamente il trattamento con vemurafenib, correggere le anomalie degli elettroliti (compreso il magnesio) e controllare i fattori di rischio cardiaci per il prolungamento dell'intervallo QT (ad esempio insufficienza cardiaca congestizia, bradiaritmie). Il trattamento deve essere ripreso una volta che il QTc sarà sceso al di sotto di 500 ms e a una dose inferiore, come descritto nella Tabella 2. Si raccomanda di sospendere definitivamente la somministrazione di vemurafenib nel caso in cui l'aumento del tratto QTc risulti sia > 500 ms che > 60 ms rispetto ai valori pre-trattamento.

Reazioni oftalmologiche

Sono state riferite reazioni gravi oftalmologiche, comprese uveite, irite e occlusione della vena retinica. Monitorare periodicamente i pazienti per individuare eventuali reazioni oftalmologiche.

Carcinoma cutaneo a cellule squamose (cuSCC)

Sono stati segnalati casi di cuSCC (compresi quelli classificati come cheratoacantoma o cheratoacantoma sottotipo misto) in pazienti trattati con vemurafenib (vedere paragrafo 4.8).

Si raccomanda di effettuare una valutazione dermatologica su tutti i pazienti prima di iniziare la terapia e di monitorarli secondo routine durante il trattamento. Ogni eventuale lesione cutanea sospetta deve essere asportata, sottoposta a valutazione dermatopatologica e trattata secondo gli standard di assistenza in vigore a livello locale. Il medico che ha effettuato la prescrizione deve esaminare il paziente per cuSCC con cadenza mensile durante il trattamento e fino ai sei mesi successivi alla sospensione della terapia. Nei pazienti che sviluppano cuSCC si raccomanda di continuare il trattamento senza correzione della dose. Il monitoraggio deve continuare per i 6 mesi successivi all'interruzione di vemurafenib o fino all'inizio di un'altra terapia antineoplastica. I pazienti devono essere istruiti a informare il medico nel caso in cui dovessero verificarsi alterazioni cutanee.

Carcinoma non cutaneo a cellule squamose (non-cuSCC)

Casi di non-cuSCC sono stati segnalati in studi clinici dove i pazienti sono stati trattati con vemurafenib. I pazienti devono essere sottoposti all'esame della testa e del collo, consistente in almeno un'ispezione visiva della mucosa orale e nella palpazione dei linfonodi prima di cominciare il trattamento e ogni 3 mesi durante il trattamento.

Inoltre, i pazienti devono essere sottoposti a scansione mediante Tomografia Computerizzata (TC) del torace prima del trattamento e ogni 6 mesi durante il trattamento.

Si raccomandano esami anali e pelvici (per le donne) prima e alla fine del trattamento o quando considerato clinicamente indicato.

Successivamente alla sospensione di vemurafenib, il monitoraggio di non-cuSCC deve continuare per un massimo di 6 mesi o fino all'inizio di un'altra terapia antineoplastica. I rilevamenti anomali devono essere gestiti secondo la pratica clinica.

Nuovo melanoma primario

Negli studi clinici, sono stati segnalati melanomi primari nuovi. I casi sono stati gestiti mediante asportazione locale e i pazienti hanno proseguito il trattamento senza correzione della dose. Il monitoraggio delle lesioni cutanee deve essere effettuato come descritto in precedenza per il carcinoma cutaneo a cellule squamose.

Altri tumori

Sulla base del meccanismo d'azione, vemurafenib potrebbe causare progressione di tumori associati alle mutazioni di RAS (vedere paragrafo 4.8). Occorre considerare attentamente i benefici e i rischi prima della somministrazione di vemurafenib a pazienti con un pregresso o concomitante tumore associato alla mutazione di RAS.

Danni epatici

Con vemurafenib possono manifestarsi anomalie dei valori epatici di laboratorio (vedere paragrafo 4.8). Si devono monitorare gli enzimi epatici (transaminasi e fosfatasi alcalina) e la bilirubina prima di cominciare il trattamento e con cadenza mensile durante il trattamento, oppure in accordo alle necessità cliniche. Le anomalie di laboratorio devono essere gestite mediante riduzione della dose, interruzione del trattamento o con la sospensione definitiva del trattamento (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Compromissione della funzionalità epatica

Non è necessaria alcuna correzione della dose iniziale nei pazienti con compromissione della funzionalità epatica. I pazienti con compromissione lieve della funzionalità epatica dovuta a metastasi epatiche senza iperbilirubinemia possono essere monitorati secondo le raccomandazioni generali. Sono disponibili solo dati molto limitati in pazienti con compromissione della funzionalità epatica da moderata a grave. I pazienti con compromissione della funzionalità epatica da moderata a grave possono incorrere in un'aumentata esposizione (vedere paragrafo 5.2). Pertanto è necessario un attento monitoraggio, in particolare dopo le prime settimane di trattamento perché si potrebbe verificare un accumulo nel corso di un periodo di tempo prolungato (diverse settimane). Si raccomanda inoltre il monitoraggio con ECG a cadenza mensile durante i primi tre mesi.

Compromissione della funzionalità renale

Non è necessaria alcuna correzione della dose iniziale nei pazienti con compromissione della funzionalità renale lieve o moderata. Sono disponibili solo dati limitati in pazienti con compromissione grave della funzionalità renale (vedere paragrafo 5.2). Vemurafenib deve essere

utilizzato con cautela nei pazienti con compromissione grave della funzionalità renale, che devono essere monitorati attentamente.

Fotosensibilità

È stata segnalata fotosensibilità da lieve a grave nei pazienti a cui è stato somministrato vemurafenib negli studi clinici (vedere paragrafo 4.8). A tutti i pazienti deve essere consigliato di evitare l'esposizione al sole durante la terapia con vemurafenib. Durante la terapia con il medicinale, ai pazienti deve essere consigliato di indossare indumenti protettivi e di utilizzare una protezione solare ad ampio spettro contro gli ultravioletti A (UVA)/ultravioletti B (UVB) e burro di cacao per le labbra (fattore di protezione ≥ 30) quando si trovano all'aperto, per proteggersi dalle scottature solari. Per fotosensibilità di grado 2 (intollerabile) o maggiore, si consiglia di apportare modifiche alla dose (vedere paragrafo 4.2).

Effetti di vemurafenib su altri medicinali

Vemurafenib può aumentare l'esposizione plasmatica di medicinali prevalentemente metabolizzati da CYP1A2 e diminuire l'esposizione plasmatica di medicinali prevalentemente metabolizzati da CYP3A4, compresi i contraccettivi orali. Per i medicinali prevalentemente metabolizzati mediante CYP1A2 o CYP3A4 si devono considerare correzioni della dose sulla base delle loro finestre terapeutiche prima di trattare in concomitanza con vemurafenib (vedere paragrafi 4.5 e 4.6).

Fare attenzione e considerare l'ipotesi di effettuare un ulteriore monitoraggio INR (rapporto internazionale normalizzato) quando si usa vemurafenib in concomitanza con warfarin.

Effetti di altri medicinali su vemurafenib

La farmacocinetica di vemurafenib potrebbe subire l'influenza di medicinali che inibiscono o influenzano P-gp (ad esempio verapamil, claritromicina, ciclosporina, ritonavir, chinidina, dronedarone, amiodarone, itraconazolo, ranolazina) (vedere paragrafo 4.5).

La somministrazione concomitante di potenti induttori di P-gp, glucuronidazione o CYP3A4 (ad esempio rifampicina, rifabutina, carbamazepina, fenitoina o erba di San Giovanni [ipericina]) deve essere evitata ove possibile (vedere paragrafo 4.5). Si deve considerare un trattamento alternativo provvisto di minore potenziale di induzione per mantenere l'efficacia di vemurafenib.

Somministrazione concomitante con ipilimumab

In uno studio di Fase I è stato riportato l'aumento asintomatico di grado 3 delle transaminasi (ALT/AST $>5x$ ULN) e della bilirubina (bilirubina totale $>3x$ ULN) a seguito della somministrazione concomitante di ipilimumab (3 mg/kg) e vemurafenib (960 mg BID or 720 mg BID). Sulla base di questi dati preliminari, la somministrazione di ipilimumab e vemurafenib non è raccomandata.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Effetti di vemurafenib sui substrati del CYP

Si è osservata inibizione del CYP1A2 quando è stata co-somministrata una dose singola di caffeina dopo dosi ripetute di vemurafenib per 15 giorni. Ciò si è tradotto in un aumento medio di 2,5 volte (massimo fino a 10 volte) nell'esposizione plasmatica alla caffeina in seguito a trattamento con vemurafenib. È possibile che vemurafenib aumenti l'esposizione plasmatica di sostanze metabolizzate prevalentemente da CYP1A2, quindi si devono considerare correzioni della dose.

Si è osservata un'induzione del CYP3A4 in seguito a co-somministrazione di una dose singola di midazolam dopo dosi ripetute di vemurafenib per 15 giorni. Ciò si è tradotto in una diminuzione media del 32% (massimo fino all'80%) nell'esposizione plasmatica al midazolam in seguito a trattamento con vemurafenib. È possibile che vemurafenib diminuisca l'esposizione plasmatica di sostanze metabolizzate prevalentemente da CYP3A4. Su questa base, l'efficacia delle pillole contraccettive metabolizzate da CYP3A4 usate in concomitanza con vemurafenib potrebbe risultare ridotta. Per i substrati del CYP3A4 con finestre terapeutiche strette si devono considerare correzioni della dose (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).

A una concentrazione di vemurafenib di 10 µM si è osservata *in vitro* una lieve induzione del CYP2B6 causata dal medicinale. Al momento non è noto se vemurafenib a un livello plasmatico di 100 µM osservato in pazienti allo stato stazionario (approssimativamente 50 µg/ml) possa diminuire le concentrazioni plasmatiche di substrati del CYP2B6 somministrati in concomitanza, ad esempio il bupropione.

Quando è stata co-somministrata una dose singola di warfarin dopo dosi ripetute di vemurafenib per 15 giorni, alcuni pazienti hanno mostrato un aumento dell'esposizione di warfarin (media 20%) (vedere paragrafo 4.4). Occorre fare attenzione nella somministrazione concomitante di vemurafenib e warfarin (CYP2C9) in pazienti con melanoma.

Vemurafenib inibisce CYP2C8 *in vitro*. La rilevanza *in vivo* di questo dato non è nota, ma non si può escludere il rischio di un effetto clinicamente rilevante in caso di somministrazione concomitante dei substrati di CYP2C8.

In considerazione della lunga emivita di vemurafenib, l'effetto inibitorio completo di vemurafenib su un medicinale concomitante potrebbe non essere osservato prima di 8 giorni di trattamento con vemurafenib.

Al termine del trattamento con vemurafenib, potrebbe essere necessario un periodo di *washout* di 8 giorni per evitare interazioni con un trattamento successivo.

Effetti di vemurafenib sui sistemi di trasporto delle sostanze

Studi *in vitro* hanno dimostrato che vemurafenib è un inibitore dei trasportatori di efflusso (P-gp) e BCRP. La rilevanza clinica di questo effetto non è nota. Non si può escludere che vemurafenib possa aumentare l'esposizione di altri medicinali trasportati da P-gp (ad esempio aliskiren, colchicina, digossina, everolimus, fexofenadina) o dal BCRP (ad esempio metotrexate, mitoxantrone, rosuvastatina).

Molti medicinali antitumorali sono substrati del P-gp e/o BCRP e pertanto esiste un rischio teorico di interazione con vemurafenib.

Al momento i possibili effetti di vemurafenib su altri trasportatori non sono noti.

Effetti dei medicinali concomitanti su vemurafenib

Studi *in vitro* indicano che il metabolismo del CYP3A4 e la glucuronidazione sono responsabili del metabolismo di vemurafenib. L'escrezione biliare sembra essere un'altra via importante di eliminazione. Non sono disponibili dati clinici che dimostrino l'effetto dell'attività di forti induttori o inibitori del CYP3A4 e/o delle proteine di trasporto sull'esposizione di vemurafenib. Vemurafenib deve essere utilizzato con cautela in associazione con potenti inibitori del CYP3A4, della glucuronidazione e/o delle proteine di trasporto (ad esempio ritonavir, saquinavir, telitromicina, ketoconazolo, itraconazolo, voriconazolo, posaconazolo, nefazodone, atazanavir).

La somministrazione concomitante di potenti induttori di P-gp, glucuronidazione e/o CYP3A4 (ad esempio rifampicina, rifabutina, carbamazepina, fenitoina o erba di San Giovanni [*Hypericum perforatum*]) può portare a un'esposizione subottimale a vemurafenib, pertanto deve essere evitata.

Studi *in vitro* hanno dimostrato che vemurafenib è un substrato dei trasportatori di efflusso, P-gp e BCRP. Gli effetti degli induttori e degli inibitori di P-gp e BCRP sull'esposizione a vemurafenib non sono noti. Non è possibile escludere che la farmacocinetica di vemurafenib possa subire l'influenza di medicinali che inibiscono o influenzano P-gp (ad esempio verapamil, ciclosporina, ritonavir, chinidina, itraconazolo) o BCRP (ad esempio ciclosporina, gefitinib).

Al momento non è noto se vemurafenib sia anche un substrato di altre proteine di trasporto.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/Contracezione nelle donne

Le donne in età fertile devono utilizzare un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento e per almeno 6 mesi dopo il trattamento.

È possibile che vemurafenib provochi una diminuzione dell'efficacia dei contraccettivi ormonali (vedere paragrafo 4.5).

Gravidanza

Non esistono dati sull'utilizzo di vemurafenib in donne in gravidanza.

Vemurafenib non ha dimostrato alcuna teratogenicità in embrioni/feti di ratto o coniglio (vedere paragrafo 5.3). In studi sugli animali è stato osservato che vemurafenib attraversa la placenta.

Vemurafenib non deve essere somministrato a donne in gravidanza a meno che il beneficio potenziale per la madre superi il rischio potenziale per il feto.

Allattamento

Non è noto se vemurafenib sia escreto nel latte materno. Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. Deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia con vemurafenib tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

Non sono stati effettuati studi specifici con vemurafenib negli animali per valutare l'effetto sulla fertilità. Tuttavia, in studi di tossicità a dose ripetuta condotti su ratti e cani, non sono stati rilevati risultati istopatologici sugli organi riproduttivi (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sugli effetti di vemurafenib sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. I pazienti devono essere consapevoli del potenziale affaticamento o dei potenziali problemi di vista che possono controindicare la guida.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse da farmaco più comuni (ADR) (> 30%) segnalate con vemurafenib comprendono artralgia, affaticamento, rush, reazione di fotosensibilità, nausea, alopecia e prurito. CuSCC è stato segnalato molto comunemente ed è stato trattato più comunemente mediante asportazione locale.

Tabella riassuntiva delle reazioni avverse

Le ADR che sono state segnalate in pazienti con melanoma sono elencate qui di seguito secondo la classificazione per sistemi e organi, la frequenza e il grado di gravità MedDRA. Per la classificazione della frequenza ci si è avvalsi della seguente convenzione:

Molto comune $\geq 1/10$

Comune da $\geq 1/100$ a $< 1/10$

Non comune da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$

Raro da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$

Molto raro $< 1/10.000$

Nel presente paragrafo, le ADR si basano sui risultati ottenuti in 468 pazienti trattati in uno studio in aperto randomizzato di fase III in pazienti adulti con melanoma positivo alla mutazione del BRAF V600 inoperabile o in stadio IV, nonché di uno studio a singolo braccio in fase II in pazienti con melanoma positivo alla mutazione del BRAF V600 in stadio IV nei quali in precedenza almeno una terapia sistemica non aveva avuto buon esito (vedere paragrafo 5.1). In aggiunta sono riportate le ADR derivanti da *safety reports* nell'ambito di tutti gli studi clinici e successivamente alla commercializzazione. Tutti i termini compresi si basano sulla percentuale più elevata osservata tra gli studi clinici di fase II e di fase III. All'interno di ciascun gruppo di frequenza, le ADR vengono

presentate in ordine di gravità decrescente e sono state segnalate usando NCI-CTCAE v 4.0 (criteri comuni di tossicità) per la valutazione della tossicità.

Tabella 3: ADR che si sono manifestate in pazienti trattati con vemurafenib nello studio di fase II o di fase III e eventi* riportati nei *safety reports* nell'ambito di tutti gli studi clinici* e successivamente alla commercializzazione#.

Classificazione sistemica organica	<u>Molto comune</u>	<u>Comune</u>	<u>Non comune</u>	<u>Raro</u>
Infezioni ed infestazioni		Follicolite	non-cuSCC* ⁺	Leucemia Mielomonocitica cronica (CMML) ^{#§}
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)	Carcinoma della cute a cellule squamose ^(c) , cheratosi seborroica, papilloma cutaneo	Carcinoma a cellule basali, nuovo melanoma primitivo ⁺		
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Diminuzione dell' appetito			
Patologie del sistema nervoso	Cefalea, disgeusia	Paralisi del settimo nervo, capogiri	Neuropatia periferica	
Patologie dell' occhio		Uveite	Occlusione della vena retinica	
Patologie vascolari			Vasculite	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Tosse			
Patologie gastrointestinali	Diarrea, vomito, nausea, costipazione			
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Reazione di fotosensibilità, cheratosi attinica, rush, eruzione maculo-papulare, eruzione papulare, prurito, ipercheratosi, eritema, alopecia, secchezza della cute, scottatura solare	Sindrome da eritrodismetesia palmo-plantare, pannicolite incluso eritema nodoso, cheratosi pilare	Necrolisi epidermica tossica ^(d) , sindrome di Stevens-Johnson ^{(e)*}	Reazioni al farmaco con eosinophilia e sintomi sistemici (DRESS)* [#]
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Artralgia, mialgia, dolore alle estremità, dolore muscoloscheletrico, mal di schiena	Artrite		

Classificazione sistemica organica	<i>Molto comune</i>	<i>Comune</i>	<i>Non comune</i>	<i>Raro</i>
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Affaticamento, piressia, edema periferico, astenia			
Esami diagnostici	Aumento di GGT ^(b)	Aumento di ALT ^(b) , aumento della fosfatasi alcalina ^(b) , aumento della bilirubina ^(b) , calo ponderale, prolungamento del QT	Aumento di AST ^(b)	

*Eventi riportati nei *safety reports* nell'ambito di tutti gli studi clinici

⁺ E' ragionevole ipotizzare una relazione di causalità tra il medicinale e l'evento avverso

[#] Eventi riportati successivamente alla commercializzazione

[§] Leucemia mielomonocitica cronica con mutazione di NRAS preesistente.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Aumento degli enzimi epatici^(b)

Le alterazioni enzimatiche epatiche rilevate nello studio clinico di fase III vengono riportate di seguito come percentuale di pazienti che hanno avuto un incremento degli enzimi epatici fino al grado 3 o 4 rispetto al valore basale:

- Molto comune: GGT
- Comune: ALT, fosfatasi alcalina, bilirubina
- Non comune: AST

Non sono stati registrati aumenti di ALT, fosfatasi alcalina o bilirubina al grado 4.

Carcinoma cutaneo a cellule squamose^(c) (cuSCC)

In pazienti trattati con vemurafenib sono stati segnalati casi di cuSCC. L'incidenza di cuSCC in pazienti trattati con vemurafenib all'interno di studi clinici è stata di circa il 20%. La maggioranza delle lesioni asportate esaminate da un laboratorio dermatologico centrale indipendente è stata classificata come SCC-sottotipo cheratoacantoma o con elementi misti-cheratoacantoma (52%). La maggior parte delle lesioni classificate come "altra" (43%) erano lesioni cutanee benigne (ad esempio verruca volgare, cheratosi attinica, cheratosi benigna, cisti/cisti benigna). Normalmente il cuSCC aveva luogo in una fase precoce del trattamento, con un tempo mediano alla prima insorgenza di 7 o 8 settimane. Dei pazienti che hanno sviluppato cuSCC, circa il 33% ha sviluppato >1 manifestazione con un tempo mediano tra le manifestazioni pari a 6 settimane. Di norma i casi di cuSCC sono stati gestiti mediante semplice asportazione e generalmente i pazienti continuavano il trattamento senza modifica della dose (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Carcinoma non cutaneo a cellule squamose (non-cuSCC)

Sono stati segnalati casi di non-cuSCC in pazienti in trattamento con vemurafenib mentre erano arruolati negli studi clinici. Il monitoraggio di non-cuSCC deve essere effettuato come riportato nel paragrafo 4.4.

Nuovo melanoma primario

Negli studi clinici, sono stati segnalati melanomi primari nuovi. Questi casi sono stati gestiti mediante asportazione ed i pazienti hanno proseguito il trattamento senza correzione della dose. Il monitoraggio delle lesioni cutanee deve avvenire come definito al paragrafo 4.4.

Reazioni di ipersensibilità^(d)

Sono state segnalate gravi reazioni di ipersensibilità, compresa l'anafilassi, in associazione a vemurafenib. Tra le reazioni di ipersensibilità serie ci possono essere sindrome di Stevens-Johnson, rash generalizzato, eritema o ipotensione. In pazienti che manifestano reazioni di ipersensibilità gravi, occorre interrompere definitivamente il trattamento con vemurafenib (vedere paragrafo 4.4).

Reazioni dermatologiche^(e)

Nei pazienti trattati con vemurafenib sono state riferite reazioni dermatologiche gravi, tra cui rari casi di sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica tossica nello studio clinico registrativo. Nei pazienti che manifestano una reazione dermatologica grave, occorre sospendere definitivamente il trattamento con vemurafenib.

Prolungamento dell'intervallo QT

L'analisi dei dati ECG centralizzati provenienti da un sotto-studio QT di fase II non controllato in aperto su 132 pazienti a cui era stata somministrata una dose di vemurafenib di 960 mg due volte al giorno (NP22657) ha evidenziato un prolungamento del QTc dipendente dall'esposizione. L'effetto QTc medio è rimasto stabile tra 12 e 15 ms oltre il primo mese di trattamento, con il maggiore prolungamento medio del QTc (15,1 ms; IC superiore 95%: 17,7 ms) osservato entro i primi 6 mesi (n=90 pazienti). Due pazienti (1,5%) hanno sviluppato valori assoluti di QTc emergenti col trattamento >500 ms (CTC Grado 3) e solo un paziente (0,8%) ha mostrato un cambiamento di QTc dai valori basali di >60 ms (vedere paragrafo 4.4).

Popolazioni particolari

Anziani

Nello studio di fase III, novantaquattro (28%) dei 336 pazienti con melanoma inoperabile o metastatico trattati con vemurafenib avevano ≥ 65 anni. Nei pazienti anziani (≥ 65 anni) c'è una probabilità maggiore che si verifichino reazioni avverse, compresi cuSCC, diminuzione dell'appetito e disturbi cardiaci.

Genere

Durante gli studi clinici con vemurafenib, le reazioni avverse di grado 3, segnalate più frequentemente in pazienti di sesso femminile rispetto a quelli di sesso maschile, sono state rash, artralgia e fotosensibilità.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Non esiste alcun antidoto specifico per il sovradosaggio di vemurafenib. I pazienti che sviluppano reazioni avverse devono ricevere un adeguato trattamento sintomatico. Non si sono osservati casi di sovradosaggio con vemurafenib nel corso di studi clinici. In caso di sospetto sovradosaggio, occorre interrompere vemurafenib e iniziare una terapia di supporto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Agenti antineoplastici, inibitore delle protein-chinasi, codice ATC: L01XE15

Meccanismo d'azione ed effetti farmacodinamici

Vemurafenib è un inibitore a basso peso molecolare, disponibile per via orale, della serina-treonina chinasi BRAF. Le mutazioni nel gene BRAF che sostituiscono la valina nella posizione dell'aminoacido 600 si traducono in proteine BRAF attivate in maniera costitutiva, che possono provocare proliferazione cellulare in assenza di fattori di crescita che normalmente servirebbero per la proliferazione.

I dati preclinici generati nei saggi biochimici hanno dimostrato che vemurafenib può inibire in modo potente le chinasi BRAF attivate da mutazioni del codone 600 (Tabella 4).

Tabella 4: Attività inibitoria delle chinasi di vemurafenib contro diverse chinasi BRAF

Chinasi	Frequenza prevista nel melanoma positivo alla mutazione V600 ^(f)	Concentrazione inibente 50 (nM)
BRAF ^{V600E}	93,2%	10
BRAF ^{V600K}	5,6%	7
BRAF ^{V600R}	1%	9
BRAF ^{V600D}	<0,1%	7
BRAF ^{V600G}	<0,1%	8
BRAF ^{V600M}	<0,1%	7
BRAF ^{V600A}	0	14
BRAF ^{WT}	NA	39

^(f) Stima basata su 2099 melanomi con mutazioni del codone 600 BRAF nel database pubblico COSMIC, versione 54 (luglio 2011).

Questo effetto inibitorio è stato confermato in saggi di fosforilazione ERK e di anti-proliferazione cellulare in linee cellulari di melanoma disponibili che esprimono BRAF V600-mutante. In saggi di anti-proliferazione cellulare l'IC50 contro le linee cellulari V600-mutate (linee cellulari con mutazioni V600E, V600R, V600D e V600K) variava da 0,016 a 1,131 µM mentre la concentrazione inibente 50 contro le linee cellulari BRAF *wild-type* era rispettivamente di 12,06 e 14,32 µM.

Determinazione dello stato di mutazione del BRAF

Prima di iniziare la terapia con vemurafenib, si deve accertare la presenza della mutazione BRAF V600 nel tessuto tumorale dei pazienti mediante un test validato. Negli studi clinici di fase II e di fase III, i pazienti idonei sono stati identificati avvalendosi di un saggio di reazione a catena della polimerasi in tempo reale (cobas® 4800 BRAF V600 Mutation Test). Questo test dispone del marchio CE e viene utilizzato per valutare lo stato della mutazione del BRAF del DNA isolato da tessuto tumorale fissato in formalina e incluso in paraffina (FFPE). Questo test è stato concepito per rilevare la mutazione BRAF V600E predominante con elevata sensibilità (fino al 5% di sequenza V600E in un *background* di sequenza *wild-type* da DNA derivato da FFPE). Studi clinici e non-clinici con analisi di sequenziamento retrospettive hanno dimostrato che il test rileva con minore sensibilità anche le mutazioni meno comuni BRAF V600D e V600K. Tra i campioni disponibili dagli studi clinici e non-clinici (n=920), risultati positivi alla mutazione con il test cobas e successivamente analizzati mediante sequenziamento, nessun campione è stato identificato come *wild-type* sia con sequenziamento di Sanger che 454.

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia di vemurafenib è stata valutata in 336 pazienti di uno studio clinico di fase III (NO25026) e in 132 pazienti di uno studio clinico di fase II (NP22657). Tutti i pazienti dovevano presentare melanoma avanzato con mutazioni del BRAF V600 secondo il cobas 4800 BRAF V600 Mutation Test.

Risultati dello studio in fase III (NO25026) in pazienti non precedentemente trattati

Uno studio di fase III, in aperto, multicentrico, internazionale, randomizzato supporta l'uso di vemurafenib in pazienti non trattati precedentemente per il melanoma positivo alla mutazione del BRAF V600E inoperabile o metastatico. I pazienti sono stati assegnati casualmente al trattamento con

vemurafenib (960 mg due volte al giorno) o con dacarbazina (1000 mg/m² il giorno 1 ogni 3 settimane).

In totale, 675 pazienti sono stati assegnati in maniera casuale a vemurafenib (n=337) o a dacarbazina (n=338). La maggior parte dei pazienti era costituita da soggetti di sesso maschile (56%) e caucasici (99%), l'età mediana era pari a 54 anni (il 24% era ≥ 65 anni), tutti i pazienti avevano un performance status ECOG di 0 o 1 e la maggior parte dei pazienti aveva la malattia in stadio M1c (65%). Gli *endpoint* co-primari di efficacia dello studio erano sopravvivenza globale (OS) e sopravvivenza libera da progressione (PFS).

All'analisi ad interim pre-specificata con un cut-off dei dati al 30 dicembre 2010, si sono osservati miglioramenti significativi degli *endpoint* co-primari di OS (p<0,0001) e PFS (p<0,0001) (log-rank test non stratificato). Su raccomandazione del Comitato di monitoraggio della sicurezza dei dati (DSMB), questi risultati sono stati messi a disposizione a gennaio 2011 e lo studio è stato modificato per permettere ai pazienti trattati con dacarbazina di passare al trattamento con vemurafenib. Successivamente sono state eseguite analisi della sopravvivenza post-hoc, come descritto nella Tabella 5.

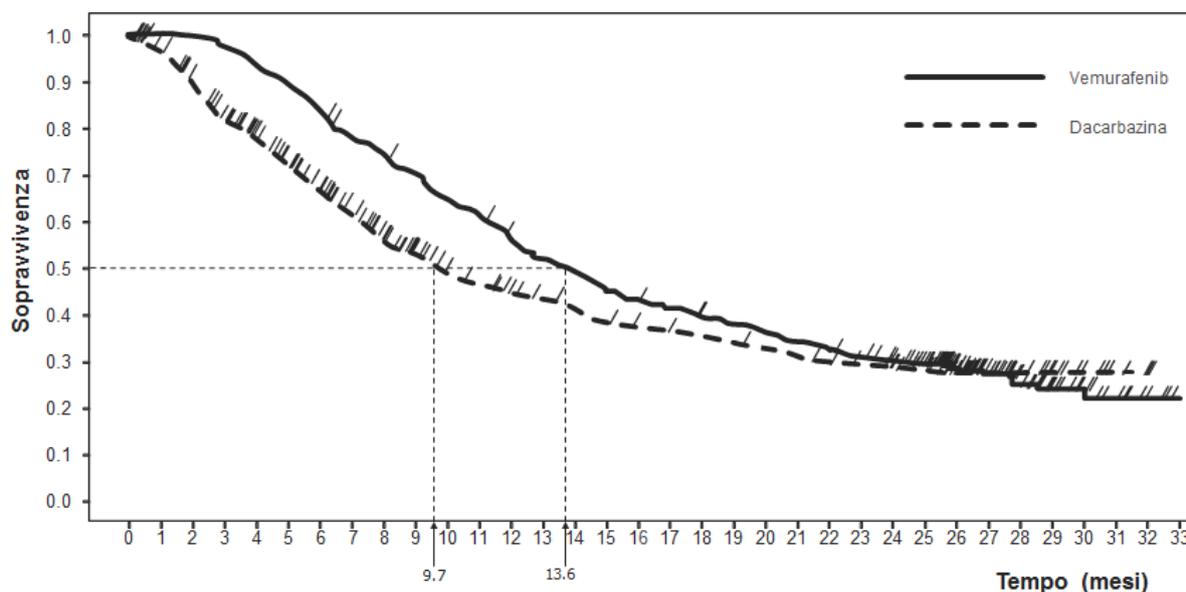
Tabella 5: Sopravvivenza globale in pazienti non trattati precedentemente, con melanoma positivo alla mutazione del BRAF V600 alla data di cut-off dello studio (N=338 dacarbazina, N=337 vemurafenib)

Date di cut-off	Trattamento	Numero di decessi (%)	Hazard Ratio (95% IC)	Numero di pazienti cross-over (%)
30 dicembre 2010	dacarbazina	75 (22)	0,37 (0,26, 0,55)	0 (non applicabile)
	vemurafenib	43 (13)		
31 marzo 2011	dacarbazina	122 (36)	0,44 (0,33, 0,59) ^(g)	50 (15%)
	vemurafenib	78 (23)		
3 ottobre 2011	dacarbazina	175 (52)	0,62 (0,49, 0,77) ^(g)	81 (24%)
	vemurafenib	159 (47)		
1 febbraio 2012	dacarbazina	200 (59)	0,70 (0,57, 0,87) ^(g)	83 (25%)
	vemurafenib	199 (59)		
20 dicembre 2012	dacarbazina	236 (70)	0,78 (0,64, 0,94) ^(g)	84 (25%)
	vemurafenib	242 (72)		

^(g) Risultati censored al momento del cross-over

Risultati non-censored al momento del cross-over: 31 marzo 2011: HR (IC 95%) = 0,47 (0,35, 0,62); 3 ottobre 2011: HR (IC 95%) = 0,67 (0,54, 0,84); 1 febbraio 2012: HR (95% IC) = 0,76 (0,63, 0,93); 20 dicembre 2012: HR (95% CI) = 0,79 (0,66, 0,95)

Figura 1: Curve di Kaplan-Meier di sopravvivenza globale - pazienti non trattati precedentemente (cut-off del 20 dicembre 2012)



n° pz a rischio

Dacarbazina	338	306	276	243	217	193	172	154	126	110	97	91	82	79	76	68	65	63	60	58	55	51	48	46	41	36	28	20	17	11	8	4	0	0
Vemurafenib	337	336	335	326	314	300	281	260	248	232	214	203	183	171	161	148	140	135	129	123	117	110	104	98	91	81	56	43	30	17	13	8	4	1

La Tabella 6 mostra l'effetto del trattamento per tutte le variabili di stratificazione pre-specificate, che sono considerate fattori prognostici.

Tabella 6: Sopravvivenza globale in pazienti non trattati precedentemente, con melanoma positivo alla mutazione del BRAF V600 per LDH, stadio del tumore e stato ECOG (post hoc analysis, cut-off del 20 dicembre 2012, risultati censored al momento del cross over)

Variabile di stratificazione	N	Hazard Ratio	Intervallo di confidenza al 95%
LDH normale	391	0,88	0,67; 1,16
LDH >ULN	284	0,57	0,44; 0,76
Stadio IIIc/M1A/M1B	234	1,05	0,73; 1,52
Stadio MIC	441	0,64	0,51; 0,81
ECOG PS=0	459	0,86	0,67 ; 1,10
ECOG PS=1	216	0,58	0,42 ; 0,9

LDH Lattato deidrogenasi, EGO PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status

La Tabella 7 mostra il tasso di risposta globale e la sopravvivenza libera da progressione in pazienti non trattati precedentemente con melanoma positivo alla mutazione del BRAF V600.

Tabella 7: Tasso di risposta globale e sopravvivenza libera da progressione in pazienti non trattati precedentemente, con melanoma positivo alla mutazione del BRAF V600

	vemurafenib	dacarbazine	p-value ^(h)
Cut-off del 30 dicembre, 2010 ⁽ⁱ⁾			
Tasso di risposta globale (IC 95%)	48,4% (41,6%, 55,2%)	5,5% (2,8%, 9,3%)	<0,0001
Sopravvivenza libera da progressione (PFS) Hazard Ratio (IC 95%)	0,26 (0,20, 0,33)		<0,0001
Numero di eventi (%)	104 (38%)	182 (66%)	
PFS mediana (mesi) (IC 95%)	5,32 (4,86, 6,57)	1,61 (1,58, 1,74)	
Cut-off del 1 febbraio 2012 ⁽ⁱ⁾			
Sopravvivenza libera da progressione (PFS) Hazard Ratio (IC 95%)	0,38 (0,32, 0,46)		<0,0001
Numero di eventi (%)	277 (82%)	273 (81%)	
PFS mediana (mesi) (CI 95%)	6,87 (6,14, 6,97)	1,64 (1,58, 2,07)	

^(h) Log-rank test non stratificato per PFS e test chi-quadro per il tasso di risposta globale.

In totale, 549 pazienti erano valutabili per la PFS e 439 pazienti erano valutabili per il tasso di risposta globale.

⁽ⁱ⁾ Alla data del 30 dicembre 2010, un totale di 549 pazienti erano valutabili per la PFS e 439 pazienti erano valutabili per la risposta globale.

⁽ⁱ⁾ Alla data del 1 febbraio 2012, un totale di 675 pazienti era valutabile per l'analisi *post-hoc* di aggiornamento della PFS.

Nello studio NO25026, un totale di 57 pazienti su 673, i cui tumori sono stati analizzati retrospettivamente mediante sequenziamento, hanno mostrato di avere melanoma positivo alla mutazione del BRAF V600K. Nonostante fossero limitate dall'esiguo numero di pazienti, le analisi di efficacia in questi pazienti con tumori positivi alla mutazione V600K indicavano un similare beneficio del trattamento con vemurafenib in termini di OS, di PFS e di migliore risposta globale confermata. Non sono disponibili dati relativi a pazienti affetti da melanomi con mutazioni rare del BRAF V600 diverse da V600E e V600K.

Risultati dello studio di fase II (NP22657) in pazienti che avevano fallito una terapia precedente

È stato condotto uno studio in fase II a singolo braccio, multicentrico, internazionale su 132 pazienti con melanoma metastatico positivo alla mutazione del BRAF V600E secondo cobas 4800 BRAF V600 Mutation Test, a cui era stata somministrata almeno una terapia precedente. L'età mediana era pari a 52 anni, con il 19% dei pazienti al di sopra dei 65 anni. La maggior parte dei pazienti era costituita da soggetti di sesso maschile (61%), caucasici (99%) e aveva la malattia in stadio M1c (61%). Nel quarantanove per cento dei pazienti almeno 2 terapie precedenti non avevano avuto buon esito.

Con un follow-up mediano di 12,9 mesi (intervallo da 0,6 a 20,1), l'*endpoint* primario di migliore tasso di risposta globale confermata (CR + PR), valutato da un comitato di revisione indipendente (IRC), è stato pari al 53% (IC 95%: 44%, 62%). La sopravvivenza globale mediana è stata pari a 15,9 mesi (IC 95%: 11,6, 18,3). Il tasso di sopravvivenza globale a 6 mesi è stato pari al 77% (IC 95%: 70%, 85%) e a 12 mesi è stato pari al 58% (IC 95%: 49%, 67%).

Novi dei 132 pazienti reclutati in NP22657 avevano tumori positivi alla mutazione V600K secondo valutazione retrospettiva con il metodo di sequenziamento di Sanger. Tra questi pazienti, 3 avevano PR, 3 SD, 2 PD e uno non era valutabile.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Vemurafenib è una sostanza di Classe IV (scarsa solubilità e permeabilità), avvalendosi dei criteri descritti nel Biopharmaceutics Classification System. I parametri farmacocinetici per vemurafenib sono stati determinati usando l'analisi non compartimentale in studi di fase I e di fase III (20 pazienti dopo aver ricevuto per 15 giorni dosaggi di 960 mg due volte al giorno e 204 pazienti in stato stazionario al giorno 22), nonché mediante l'analisi PK della popolazione avvalendosi dei dati raggruppati di 458 pazienti, 457 dei quali erano caucasici.

Assorbimento

La biodisponibilità assoluta della compressa da 240 mg di vemurafenib non è nota.

Vemurafenib alla dose di 960 mg due volte al giorno viene assorbito con un T_{max} mediano approssimativamente di 4 ore. Vemurafenib mostra un'elevata variabilità inter-paziente. Nello studio di fase II, AUC_{0-8h} e C_{max} al giorno 1 erano pari a 22,1 ± 12,7 µg·h/ml e 4,1 ± 2,3 µg/ml. Si verifica accumulo con più somministrazioni due volte al giorno di vemurafenib. Nell'analisi non compartimentale, dopo la somministrazione di una dose di 960 mg di vemurafenib due volte al giorno, il rapporto Giorno 15/Giorno 1 variava tra le 15 e le 17 volte per AUC e tra le 13 e 14 volte per C_{max}, producendo AUC_{0-8h} e C_{max} rispettivamente pari a 380,2 ± 143,6 µg·h/ml e 56,7 ± 21,8 µg/ml in condizioni di stato stazionario.

Il cibo (un pasto con elevato contenuto di grassi) aumenta la biodisponibilità relativa di una singola dose da 960 mg di vemurafenib. I rapporti della media geometrica relativi a C_{max} e AUC degli stati nutrito e digiuno erano rispettivamente di 2,6 e 4,7. Il T_{max} mediano era aumentato da 4 a 8 ore se una singola dose di vemurafenib era assunta insieme al cibo.

L'effetto degli alimenti sull'esposizione allo stato stazionario di vemurafenib non è al momento noto. La costante assunzione di vemurafenib a stomaco vuoto può determinare un'esposizione allo stato stazionario significativamente più bassa rispetto all'assunzione di vemurafenib durante o subito dopo i pasti. L'assunzione occasionale di vemurafenib a stomaco vuoto dovrebbe avere un impatto limitato sull'esposizione allo stato stazionario in relazione all'elevato accumulo di vemurafenib allo stato stazionario. I dati di sicurezza ed efficacia degli studi pivotal sono stati raccolti in pazienti che hanno assunto vemurafenib con o senza cibo.

La variabilità dell'esposizione può anche verificarsi a causa delle differenze del contenuto dei liquidi gastrointestinali, dei volumi, del pH, della motilità, del tempo di transizione e della composizione biliare.

Allo stato stazionario, l'esposizione media di vemurafenib nel plasma è stabile durante l'intervallo di 24 ore, come indicato dal rapporto medio di 1,13 tra le concentrazioni plasmatiche prima e 2-4 ore dopo l'assunzione della dose del mattino.

In seguito a somministrazione orale, si stima che la costante del tasso di assorbimento per la popolazione di pazienti con melanoma metastatico sia pari a 0,19 hr⁻¹ (con il 101% di variabilità tra i pazienti).

Distribuzione

Si stima che il volume di distribuzione apparente di vemurafenib nei pazienti con melanoma metastatico sia pari a 91 l (con una variabilità tra i pazienti pari al 64,8%). Il medicinale crea facilmente legami con le proteine plasmatiche umane *in vitro* (>99%).

Biotrasformazione

Le proporzioni relative di vemurafenib e dei suoi metaboliti sono state caratterizzate in uno studio di equilibrio della massa umana con una dose singola di vemurafenib marcato con ¹⁴C somministrato per via orale. CYP3A4 è l'enzima primario responsabile del metabolismo di vemurafenib *in vitro*.

Nell'uomo sono stati anche individuati metaboliti di coniugazione (glucuronidazione e glicosilazione). Tuttavia, il composto precursore era il componente predominante (95%) nel plasma. Sebbene il metabolismo non sembri indurre una quantità rilevante di metaboliti nel plasma, l'importanza del metabolismo per l'escrezione non può essere esclusa.

Eliminazione

Si stima che la clearance apparente di vemurafenib nei pazienti con melanoma metastatico sia pari a 29,3 l/giorno (con una variabilità tra i pazienti pari al 31,9%). L'emivita di eliminazione della

popolazione stimata mediante analisi PK della popolazione per vemurafenib è pari a 51,6 ore (l'intervallo tra il 5° e il 95° percentile delle stime dell'emivita individuale è 29,8 – 119,5 ore).

Nello studio di equilibrio della massa umana con vemurafenib somministrato per via orale, in media il 95% della dose veniva recuperato entro 18 giorni. La maggior parte del materiale correlato a vemurafenib (94%) era recuperato nelle feci e <1% nelle urine. L'escrezione biliare del composto immutato potrebbe essere un'importante via di eliminazione. Tuttavia, non essendo nota la biodisponibilità assoluta, l'importanza dell'escrezione epatica e renale per la clearance del vemurafenib come tale è incerta. Vemurafenib è un substrato e un inibitore di P-gp *in vitro*.

Popolazioni particolari

Anziani

Sulla base dell'analisi PK della popolazione, l'età non ha alcun effetto statisticamente significativo sulla farmacocinetica di vemurafenib.

Genere

L'analisi della farmacocinetica della popolazione ha indicato una clearance apparente maggiore del 17% (CL/F) e un volume di distribuzione apparente maggiore del 48% (V/F) nei pazienti di sesso maschile rispetto al sesso femminile. Non è chiaro se si tratti di un effetto correlato al genere o alla corporatura. Tuttavia, le differenze di esposizione non sono sufficientemente ampie da richiedere una correzione della dose in base alla corporatura o al genere.

Compromissione della funzionalità renale

Nell'analisi farmacocinetica della popolazione, effettuata avvalendosi di dati derivanti da studi clinici in pazienti con melanoma metastatico, una compromissione della funzionalità renale lieve e moderata non ha influenzato la clearance apparente di vemurafenib (clearance della creatinina >40 ml/min). Non sono disponibili dati in pazienti con compromissione grave della funzionalità renale (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Compromissione della funzionalità epatica

Sulla base dei dati preclinici e dello studio di equilibrio della massa umana, la maggior parte di vemurafenib viene eliminata per via epatica. Nell'analisi farmacocinetica della popolazione, effettuata avvalendosi di dati derivanti da studi clinici in pazienti con melanoma metastatico, aumenti di AST e ALT fino a tre volte il limite superiore della norma non hanno influenzato la clearance apparente di vemurafenib. I dati sono insufficienti a determinare l'effetto della compromissione della funzionalità epatica metabolica o escretoria sulla farmacocinetica di vemurafenib (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Popolazione pediatrica

Non sono stati effettuati studi che valutino la farmacocinetica di vemurafenib nei pazienti pediatrici.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Il profilo di sicurezza preclinico di vemurafenib è stato valutato in ratti, cani e conigli.

Studi di tossicologia a dose ripetuta hanno identificato il fegato e il midollo osseo come organi bersaglio nel cane. Sono stati notati effetti tossici reversibili (necrosi e degenerazione epatocellulare) a livello epatico ad esposizioni inferiori all'esposizione clinica prevista (sulla base di paragoni della AUC) nello studio a 13 settimane sui cani. Si è notata necrosi focale del midollo osseo in un cane in uno studio su cani interrotto prematuramente a 39 settimane BID ad esposizioni simili all'esposizione clinica prevista (sulla base dei paragoni di AUC). In uno studio di citotossicità del midollo osseo *in vitro*, è stata rilevata una lieve citotossicità in alcune popolazioni di cellule linfo-ematopoietiche di ratti, cani e umani a concentrazioni clinicamente rilevanti.

È stato dimostrato che vemurafenib è fototossico, *in vitro*, su colture di fibroblasti murini in seguito ad irradiazione UVA, ma non *in vivo* in uno studio condotto sui ratti a dosi massime di 450 mg/kg/giorno (a esposizioni inferiori all'esposizione clinica prevista sulla base del confronto dell'AUC). Non sono

stati effettuati studi specifici con vemurafenib negli animali per valutare l'effetto sulla fertilità. Tuttavia, in studi di tossicità a dose ripetuta non sono stati rilevati risultati istopatologici sugli organi riproduttivi di ratti e cani di sesso maschile e femminile a dosi massime di 450 mg/kg/giorno (a esposizioni inferiori all'esposizione clinica prevista sulla base del confronto dell'AUC). Non è stata osservata alcuna teratogenicità in studi di sviluppo embrionale in ratti e conigli a dosi massime rispettivamente di 250 mg/kg/giorno e 450 mg/kg/giorno che hanno portato a esposizioni inferiori all'esposizione clinica prevista (sulla base del confronto dell'AUC). Tuttavia, le esposizioni negli studi di sviluppo embriofetale erano inferiori all'esposizione clinica sulla base del confronto dell'AUC, pertanto è difficile definire in quale misura questi risultati possano essere estrapolati per l'uomo. Non è quindi possibile escludere un effetto di vemurafenib sul feto. Non sono stati effettuati studi inerenti allo sviluppo pre- e postnatale.

Non sono stati identificati segni di genotossicità in saggi *in vitro* (mutazione batterica [saggio di AMES], aberrazione del cromosoma linfocitario umano), né nel test del micronucleo di midollo osseo di ratto *in vivo* condotto con vemurafenib.

Non sono stati condotti studi di cancerogenicità con vemurafenib.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo

Croscarmellosa sodica
Silice colloidale anidra
Magnesio stearato
Idrossipropilcellulosa

Film di rivestimento

Polivinile alcool
Titanio diossido (E171)
Macrogol 3350
Talco
Ferro ossido rosso (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister di alluminio/alluminio divisibili per dose unitaria
Confezione: 56 x 1 compresse rivestite con film (7 blister da 8 x 1 compressa)

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Regno Unito

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/12/751/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 17 febbraio 2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve fornire i rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza per questo medicinale conformemente ai requisiti definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par. 7) della direttiva 2001/83/CE e pubblicato sul portale web dei medicinali europei.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Se la sottomissione di uno PSUR e l'aggiornamento di un RMP coincidono, possono essere sottomessi contemporaneamente.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Zelboraf 240 mg compresse rivestite con film
vemurafenib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ciascuna compressa rivestita con film contiene 240 mg di vemurafenib (in forma di co-precipitato di vemurafenib e ipromellosa acetato succinato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

56 x 1 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso
Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Regno Unito

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/12/751/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

zelboraf

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

ALLUMINIO – BLISTER IN ALLUMINIO DIVISIBILE PER DOSE UNITARIA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Zelboraf 240 mg compressa
vemurafenib

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Roche Registration Ltd.

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: Informazioni per l'utente

Zelboraf 240 mg compresse rivestite con film Vemurafenib

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico (vedere paragrafo 4).

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Zelboraf e a che cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Zelboraf
3. Come prendere Zelboraf
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Zelboraf
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è Zelboraf e a cosa serve

Zelboraf è un medicinale antitumorale che contiene il principio attivo vemurafenib. Si usa per trattare pazienti adulti con melanoma metastatico che si è diffuso in altre parti del corpo o che non può essere asportato con intervento chirurgico.

Si può usare solo nei pazienti il cui cancro ha un cambiamento (mutazione) nel gene "BRAF". Questo cambiamento può aver portato allo sviluppo di melanoma.

Zelboraf colpisce le proteine prodotte da questo gene modificato e rallenta o arresta lo sviluppo del tumore.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Zelboraf

Non prenda Zelboraf

- se è **allergico** a vemurafenib o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6 di questo foglio illustrativo). Tra i sintomi di reazioni allergiche ci possono essere gonfiore al viso, labbra o lingua, difficoltà a respirare, rush o sensazione di svenimento.

Avvertenze e precauzioni

Parli con il medico prima di prendere Zelboraf.

Reazioni allergiche

- **Si possono verificare reazioni allergiche, anche gravi, mentre prende Zelboraf.** Smetta di prendere Zelboraf e chiedi assistenza medica **immediatamente** se accusa qualsiasi sintomo di reazione allergica, come ad esempio gonfiore al viso, labbra o lingua, difficoltà a respirare, rush o sensazione di svenimento.

Gravi reazioni cutanee

- **Si possono verificare reazioni cutanee gravi mentre prende Zelboraf.** Smetta di prendere Zelboraf e si rivolga immediatamente al medico se manifesta una reazione cutanea con uno qualsiasi dei seguenti sintomi: vesciche sulla pelle, vesciche o piaghe in bocca, desquamazione della pelle, febbre, arrossamento o gonfiore del viso, delle mani o delle piante dei piedi.

Precedente storia di tumore

- **Informi il medico se ha o ha avuto un tumore diverso dal melanoma** in quanto Zelboraf potrebbe causare la progressione di alcuni tipi di tumore.

Disturbi cardiaci

- **Informi il medico se ha un disturbo cardiaco, quale un'alterazione dell'attività elettrica del cuore chiamata "prolungamento dell'intervallo QT".** Il medico effettuerà dei test per verificare che il suo cuore funzioni correttamente prima e durante il trattamento con Zelboraf. Se necessario, il medico può decidere di interrompere il trattamento temporaneamente o definitivamente.

Problemi agli occhi

- **Deve farsi esaminare gli occhi dal medico durante il trattamento con Zelboraf.** Informi immediatamente il medico se manifesta dolore, gonfiore o arrossamento degli occhi, vista annebbiata o altri cambiamenti della vista durante il trattamento.

Controlli della pelle prima, durante e dopo il trattamento

- **Se nota qualsiasi cambiamento nella pelle durante la terapia con questo medicinale, ne parli con il medico appena possibile.**
- Regolarmente durante il trattamento e fino a 6 mesi dopo lo stesso, il medico deve controllarle la pelle per vedere se è presente un tipo di tumore chiamato "carcinoma cutaneo a cellule squamose".
- Di solito, questa lesione si manifesta su pelle danneggiata dal sole, rimane localizzata e si può curare mediante asportazione chirurgica.
- Se il medico trova questo tipo di tumore della pelle, lo tratterà o la indirizzerà da un altro medico che eseguirà il trattamento.
- Inoltre, il medico deve ispezionarle la testa, il collo, la bocca, le ghiandole linfatiche e sottoporla regolarmente a esami TC. Si tratta di una misura precauzionale nel caso in cui si sviluppi una lesione di carcinoma a cellule squamose. Sono inoltre raccomandati esami dei genitali (per le donne) ed esami anali prima e alla fine del trattamento.
- È possibile che sviluppi nuove lesioni da melanoma mentre prende Zelboraf. Queste lesioni vengono in genere asportate chirurgicamente e i pazienti continuano il trattamento. Il monitoraggio di queste lesioni viene effettuato come descritto in precedenza per il carcinoma cutaneo a cellule squamose.

Problemi ai reni o al fegato

- **Avverta il medico se ha problemi ai reni o al fegato.** Questi possono alterare l'attività di Zelboraf. Il medico effettuerà anche alcuni esami del sangue per monitorare la funzionalità del suo fegato.

Protezione solare

- Se sta prendendo Zelboraf, è possibile che diventi più sensibile alla luce del sole e che subisca delle scottature solari anche gravi. Durante il trattamento, **eviti di esporre la pelle alla luce diretta del sole.**
- Se prevede di uscire alla luce del sole:
 - indossi indumenti che proteggono la pelle, comprese testa e faccia, braccia e gambe;
 - usi burro cacao e una protezione solare ad ampio spettro [un minimo di fattore di protezione solare (SPF) 30, da riapplicare ogni 2-3 ore].
- Questo la proteggerà dalle scottature solari.

Bambini e adolescenti

Zelboraf non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti. Non sono noti gli effetti di Zelboraf in persone al di sotto dei 18 anni di età.

Altri medicinali e Zelboraf

Prima di cominciare il trattamento, informi il medico se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale (compresi quelli che ha comprato da solo in farmacia, al supermercato o in un negozio di articoli sanitari). È molto importante, dal momento che usare più di un medicinale allo stesso tempo può rafforzare o indebolire l'effetto dei medicinali.

In particolare, informi il medico se sta prendendo:

- Medicinali noti per la loro influenza sul battito cardiaco:
 - medicinali per i problemi di ritmo cardiaco (ad es. chinidina, amiodarone)
 - medicinali per la depressione (ad esempio amitriptilina, imipramina)
 - medicinali per le infezioni batteriche (ad esempio azitromicina, claritromicina)
 - medicinali per la nausea e il vomito (ad esempio ondansetron, domperidone).
- Medicinali che vengono prevalentemente eliminati da proteine metabolizzanti chiamate CYP1A2 (ad esempio caffeina, olanzapina, teofillina), CYP3A4 (ad esempio alcuni contraccettivi orali) o chiamati CYP2C8.
- Medicinali che influiscono su una proteina chiamata P-gp o BCRP (ad esempio verapamil, ciclosporina, ritonavir, chinidina, itraconazolo, gefitinib).
- Medicinali che possono essere influenzati da una proteina chiamata P-gp (ad esempio aliskiren, colchicina, digossina, everolimus, fexofenadina) o da una proteina chiamata BCRP (ad esempio metotrexate, mitoxantrone, rosuvastatina).
- Medicinali che stimolano le proteine metabolizzanti chiamate CYP3A4 o un processo metabolizzante chiamato glucuronidazione (ad esempio rifampicina, rifabutina, carbamazepina, fenitoina o erba di San Giovanni)
- Un medicinale usato per impedire la coagulazione del sangue chiamato warfarin
- Un medicinale chiamato YERVOY (ipilimumab, un altro medicinale per il trattamento del melanoma). La combinazione di questo medicinale con Zelboraf non è raccomandata a causa dell'aumento della tossicità epatica.

Se prende qualsiasi di questi medicinali (o se non ne è sicuro), si rivolga al medico prima di prendere Zelboraf.

Gravidanza e allattamento

- **Usi un adeguato metodo di contraccezione durante il trattamento** e per almeno 6 mesi dopo il termine del trattamento. Zelboraf può diminuire l'efficacia di alcuni contraccettivi orali. Informi il medico se sta prendendo un contraccettivo orale.
- L'uso di Zelboraf non è consigliato durante la gravidanza a meno che il medico consideri che il beneficio per la madre sia superiore al rischio per il bambino. Non esistono informazioni sulla sicurezza di Zelboraf in donne in gravidanza. Informi il medico se è in gravidanza o se sta pianificando una gravidanza.
- Non si sa se i componenti di Zelboraf passino nel latte materno. Non è raccomandato l'allattamento durante il trattamento con Zelboraf.

Se è in corso una gravidanza o se sta allattando con latte materno, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, chieda consiglio al medico prima di prendere questo medicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Non è noto se Zelboraf alteri la capacità di guidare o di utilizzare macchinari. Faccia attenzione all'affaticamento o ai problemi di vista che potrebbero essere un motivo per non guidare.

3. Come prendere Zelboraf

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico.

Quante compresse deve prendere

- La dose raccomandata è di 4 compresse due volte al giorno (per un totale di 8 compresse).
- Prenda 4 compresse la mattina. Successivamente, prenda 4 compresse la sera.
- Se manifesta qualsiasi effetto indesiderato, è possibile che il medico decida di continuare il trattamento, ma abbassando la dose. Prenda sempre Zelboraf esattamente come le ha detto il medico.
- In caso di vomito, continui a prendere Zelboraf come al solito e non prenda una dose supplementare.

Prendere le compresse

- Non assuma regolarmente Zelboraf a stomaco vuoto
- Inghiotta le compresse intere con un bicchiere d'acqua.

Se prende più Zelboraf di quanto deve

Se prende più Zelboraf di quanto deve, informi immediatamente il medico. Prendere troppo Zelboraf potrebbe aumentare la probabilità e la gravità degli effetti indesiderati. Non sono stati osservati casi di sovradosaggio con Zelboraf.

Se dimentica di prendere Zelboraf

- Se si dimentica una dose e mancano più di 4 ore alla dose successiva, prenda la dose appena se ne ricorda. Prenda la dose successiva alla solita ora.
- Se mancano meno di 4 ore prima della dose successiva, salti la dose dimenticata. Quindi prenda la dose successiva alla solita ora.
- Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Se interrompe il trattamento con Zelboraf

È importante che continui a prendere Zelboraf per tutto il tempo per il quale il medico glielo prescrive. Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, Zelboraf può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Reazioni allergiche gravi

Se ha qualsiasi dei seguenti effetti:

- Gonfiore al viso, labbra o lingua
- Difficoltà a respirare
- Rush
- Sensazione di svenimento

Chiami immediatamente un medico. Non usi più Zelboraf prima di aver parlato con un medico.

Informi il medico immediatamente se nota qualsiasi cambiamento nella pelle.

Gli effetti collaterali sono elencati secondo la frequenza:

Molto comuni, possono colpire più di 1 persona su 10

- Rush, prurito, pelle secca o squamosa
- Problemi della pelle, comprese le verruche
- Un tipo di tumore della pelle (carcinoma cutaneo a cellule squamose)
- Scottatura solare, aumento della sensibilità alla luce solare
- Perdita di appetito
- Mal di testa
- Alterazione del senso del gusto
- Diarrea
- Stipsi
- Sensazione di malessere (nausea), vomito
- Perdita di capelli
- Dolore muscolare o articolare, dolore muscoloscheletrico
- Dolore alle estremità
- Mal di schiena
- Sensazione di stanchezza (affaticamento)
- Febbre
- Gonfiore di solito nelle gambe (edema periferico)
- Alterazione dei risultati dei test epatici (aumento di GGT)
- Tosse.

Comuni: possono colpire fino a 1 persona su 10

- Tipi di tumore della pelle (carcinoma a cellule basali, nuovo melanoma primitivo)
- Sindrome palmo-plantare (ovvero arrossamento, desquamazione della pelle o vesciche su mani e piedi)
- Infiammazione dell'occhio (uveite)
- Paresi di Bell (una forma di paralisi facciale, spesso reversibile)
- Sensazione di formicolio o scottatura su mani e piedi
- Infiammazione delle articolazioni
- Infiammazione della radice dei capelli
- Perdita di peso
- Alterazione dei risultati dei test epatici (aumento di ALT, fosfatasi alcalina e bilirubina)
- Capogiri
- Modificazioni nell'attività elettrica del cuore (prolungamento QT)
- Infiammazione del tessuto adiposo sottocutaneo.

Non comuni: possono colpire fino a 1 persona su 100

- Reazioni allergiche che possono comprendere gonfiore del viso e difficoltà a respirare
- Blocco della circolazione sanguigna in parte dell'occhio (occlusione della vena retinica)
- Problemi ai nervi che possono produrre dolore, perdita di sensibilità e/o debolezza muscolare (neuropatia periferica)
- Infiammazione dei vasi sanguigni
- Alterazione dei risultati dei test epatici (aumento di AST)
- Un tipo di tumore (carcinoma non cutaneo a cellule squamose).

Rari: possono colpire fino a 1 persona su 1,000

- Progressione di alcuni tumori del sangue, preesistenti (leucemia mielomonocitica cronica con mutazione NRAS).
- Un tipo di reazione cutanea severa caratterizzata da rash accompagnato da febbre e infiammazione di organi interni come il fegato e il rene.

Segnalazione di effetti collaterali

Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Zelboraf

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sul blister dopo Scad/EXP. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Zelboraf

- Il principio attivo è vemurafenib. Ogni compressa rivestita con film contiene 240 milligrammi (mg) di vemurafenib (in forma di co-precipitato di vemurafenib e ipromellosa acetato succinato).
- Gli altri componenti sono:
 - Silice colloidale anidra, croscarmellosa sodica, idrossipropilcellulosa e magnesio stearato
 - Film di rivestimento: ferro ossido rosso, macrogol 3350, polivinile alcool, talco e titanio diossido.

Descrizione dell'aspetto di Zelboraf e contenuto della confezione

Le compresse di Zelboraf 240 mg rivestite con film sono di colore da bianco rosato a bianco arancione. Sono ovali con la dicitura "VEM" impressa su un lato.

Sono disponibili in blister perforati di alluminio divisibili per dose unitaria in confezioni da 56 x 1 compresse.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Regno Unito

Produttore

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

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

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

Roche d.o.o.
Tel: +385 1 4722 333

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

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Magyarország

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

Malta

(ara Renju Unit)

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

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

Κύπρος

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Sverige

Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

United Kingdom

Roche Products Ltd.
Tel: +44 (0) 1707 366000

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il {MM/AAAA}

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.