

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

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 ad un dosaggio giornaliero complessivo di 1.920 mg). Vemurafenib può essere assunto con o senza cibo, 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 di malattia 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 ed il trattamento deve essere continuato come al solito.

Aggiustamenti 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 tabelle 1 e 2). Non sono raccomandati aggiustamenti 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 (AE)

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 speciali

Anziani

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

Compromissione renale

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

Compromissione epatica

Sono disponibili dati limitati nei pazienti con compromissione epatica. Dal momento che vemurafenib viene eliminato a livello epatico, è possibile che i pazienti con compromissione epatica da moderata a severa 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 di età inferiore a 18 anni non sono state stabilite. I dati al momento disponibili sono riportati nei paragrafi 4.8, 5.1 e 5.2, ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

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

Vemurafenib è per uso orale. Le compresse devono essere inghiottite intere con acqua. 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 BRAF *wild-type*.

Reazione di ipersensibilità

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

Reazioni dermatologiche

Nei pazienti trattati con vemurafenib sono state riferite reazioni dermatologiche severe, tra cui rari casi di sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi 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 severa, occorre sospendere definitivamente il trattamento con vemurafenib.

Potenziamento della tossicità da radiazioni

Sono stati riportati casi di reazioni da richiamo e di sensibilizzazione alle radiazioni in pazienti trattati con radioterapia prima, durante o successivamente al trattamento con vemurafenib. La maggior parte dei casi erano di natura cutanea ma alcuni casi con interessamento di organi viscerali hanno avuto esito fatale (vedere paragrafi 4.5 e 4.8). Vemurafenib deve essere usato con cautela quando somministrato in concomitanza o successivamente a radioterapia.

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 devono 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 dei pazienti con compromissione epatica da moderata a severa 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.

Pancreatite

Casi di pancreatite sono stati segnalati in soggetti trattati con vemurafenib. Un dolore addominale di non certa eziologia deve essere prontamente indagato (anche con la misurazione di amilasi e lipasi nel siero). I pazienti devono essere strettamente monitorati quando riprendono il trattamento con vemurafenib dopo un episodio di pancreatite.

Danni epatici

Sono stati segnalati, con vemurafenib, casi di danno epatico, inclusi casi di danno epatico severo (vedere paragrafo 4.8). Si devono misurare gli enzimi epatici (transaminasi e fosfatasi alcalina) e la bilirubina prima di cominciare il trattamento e monitorare 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 4.8).

Tossicità renale

Tossicità renale è stata riportata con vemurafenib, da un aumento della creatinina sierica fino a nefrite interstiziale acuta e necrosi tubulare acuta. La creatinina sierica deve essere misurata prima dell'inizio del trattamento e monitorata durante il trattamento in accordo alle necessità cliniche (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

Compromissione epatica

Non è necessaria alcuna correzione della dose iniziale nei pazienti con compromissione della funzionalità epatica. I pazienti con compromissione epatica lieve dovuta a metastasi epatiche senza iperbilirubinemia possono essere monitorati secondo le raccomandazioni generali. Sono disponibili solo dati molto limitati in pazienti con compromissione epatica da moderata a severa. I pazienti con compromissione epatica da moderata a severa 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 renale

Non è necessaria alcuna correzione della dose iniziale nei pazienti con compromissione renale lieve o moderata. Sono disponibili solo dati limitati in pazienti con compromissione renale severa (vedere paragrafo 5.2). Vemurafenib deve essere utilizzato con cautela nei pazienti con compromissione renale severa, che devono essere monitorati attentamente.

Fotosensibilità

È stata segnalata fotosensibilità da lieve a severa 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).

Malattia di Dupuytren e fibromatosi plantare fasciale

Con l'utilizzo di vemurafenib sono stati segnalati casi di malattia di Dupuytren e fibromatosi plantare fasciale. La maggior parte dei casi è stata di severità da lieve a moderata, ma sono stati segnalati anche casi di malattia di Dupuytren severi ed invalidanti (vedere paragrafo 4.8).

Gli eventi devono essere gestiti attraverso la sospensione temporanea o l'interruzione definitiva del trattamento (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.

Vemurafenib può aumentare l'esposizione plasmatica di medicinali che sono substrati della P-gp. Deve essere prestata cautela, e può essere considerata una riduzione del dosaggio e/o un monitoraggio addizionale dei livelli di medicinali con ristretto indice terapeutico substrati della P-gp (NTI) (ad es digossina, dabigatran etexilato, aliskiren) quando tali medicinali sono usati in concomitanza con vemurafenib (vedere paragrafo 4.5).

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

Co-somministrazione 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 co-somministrazione 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

Vemurafenib è un inibitore moderato del CYP1A2. Dosi ripetute di 960 mg BID di vemurafenib hanno aumentato C_{max} e AUC_{inf} di una singola dose da 2 mg di tizanidina (un substrato sensibile del CYP1A2) approssimativamente di 2,2 volte (rapporto della media geometrica, range 0,7-4,9 volte) e di 4,7 volte (rapporto della media geometrica, range 0,9-16 volte), rispettivamente. In un altro studio clinico, a seguito della co-somministrazione di una dose singola di caffeina dopo dosi ripetute di vemurafenib per 15 giorni, è stato osservato un aumento medio di 2,6 volte (massimo fino a 10 volte) nell'esposizione plasmatica alla caffeina dopo trattamento con vemurafenib. È possibile quindi che vemurafenib aumenti l'esposizione plasmatica di sostanze metabolizzate prevalentemente da CYP1A2 (ad esempio agomelatina, alosetrone, duloxetina, melatonina, ramelteone, tacrina, tizanidina, teofillina) e che pertanto possano essere considerate correzioni della dose, se clinicamente indicato.

In uno studio clinico 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 39 % (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 ristretto indice terapeutico possono essere considerate correzioni della dose se clinicamente indicato (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).

A una concentrazione di vemurafenib di 10 μ M 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 μ M osservato in pazienti allo stato stazionario (approssimativamente 50 μ g/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 18%) (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.

Radioterapia

È stato riportato potenziamento della tossicità da radioterapia in pazienti trattati con vemurafenib (vedere paragrafi 4.4 e 4.8). Nella maggior parte dei casi i pazienti avevano ricevuto regimi di radioterapia con dosi maggiori o uguali a 2Gy/giorno (regimi ipofrazionati).

Interazioni di vemurafenib con i sistemi di trasporto dei farmaci

Studi *in vitro* hanno dimostrato che vemurafenib è un inibitore dei trasportatori di efflusso P-glicoproteina (P-gp) e proteina resistente al cancro della mammella (BCRP).

Uno studio di interazione farmacologica clinica ha dimostrato che dosi orali multiple di vemurafenib (960 mg due volte al giorno) hanno aumentato l'esposizione di una singola dose orale del substrato P-gp digossina, approssimativamente di 1,8 e 1,5 volte per AUC_{last} e C_{max} della digossina rispettivamente. Deve essere prestata cautela nel dosaggio di vemurafenib quando usato in concomitanza con substrati della P-gp (ad es aliskiren, ambrisentan, colchicina, dabigatran etexilato, digossina, everolimus, fexofenadina, lapatinib, maraviroc, nilotinib, posaconazolo, ranolazina, sirolimus, sitagliptin, talinolol, topotecan) e può essere presa in considerazione una riduzione della dose del medicinale somministrato in concomitanza, se clinicamente indicato.

Bisogna considerare un monitoraggio aggiuntivo dei livelli di medicinali substrati di P-gp con indice terapeutico ristretto (ad es digossina, dabigatran etexilato, aliskiren) (vedere paragrafo 4.4).

Gli effetti di vemurafenib sui medicinali che sono substrati di BCRP non sono noti.

Non si può escludere che vemurafenib possa aumentare l'esposizione di medicinali trasportati dal BCRP (ad esempio metotrexato, mitoxantrone, rosuvastatina).

Molti medicinali antitumorali sono substrati del 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 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).

In uno studio clinico, la somministrazione concomitante di una singola dose di 960 mg di vemurafenib con rifampicina ha ridotto significativamente l'esposizione plasmatica di vemurafenib del 40% circa, che risulta in un rapporto della media geometrica di AUC_{last} (con/senza rifampicina) di 0,61 (90%CI:0,48-0,78).

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 reperti istopatologici sugli organi riproduttivi (vedere paragrafo 5.3).

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

Vemurafenib ha un'influenza trascurabile 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, rash, reazione di fotosensibilità, nausea, alopecia e prurito. CuSCC è stato segnalato molto comunemente ed è stato trattato più comunemente mediante asportazione locale.

Potenziamento della tossicità da radiazione: sono state osservate reazioni da richiamo e di sensibilizzazione alle radiazioni da fonti post-marketing. Tuttavia, la frequenza di questa reazione avversa è sconosciuta poiché le informazioni relative al trattamento radioterapico, incluse le informazioni sul dosaggio delle radiazioni, non sono abitualmente raccolte nei rapporti di segnalazioni spontanee di sicurezza.

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⁽¹⁾ e successivamente alla commercializzazione⁽²⁾.

Classificazione sistemica organica	<u>Molto comune</u>	<u>Comune</u>	<u>Non comune</u>	<u>Raro</u>
Infezioni ed infestazioni		Follicolite		
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)	Carcinoma della cute a cellule squamose ^(d) , cheratosi seborroica, papilloma cutaneo	Carcinoma a cellule basali, nuovo melanoma primitivo ⁽³⁾	non-cuSCC ⁽¹⁾⁽³⁾	Leucemia Mielomonocitica cronica (CMML) ⁽²⁾⁽⁴⁾ , Adenocarcinoma pancreatico ⁽⁵⁾
Patologie del sistema emalinfopoietico			Neutropenia	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Appetito ridotto			
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		Pancreatite ⁽²⁾	
Patologie epatobiliari			Danno epatico ^{(1)(2)(g)}	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Reazione di fotosensibilità, cheratosi attinica, rash, eruzione maculo-papulare, eruzione papulare, prurito, ipercheratosi, eritema, alopecia, secchezza della cute, scottatura solare	Sindrome da eritrodismetria palmo-plantare, pannicolite (incluso eritema nodoso), cheratosi pilare	Necrolisi epidermica tossica ^(e) , sindrome di Stevens-Johnson ^(f)	Reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS) ⁽¹⁾⁽²⁾

Classificazione sistemica organica	<u>Molto comune</u>	<u>Comune</u>	<u>Non comune</u>	<u>Raro</u>
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Artralgia, mialgia, dolore alle estremità, dolore muscoloscheletrico, dolore alla schiena	Artrite, malattia di Dupuytren ⁽¹⁾⁽²⁾	Fibromatosi plantare fasciale ⁽¹⁾⁽²⁾	
Patologie renali e urinarie				Nefrite interstiziale acuta ^{(1)(2)(h)} , necrosi tubulare acuta ^{(1)(2)(h)}
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Affaticamento, piressia, edema periferico, astenia			
Esami diagnostici	Aumento di GGT ^(c)	Aumento di ALT ^(c) , aumento della fosfatasi alcalina ^(c) , aumento della bilirubina ^(c) , calo ponderale, prolungamento del QT, aumento della creatininemia ^{(1)(2)(h)}	Aumento di AST ^(c)	

⁽¹⁾ Eventi riportati nei *safety reports* nell'ambito di tutti gli studi clinici

⁽²⁾ Eventi riportati successivamente alla commercializzazione

⁽³⁾ E' ragionevole ipotizzare una relazione di causalità tra il medicinale e l'evento avverso

⁽⁴⁾ Progressione di pre-esistente leucemia mielomonocitica cronica con mutazione di NRAS.

⁽⁵⁾ Progressione di pre-esistente adenocarcinoma pancreatico con mutazioni KRAS

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Aumento degli enzimi epatici^(c)

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.

Danno epatico^(g)

Sulla base dei criteri di danno epatico indotto dal farmaco, sviluppati da un gruppo internazionale di lavoro di esperti clinici e scienziati, il danno epatico è stato definito come una qualsiasi delle seguenti anomalie dei parametri di laboratorio:

- $\geq 5x$ ULN ALT
- $\geq 2x$ ULN ALP (senza altre cause di aumento di ALP)
- $\geq 3x$ ULN ALT con aumento simultaneo della concentrazione di bilirubina $> 2x$ ULN

Carcinoma cutaneo a cellule squamose^(d) (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 dermatopatologico 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.

Potenziamento della tossicità da radiazioni

I casi segnalati includono fenomeno di richiamo, lesioni della pelle da radiazioni, polmonite da radiazioni, esofagite da radiazioni, proctite da radiazioni, epatite da radiazioni, cistite da radiazioni, e necrosi da radiazioni.

Reazioni di ipersensibilità^(e)

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 severe, occorre interrompere definitivamente il trattamento con vemurafenib (vedere paragrafo 4.4).

Reazioni dermatologiche^(f)

Nei pazienti trattati con vemurafenib sono state riferite reazioni dermatologiche severe, tra cui rari casi di sindrome di Stevens-Johnson e necrosi epidermica tossica nello studio clinico registrativo. Nei pazienti che manifestano una reazione dermatologica severa, 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).

Danno renale acuto^(h)

Sono stati riportati casi di tossicità renale con vemurafenib, dall'aumento della creatinina fino a nefrite interstiziale acuta e necrosi tubulare acuta, alcuni osservati in un contesto di eventi di disidratazione. Aumenti di creatinina sierica sono stati nella maggior parte dei casi da lievi (>1-1.5x ULN) a moderati (>1.5-3x ULN) ed è stato osservato essere reversibili (vedere tabella 4).

Tabella 4: Modifiche della creatinina dal basale nello studio di fase III

	Vemurafenib (%)	Dacarbazina (%)
Modifica ≥ 1 grado dal basale a qualsiasi grado	27,9	6,1
Modifica ≥ 1 grade dal basale al grado 3 o maggiore	1,2	1,1
• Al grado 3	0,3	0,4
• Al grado 4	0,9	0,8

Tabella 5: Casi di danno renale acuto nello studio di fase III

	Vemurafenib (%)	Dacarbazina (%)
Casi di danno renale acuto*	10,0	1,4
Casi di danno renale acuto associati ad eventi di disidratazione	5,5	1,0
Dose modificata per danno renale acuto	2,1	0

Tutte le percentuali sono espresse come casi sul totale dei pazienti esposti a ciascun medicinale.

* Comprende danno renale acuto, compromissione renale e anomalie di laboratorio coerenti con danno renale acuto.

Popolazioni speciali

Anziani

Nello studio di fase III, 94 (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.

Popolazione pediatrica

La sicurezza di vemurafenib nei bambini e negli adolescenti non è stata stabilita. Da uno studio clinico condotto su sei pazienti adolescenti non è emerso alcun nuovo segnale di sicurezza.

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 della serina-treonina chinasi BRAF.

Le mutazioni nel gene BRAF si traducono in proteine BRAF attivate in maniera costitutiva che possono causare la proliferazione cellulare senza fattori di crescita associati.

I dati preclinici generati in saggi biochimici hanno dimostrato che vemurafenib può inibire in modo potente le chinasi BRAF attivate da mutazioni del codone 600 (tabella 6).

Tabella 6: Attività inibitoria chinasi di vemurafenib contro diverse BRAF chinasi

Chinasi	Frequenza prevista nel melanoma positivo alla mutazione V600 ⁽¹⁾	Concentrazione inibente 50 (nM)
BRAF ^{V600E}	87,3	10
BRAF ^{V600K}	7,9%	7
BRAF ^{V600R}	1%	9
BRAF ^{V600D}	<0,2%	7
BRAF ^{V600G}	<0,1%	8
BRAF ^{V600M}	<0,1%	7
BRAF ^{V600A}	<0,1%	14
BRAF ^{WT}	N/A	39

⁽¹⁾Stima basata su 16,403 melanomi con mutazioni del codone 600 BRAF nel database pubblico COSMIC, versione 71 (novembre 2014).

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 la concentrazione inibente 50 (IC50) contro le linee cellulari V600-mutate (linee cellulari con mutazioni V600E, V600R, V600D e V600K) variava da 0,016 a 1,131 μ M mentre la IC50 contro le linee cellulari BRAF *wild-type* era rispettivamente di 12,06 e 14,32 μ M.

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 278 pazienti di due studi clinici di fase II (NP22657 e MO25743). 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 randomizzati 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 randomizzati 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 \geq 65 anni), tutti i pazienti avevano un performance status ECOG di 0 o 1 e la maggior parte dei pazienti aveva malattia in stadio M1c (65%). Gli *endpoint* co-primari di efficacia dello studio erano la sopravvivenza globale (OS) e la 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 7.

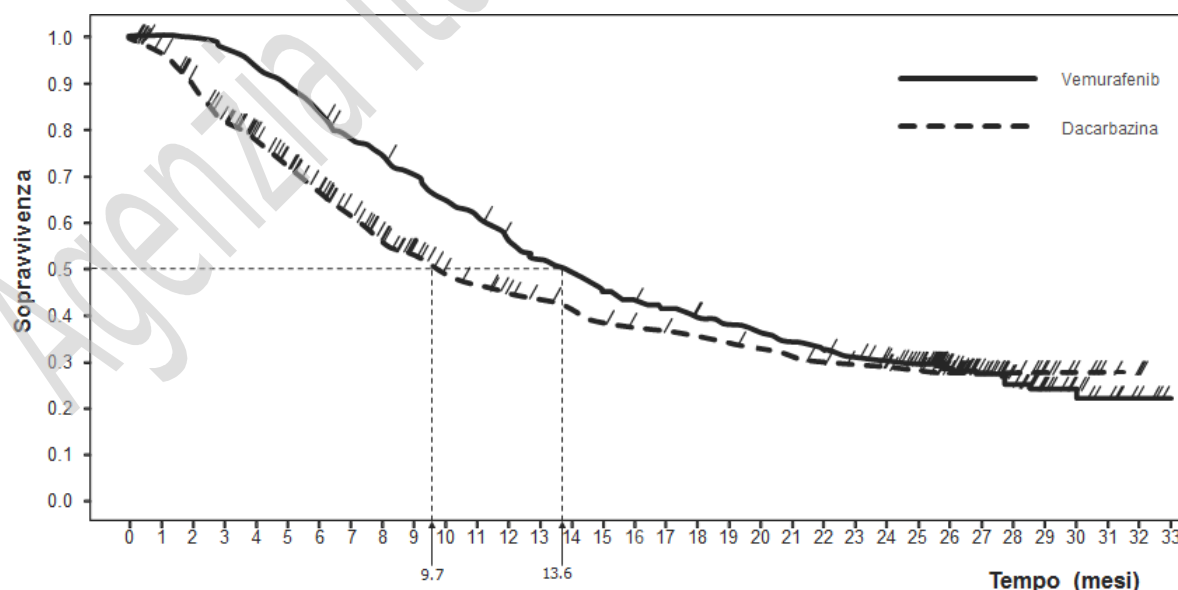
Tabella 7: Sopravvivenza globale in pazienti non trattati precedentemente, con melanoma positivo alla mutazione del BRAF V600 alla data di cut-off dello studio (N=338 dacarbazina, N=337 vemurafenib)

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) ^(w)	50 (15%)
	vemurafenib	78 (23)		
3 ottobre 2011	dacarbazina	175 (52)	0,62 (0,49, 0,77) ^(w)	81 (24%)
	vemurafenib	159 (47)		
1 febbraio 2012	dacarbazina	200 (59)	0,70 (0,57, 0,87) ^(w)	83 (25%)
	vemurafenib	199 (59)		
20 dicembre 2012	dacarbazina	236 (70)	0,78 (0,64, 0,94) ^(w)	84 (25%)
	vemurafenib	242 (72)		

^(w)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 al 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 8 mostra l'effetto del trattamento per tutte le variabili di stratificazione pre-specificate, che sono considerate fattori prognostici.

Tabella 8: Sopravvivenza globale in pazienti non trattati precedentemente, con melanoma positivo alla mutazione del BRAF V600 per LDH, stadio del tumore e stato ECOG (analisi post hoc, cut-off al 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, EGOC PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status

La Tabella 9 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 9: Tasso di risposta globale e sopravvivenza libera da progressione in pazienti non trattati precedentemente, con melanoma positivo alla mutazione del BRAF V600

	vemurafenib	dacarbazina	p-value ^(x)
Cut-off del 30 dicembre, 2010 ^(y)			
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 ^(z)			
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)	

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

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

^(z) 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 simile 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 49% 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%). Nove 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.

Risultati dello studio di fase II (MO25743) in pazienti con metastasi cerebrali

È stato condotto uno studio a singolo braccio, multicentrico (N = 146) con vemurafenib in pazienti adulti con melanoma metastatico confermato istologicamente positivo alla mutazione del BRAF V600 (secondo il cobas 4800 BRAF V600 Mutation Test) e con metastasi cerebrali. Lo studio ha incluso due coorti che arruolavano simultaneamente:

- Coorte 1 con pazienti non precedentemente trattati (N = 90): pazienti che non hanno ricevuto precedenti trattamenti per metastasi cerebrali; era consentita una precedente terapia sistemica per melanoma metastatico, esclusi gli inibitori di BRAF e gli inibitori di MEK.
- Coorte 2 con pazienti precedentemente trattati (N = 56): pazienti che sono stati precedentemente trattati per metastasi cerebrali e sono progrediti dopo questo trattamento. Per i pazienti trattati con radioterapia stereotassica (SRT) o chirurgia, deve essersi sviluppata una nuova lesione cerebrale misurabile secondo i criteri RECIST dopo questa precedente terapia.

Sono stati arruolati 146 pazienti in totale. La maggior parte erano maschi (61,6%), e Caucasici (92,5%), e l'età mediana era 54 anni (range da 26 a 83 anni), distribuiti in modo simile tra le due coorti. Il numero mediano di lesioni cerebrali al basale era 2 (range da 1 a 5), in entrambe le coorti. L'obiettivo primario di efficacia dello studio era il tasso di migliore risposta complessiva (BORR) nel cervello di pazienti con melanoma metastatico con metastasi cerebrali non precedentemente trattate, valutato da un comitato di revisione indipendente (IRC).

Gli obiettivi secondari comprendevano una valutazione dell'efficacia di vemurafenib, misurata tramite BORR nel cervello di pazienti precedentemente trattati, la durata della risposta (DOR), la sopravvivenza libera da progressione (PFS) e la sopravvivenza globale (OS) in pazienti con melanoma con metastasi cerebrali (vedere tabella 10).

Tabella 10: Efficacia di Vemurafenib in pazienti con metastasi cerebrali

	Coorte 1 Non precedentemente trattati n = 90	Coorte 2 Precedentemente trattati n = 56	Totale n = 146
BORR ^a cerebrale Numero di pazienti responsivi (%) (95% IC) ^b	16 (17,8%) (10,5, 27,3)	10 (17,9%) (8,9, 30,4)	26 (17,8%) (12,0, 25,0)
DOR ^c cerebrale(n) Mediana (mesi) (95% IC) ^d	(n = 16) 4,6 (2,9, 6,2)	(n = 10) 6,6 (2,8, 10,7)	(n = 26) 5,0 (3,7, 6,6)
BORR extracranico n (%) ^a	26 (32,9%)	9 (22,5%)	35 (29,4%)
PFS - totale Mediana (mesi) ^e (95% IC) ^d	3,7 (3,6, 3,7)	3,7 (3,6, 5,5)	3,7 (3,6, 3,7)
PFS – solo cerebrale Mediana (mesi) ^e (95% IC) ^d	3,7 (3,6, 4,0)	4,0 (3,6, 5,5)	3,7 (3,6, 4,2)
OS Mediana (mesi) (95% IC) ^d	8,9 (6,1, 11,5)	9,6 (6,4, 13,9)	9,6 (6,9, 11,5)

^a Tasso di migliore risposta complessiva confermata valutato da un comitato di revisione indipendente, numero di responsivi n (%)

^b Intervallo di Confidenza (IC) bilaterale 95% secondo il Sistema Clopper-Pearson

^c Durata della risposta valutato da un comitato di revisione indipendente

^d Stima di Kaplan-Meier

^e Valutato dallo sperimentatore

Popolazione pediatrica

Risultati dello studio di fase I (NO25390) su pazienti pediatrici

È stato condotto uno studio di fase I, con incremento progressivo della dose, volto a valutare l'uso di vemurafenib in sei pazienti adolescenti affetti da melanoma in stadio IIIC o IV positivo alla mutazione BRAF V600. Tutti i pazienti trattati avevano almeno 15 anni di età e un peso corporeo minimo di 45 kg. Tre pazienti sono stati trattati con vemurafenib 720 mg due volte al giorno, mentre gli altri tre con vemurafenib 960 mg due volte al giorno. Non è stato possibile stabilire la massima dose tollerata. Sebbene siano state osservate regressioni transitorie del tumore, il tasso di migliore risposta globale (BORR) è stato pari allo 0% (IC al 95%: 0%, 46%) sulla base delle risposte confermate. Lo studio è stato chiuso a causa dello scarso arruolamento. Per informazioni sull'uso pediatrico, vedere paragrafo 4.2.

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 viene assorbito con un T_{max} mediano approssimativamente di 4 ore a seguito di una singola dose di 960 mg (4 compresse da 240 mg). Vemurafenib mostra un'elevata variabilità inter-paziente. Nello studio di fase II, AUC_{0-8h} e C_{max} al giorno 1 erano pari a $22,1 \pm 12,7 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ e $4,1 \pm 2,3 \mu\text{g}/\text{ml}$. 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 $380,2 \pm 143,6 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ e $56,7 \pm 21,8 \mu\text{g}/\text{ml}$ 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 dei valori di C_{max} e AUC dopo un pasto e a digiuno erano rispettivamente di 2,5 e da 4,6 a 5,1. Il T_{max} mediano era aumentato da 4 a 7,5 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 $0,19 \text{ hr}^{-1}$ (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 ^{14}C 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 speciali

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 renale

Nell'analisi farmacocinetica della popolazione, effettuata avvalendosi di dati derivanti da studi clinici in pazienti con melanoma metastatico, una compromissione 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 renale severa (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Compromissione 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 epatica metabolica o escretoria sulla farmacocinetica di vemurafenib (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Popolazione pediatrica

I dati limitati di farmacocinetica ricavati da sei pazienti adolescenti di età compresa tra 15 e 17 anni affetti da melanoma in stadio IIIC o IV positivo alla mutazione BRAF V600 indicano che le caratteristiche farmacocinetiche di vemurafenib riscontrate negli adolescenti sono tendenzialmente simili a quelle osservate negli adulti. Per informazioni sull'uso pediatrico, vedere paragrafo 4.2.

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*

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 della compressa

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

3 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
Data dell'ultimo rinnovo: 22 settembre 2016

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

I requisiti per la sottomissione del periodic safety update report per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, paragrafo 7 della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche pubblicate sul portale web dell'Agenzia europea dei medicinali.

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 dei 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).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

Agenzia Italiana del Farmaco