

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Zelboraf 240 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Vienoje tabletėje yra 240 mg vemurafenibo (vemurafenibo ir hipromeliozės acetato sukcinato precipitato pavidalu).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė).

Šviesiai rausvai baltos ar baltai oranžinės spalvos, ovalios, abipus išgaubtos, maždaug 19 mm skersmens plėvele dengtos tabletės, kurių vienoje pusėje įspausta „VEM“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Vemurafenibas yra skirtas suaugusių pacientų, kuriems nustatyta BRAF V600 mutacijai teigiama nerezekuotina ar metastazavusi melanoma, gydymui monoterapija (žr. 5.1 skyrių).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Pacientų gydymą vemurafenibu turi pradėti ir prižiūrėti kvalifikuotas gydytojas, turintis patirties vartojant priešvėžinius vaistinius preparatus.

Prieš pradėdant skirti vemurafenibo, įteisintu tyrimo metodu turi būti patvirtinta, jog pacientui yra BRAF V600 mutacijos atžvilgiu teigiamas navikas (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

Dozavimas

Rekomenduojama vemurafenibo dozė yra 960 mg (keturios tabletės po 240 mg). Ją reikia gerti du kartus per parą (atitinka bendrą 1 920 mg paros dozę). Vemurafenibas gali būti vartojamas su maistu arba nevalgius, bet abi paros dozės neturi būti geriamos pastoviai esant tuščiam skrandžiui (žr. 5.2 skyrių).

Gydymo trukmė

Gydymą vemurafenibu reikia tęsti tol, kol bus nustatytas ligos progresavimas arba pasireikš nepriimtinas toksinis poveikis (žr. toliau pateiktas 1 ir 2 lenteles).

Praleidus vaisto dozę

Praleidus vaisto dozę, ją galima vartoti likus ne mažiau kaip 4 valandoms iki kitos dozės vartojimo, kad būtų išlaikytas dviejų kartų per parą dozavimo režimas. Tuo pačiu laiku dviejų dozių vartoti negalima.

Vėmimas

Jei pavartojus vemurafenibo pasireiškia vėmimas, pacientas turi nevartoti papildomos vaistinio preparato dozės, bet toliau tęsti gydymą kaip įprasta.

Dozavimo keitimas

Pasireiškus su vaisto vartojimu susijusių nepageidaujamų reakcijų ar pailgėjus QTc intervalui, gali reikėti mažinti dozę, laikinai pertraukti vaisto vartojimą ir (arba) nutraukti gydymą (žr. 1 ir 2 lenteles). Nerekomenduojama keisti dozavimo tokiu būdu, kad dozė būtų mažesnė kaip po 480 mg du kartus per parą.

Jeigu pacientui išsivystytų odos plokščialąstelinė karcinoma (odos PLK, angl. *Cutaneous Squamous Cell Carcinoma – cuSCC*), rekomenduojama toliau tęsti gydymą nekeičiant vemurafenibo dozės (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

1 lentelė. Dozės keitimo planas, remiantis nepageidaujamų reiškinių (NR) sunkumo laipsniu

Sunkumo laipsnis (CTC-AE) ^(a)	Rekomenduojamas dozės keitimas
1-ojo laipsnio ar 2-ojo laipsnio (toleruojamas)	Išlaikyti vemurafenibo vartojimą dozėmis po 960 mg du kartus per parą.
2-ojo laipsnio (netoleruojamas) ar 3-iojo laipsnio	
Pirmasis bet kurio 2-ojo arba 3-iojo laipsnio NR pasireiškimas	Nutraukti gydymą iki reiškinys taps 0 – 1-ojo laipsnio. Atnaujinti vaisto vartojimą dozėmis po 720 mg du kartus per parą (arba po 480 mg du kartus per parą, jeigu prieš tai dozė jau buvo sumažinta).
Antrasis bet kurio 2-ojo arba 3-iojo laipsnio NR pasireiškimas arba kai NR tęsiasi laikinai nutraukus vaisto vartojimą	Nutraukti gydymą iki reiškinys taps 0 – 1-ojo laipsnio. Atnaujinti vaisto vartojimą dozėmis po 480 mg du kartus per parą (arba visam laikui nutraukti vaisto vartojimą, jeigu prieš tai dozė, vartojama du kartus per parą, jau buvo sumažinta iki 480 mg).
Trečiasis bet kurio 2-ojo arba 3-iojo laipsnio NR pasireiškimas arba kai NR tęsiasi antrą kartą sumažinus vaisto dozę	Visam laikui nutraukti vaisto vartojimą.
4-jo laipsnio	
Pirmasis bet kurio 4-ojo laipsnio NR pasireiškimas	Visam laikui nutraukti vaisto vartojimą arba laikinai nutraukti gydymą vemurafenibu iki reiškinys taps 0 – 1-ojo laipsnio. Atnaujinti vaisto vartojimą dozėmis po 480 mg du kartus per parą (arba visam laikui nutraukti vaisto vartojimą, jeigu prieš tai dozė, vartojama du kartus per parą, jau buvo sumažinta iki 480 mg).
Antrasis bet kurio 4-ojo laipsnio NR pasireiškimas arba kai bet kuris 4-ojo laipsnio NR tęsiasi pirmą kartą sumažinus vaisto dozę	Visam laikui nutraukti vaisto vartojimą.

^(a) Klinikinių nepageidaujamų reiškinių sunkumas vertinamas pagal Nepageidaujamų reiškinių bendrosios terminologijos kriterijų (angl. *Common Terminology Criteria for Adverse Events – CTC-AE*) klasifikaciją, versija 4.0.

Nekontroliuojamojo, atvirojo, II fazės klinikinio tyrimo, kuriame dalyvavo anksčiau gydyti metastazavusia melanoma sergantys pacientai, metu pastebėtas nuo vaisto ekspozicijos priklausomas QT intervalo pailgėjimas. Pailgėjus QTc intervalui, gali reikėti imtis specifinių pacientų būklės stebėjimo ir gydymo priemonių (žr. 4.4 skyrių).

2 lentelė. Dozės keitimo planas, remiantis QT intervalo pailgėjimu

QTc intervalo reikšmė	Rekomenduojamas dozės keitimas
QTc >500 ms iš pradžių	Vaisto vartoti nerekomenduojama.
QTc intervalo reikšmė pailgėja iki > 500 ms ir kartu yra >60 ms pokytis, lyginant su prieš pradedant gydymą buvusiomis reikšmėmis	Visam laikui nutraukti vaisto vartojimą.
Pirmą kartą gydymo metu QTc intervalas pailgėja iki >500 ms, bet pokytis yra <60 ms lyginant su prieš pradedant gydymą buvusiomis reikšmėmis	Laikinais nutraukti vaisto vartojimą, kol QTc intervalas taps trumpesnis nei 500 ms. Paciento būklės stebėjimo priemonės nurodytos 4.4 skyriuje. Atnaujinti vaisto, geriamo du kartus per parą dozėmis po 720 mg (arba po 480 mg, jeigu prieš tai dozė jau buvo sumažinta) vartojimą.
Antrą kartą gydymo metu QTc intervalas pailgėja iki >500 ms, bet pokytis yra <60 ms lyginant su prieš pradedant gydymą buvusiomis reikšmėmis	Laikinais nutraukti vaisto vartojimą, kol QTc intervalas taps trumpesnis nei 500 ms. Paciento būklės stebėjimo priemonės nurodytos 4.4 skyriuje. Atnaujinti vaisto vartojimą dozėmis po 480 mg du kartus per parą (arba visam laikui nutraukti vaisto vartojimą, jeigu prieš tai dozė, vartojama du kartus per parą, jau buvo sumažinta iki 480 mg).
Trečią kartą gydymo metu QTc intervalas pailgėja iki >500 ms, bet pokytis yra <60 ms lyginant su prieš pradedant gydymą buvusiomis reikšmėmis	Visam laikui nutraukti vaisto vartojimą.

Tam tikrų grupių pacientai

Senyvi pacientai

Vyresniems kaip 65 metų pacientams dozės koreguoti nereikia.

Inkstų veiklos sutrikimas

Duomenų apie vaisto vartojimą pacientams, kuriems sutrikusi inkstų veikla, yra nedaug. Negalima atmesti padidėjusios vaisto ekspozicijos rizikos pacientams, kuriems yra sunkus inkstų veiklos sutrikimas. Pacientų, kuriems yra sunkus inkstų veiklos sutrikimas, būklę reikia atidžiai stebėti (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Kepenų veiklos sutrikimas

Duomenų apie vaisto vartojimą pacientams, kuriems sutrikusi kepenų veikla, yra nedaug. Kadangi vemurafenibas šalinamas pro kepenis, pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo ar sunkus kepenų veiklos sutrikimas, gali būti didesnė vaisto ekspozicija, todėl juos reikia atidžiai stebėti (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Vaikų populiacija

Vemurafenibo saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 18 metų vaikams neištirti. Turimi duomenys pateikiami 4.8, 5.1 ir 5.2 skyriuose, tačiau dozavimo rekomendacijų pateikti negalima.

Ne baltaodžiai pacientai

Vemurafenibo saugumas ir veiksmingumas kitokios rasės nei baltaodžiams pacientams neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Vemurafenibas vartojamas per burną. Tabletes reikia nuryti sveikas, užgeriant vandeniu. Jų negalima kramtyti ar smulkinti.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Prieš pradėdant skirti vemurafenibo, įteisintu tyrimo metodu turi būti patvirtinta, jog pacientui yra BRAF V600 mutacijos atžvilgiu teigiamas navikas. Vemurafenibo veiksmingumas ir saugumas pacientams, kurių navikuose nustatytos retos kitokios nei V600E ir V600K BRAF V600 mutacijos, išsamiai neištirti (žr. 5.1 skyrių). Vemurafenibo negalima vartoti pacientams, kuriems serga piktybine melanoma ir kuriems BRAF genas nepakitęs.

Padidėjusio jautrumo reakcija

Gauta pranešimų apie pasireiškusias su vemurafenibo vartojimu susijusias sunkias padidėjusio jautrumo reakcijas, įskaitant anafilaksiją (žr. 4.3 ir 4.8 skyrius). Sunkios padidėjusio jautrumo reakcijos gali pasireikšti kaip Stevens-Johnson sindromas, išplitęs išbėrimas, eritema ar hipotenzija. Pacientams, kuriems pasireiškia sunkių padidėjusio jautrumo reakcijų, gydymą vemurafenibu reikia visam laikui nutraukti.

Dermatologinės reakcijos

Atliekant pagrindinį klinikinį tyrimą buvo gauta pranešimų apie vemurafenibo vartojantiems pacientams pasireiškusias sunkias dermatologines reakcijas, įskaitant retus Stevens-Johnson sindromo ir toksinės epidermio nekrolizės atvejus. Vaistui esant rinkoje, gauta pranešimų apie vemurafenibo vartojimo metu pasireiškusius vaisto sukeltos reakcijas su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (angl. *Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms – DRESS*) atvejus (žr. 4.8 skyrių). Pacientams, kuriems pasireiškia sunkių dermatologinių reakcijų, gydymą vemurafenibu reikia visam laikui nutraukti.

Toksinio radioterapijos poveikio sustiprinimas

Gauta pranešimų apie nepageidaujamo radioterapijos poveikio atsinaujinimo ir įsijautrinimo spinduliuotės poveikiui atvejus pacientams, kuriems radioterapija buvo skirta prieš gydymą vemurafenibu, jo metu arba po jo. Daugelis šių atvejų buvo odos sutrikimų pobūdžio, tačiau kai kurie atvejai, pasireiškę vidaus organų sutrikimais, lėmė mirtį (žr. 4.5 ir 4.8 skyrius). Vemurafenibo reikia atsargiai skirti kartu arba paeiliui su radioterapija.

QT intervalo pailgėjimas

Nekontroliuojamo, atvirojo, II fazės klinikinio tyrimo, kuriame dalyvavo anksčiau gydyti metastazavusia melanoma sergantys pacientai, metu pastebėta nuo vaisto ekspozicijos priklausomo QT intervalo pailgėjimo atvejų (žr. 4.8 skyrių). Dėl pailgėjusio QT intervalo gali padidėti skilvelių aritmijų, įskaitant polimorfines skilvelių tachikardijos (*Torsade de Pointes*) atsiradimo rizika. Vemurafenibo nerekomenduojama skirti pacientams, kuriems yra nesukoreguojamas elektrolitų (įskaitant magnio) pusiausvyros sutrikimas, ilgo QT intervalo sindromas arba kurie vartoja QT intervalą ilginančių vaistinių preparatų.

Visiems pacientams prieš pradėdant skirti gydymą vemurafenibu, po vieno gydymo mėnesio ir po dozės pakeitimo reikia užregistruoti elektrokardiogramą (EKG) ir stebėti elektrolitų (įskaitant magnio) pusiausvyrą.

Papildomas stebėjimas rekomenduojamas, ypač pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo ar sunkus kepenų veiklos sutrikimas, kas mėnesį pirmaisiais trimis gydymo mėnesiais ir vėliau kas 3 mėnesius ar dažniau, kai kliniškai reikalinga. Nerekomenduojama pradėti gydymą vemurafenibu pacientams, kuriems QTc intervalas yra >500 milisekundžių (ms). Jeigu gydymo metu QTc intervalas tampa ilgesniu kaip 500 ms, vemurafenibo vartojimą reikia kuriam laikui nutraukti, koreguoti elektrolitų (įskaitant magnio) pusiausvyros sutrikimus ir koreguoti QT intervalo pailgėjimą sukeliančius kardiologinius rizikos veiksnius (pvz., stazinį širdies nepakankamumą, bradiaritmijas). Vėl pradėti gydymą galima tuomet, kai QTc intervalas tampa trumpesnis kaip 500 ms; reikia skirti mažesnę vaisto dozę, kaip nurodyta 2 lentelėje. Gydymą vemurafenibu rekomenduojama nutraukti visam laikui

tuomet, kai QTc intervalas tampa >500 ms ir kartu jo pailgėjimas yra >60 ms nuo prieš pradėdant gydymą nustatytų reikšmių.

Akių reakcijos

Gauta pranešimų apie pasireiškusias sunkias akių reakcijas, įskaitant uveitą, iritą ir tinklainės venų okliuziją. Pacientus reikia reguliariai stebėti dėl galimų akių reakcijų pasireiškimo.

Odos plokščialąstelinė karcinoma (odos PLK)

Gauta pranešimų apie vemurafenibu gydomiems pacientams pasireiškusius odos PLK atvejus (įskaitant atvejus, kurie klasifikuojami kaip keratoakantoma arba mišraus tipo keratoakantoma) (žr. 4.8 skyrių).

Rekomenduojama, kad visiems pacientams būtų atliktas odos ištyrimas prieš pradėdant skirti gydymą ir vėliau vaisto vartojimo metu reguliariai stebima odos būklė. Nustačius bet kokį įtartina odos pažeidimą, turi būti atlikta jo chirurginė ekscizija, atliktas dermatopatologinis ištyrimas ir turi būti skirtas gydymas vadovaujantis įprastomis vietinėmis gydymo rekomendacijomis. Vaistą paskyręs gydytojas turi ištirti pacientą kartą per mėnesį gydymo metu ir dar iki šešių mėnesių po vaisto vartojimo nutraukimo dėl galimo odos PLK atsiradimo. Pacientams, kuriems išsivysto odos PLK, rekomenduojama toliau tęsti gydymą nekeičiant dozės. Paciento būklę reikia stebėti dar 6 mėnesius po vemurafenibo vartojimo nutraukimo arba iki kitokio priešnavikinio gydymo pradžios. Pacientai turi būti informuoti, kad gydytojui reikia pranešti apie atsiradusius bet kuriuos odos pokyčius.

Ne odos plokščialąstelinė karcinoma (ne odos PLK)

Gauta pranešimų apie klinikinių tyrimų metu vemurafenibo vartojusiems pacientams pasireiškusius ne odos PLK atvejus. Prieš pradėdant gydymą ir vėliau kas 3 mėnesius vaisto vartojimo metu pacientams reikia ištirti galvos ir kaklo sritį, šį tyrimą turi sudaryti bent vizualinė burnos ertmės gleivinės apžiūra ir limfmazgių palpacija.

Be to, prieš pradėdant gydymą ir vėliau kas 6 mėnesius vaisto vartojimo metu pacientams reikia atlikti krūtinės ląstos kompiuterinę tomografiją (KT).

Prieš pradėdant gydymą, jį baigus ir kai kliniškai reikalinga rekomenduojama ištirti tiesiąją žarną ir dubens sritį (moterims).

Paciento būklę dėl ne odos PLK pasireiškimo reikia stebėti dar bent 6 mėnesius po vemurafenibo vartojimo nutraukimo arba iki kitokio priešnavikinio gydymo pradžios. Nustačius pokyčių, pacientus reikia gydyti remiantis priimta klinicine praktika.

Nauja pirminė melanoma

Klinikinių tyrimų metu gauta pranešimų apie pasireiškusius naujų pirminių melanomų atvejus. Jos buvo pašalintos ekscizija ir pacientai tęsė gydymą nekeičiant dozės. Stebėjimas dėl odos pokyčių turi vykti, kaip nurodyta anksčiau dėl odos plokščialąstelinės karcinomos stebėjimo.

Kiti piktybiniai augliai

Dėl savo veikimo mechanizmo vemurafenibas gali sukelti su RAS mutacijomis susijusių vėžių progresavimą (žr. 4.8 skyrių). Prieš skiriant vemurafenibo pacientams, kuriems anksčiau buvo arba šiuo metu yra nustatytas su RAS mutacija susijęs vėžys, reikia atidžiai apsvarstyti naudą ir rizikas.

Pankreatitas

Gauta pranešimų apie pankreatito pasireiškimo atvejus vemurafenibo vartojusiems asmenims. Reikia nedelsiant ištirti nepaaiškinamo pilvo skausmo atvejus (taip pat nustatant amilazės ir lipazės aktyvumą serume). Po pasireiškusio pankreatito epizodo vėl atnaujinant vemurafenibo vartojimą pacientų būklę reikia atidžiai stebėti.

Kepenų pažeidimas

Vemurafenibo vartojimo metu nustatyta kepenų pažeidimo, įskaitant sunkaus kepenų pažeidimo, atvejų (žr. 4.8 skyrių). Kepenų fermentų (transaminazių ir šarminės fosfatazės) bei bilirubino koncentracijų tyrimus reikia atlikti prieš pradėdant gydymą, vėliau tirti kas mėnesį vaisto vartojimo metu arba kai kliniškai reikalinga. Kepenų veiklos tyrimų rodiklių pokyčiams šalinti reikia mažinti vaisto dozę, laikinai ar visam laikui nutraukti gydymą (žr. 4.2 ir 4.8 skyrius).

Toksinis poveikis inkstams

Vemurafenibo vartojimo metu nustatyta toksinio poveikio inkstams (nuo padidėjusios kreatinino koncentracijos serume iki ūminio intersticinio nefrito ir ūminės inkstų kanalėlių nekrozės), atvejų. Kreatinino koncentraciją serume reikia nustatyti prieš pradėdant gydymą, o vėliau tirti gydymo metu kai kliniškai reikalinga (žr. 4.2 ir 4.8 skyrius).

Kepenų veiklos sutrikimas

Pacientams, kuriems yra kepenų veiklos sutrikimas, pradinės vaisto dozės keisti nereikia. Pacientų, kuriems dėl metastazių kepenyse yra nesunkus kepenų veiklos sutrikimas, tačiau nenustatoma hiperbilirubinemijos, būklę galima stebėti remiantis bendrosiomis rekomendacijomis. Duomenų apie vaisto vartojimą pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo ar sunkus kepenų veiklos sutrikimas, yra labai nedaug. Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo ar sunkus kepenų veiklos sutrikimas, gali padidėti vaisto ekspozicija (žr. 5.2 skyrių). Todėl šių pacientų būklę būtina atidžiai stebėti, ypač po pirmųjų kelių gydymo savaitių, kadangi per ilgesnį laikotarpį (per keletą savaitių) gali pasireikšti vaisto kumuliacija organizme. Be to, per pirmuosius tris gydymo mėnesius kas mėnesį rekomenduojama užregistruoti EKG.

Inkstų veiklos sutrikimas

Pacientams, kuriems yra nesunkus ar vidutinio sunkumo inkstų veiklos sutrikimas, pradinės vaisto dozės keisti nereikia. Duomenų apie vaisto vartojimą pacientams, kuriems yra sunkus inkstų veiklos sutrikimas, yra nedaug (žr. 5.2 skyrių). Pacientams, kuriems yra sunkus inkstų veiklos sutrikimas, vemurafenibo reikia skirti atsargiai, o šių pacientų būklę reikia atidžiai stebėti.

Padidėjęs jautrumas šviesai

Gauta pranešimų apie klinikinių tyrimų metu vemurafenibo vartojusiems pacientams pasireiškusius nesunkaus, vidutinio sunkumo ir sunkaus padidėjusio jautrumo šviesai atvejus (žr. 4.8 skyrių). Visiems pacientams reikia nurodyti, kad vemurafenibo vartojimo metu vengtų būti saulės šviesoje. Pacientams reikia patarti, kad šio vaistinio preparato vartojimo metu būdami atvira ore jie dėvėtų nuo saulės apsaugančius drabužius ir naudotų plataus spektro nuo ultravioletinių spindulių A (UVA) bei ultravioletinių spindulių B (UVB) apsaugančius kremus bei lūpų balzamą (kurių apsaugos nuo saulės (SPF) rodiklis ≥ 30); šios priemonės padės apsisaugoti nuo saulės sukkelto nudegimo. Pasireiškus 2-ojo laipsnio (netoleruojamam) ar didesnio laipsnio padidėjusiam jautrumui šviesai, rekomenduojama koreguoti vaisto dozę (žr. 4.2 skyrių).

Diupitreno kontraktūra ir delno fascijos fibromatozė

Vemurafenibo vartojusiems pacientams nustatyta Diupitreno kontraktūros ir delno fascijos fibromatozės atvejų. Daugelis šių atvejų buvo 1-ojo ar 2-ojo laipsnių, tačiau gauta pranešimų ir apie sunkius, negalią sukeliančius Diupitreno kontraktūros atvejus (žr. 4.8 skyrių).

Pasireiškus šiems atvejams, reikia sumažinti vaisto dozę arba laikinai ar visam laikui nutraukti gydymą (žr. 4.2 skyrių).

Vemurafenibo poveikis kitiems vaistiniams preparatams

Vemurafenibas gali didinti kitų vaistinių preparatų, daugiausia metabolizuojamų CYP1A2 fermento, ekspoziciją plazmoje, taip pat mažinti vaistinių preparatų, daugiausia metabolizuojamų CYP3A4 fermento, ekspoziciją plazmoje. Nerekomenduojama kartu su vemurafenibu vartoti vaistinių preparatų, kurie metabolizuojami CYP1A2 arba CYP3A4 ir kurių terapinio poveikio indeksas yra siauras. Prieš pradėdant skirti kartu su vemurafenibu, reikia apsvarstyti kitų vaistinių preparatų, kurie daugiausia metabolizuojami CYP1A2 ar CYP3A4 fermentų, dozės koregavimą, atsižvelgiant į jų gydomųjų dozių intervalą (žr. 4.5 ir 4.6 skyrius).

Vemurafenibo vartojant kartu su varfarinu, reikia imtis atsargumo priemonių ir apsvarstyti papildomų Tarptautinio normalizuoto santykio (TNS) tyrimų poreikį.

Vartojant vemurafenibo gali padidėti vaistinių preparatų, kurie yra P-gp substratais, ekspozicija plazmoje. Kartu su vemurafenibu skiriant P-gp substratų, reikia laikytis atsargumo priemonių. Kartu su vemurafenibu vartojant vaistinių preparatų, kurie yra P-gp substratais ir kurių terapinio poveikio

indeksas yra siauras (pvz., digoksino, dabigatrano eteksilato, aliskireno), reikia apsvastyti šių vaistinių preparatų dozės mažinimo ir/arba papildomo preparatų koncentracijų stebėjimo galimybę (žr. 4.5 skyrių).

Kitų vaistinių preparatų poveikis vemurafenibui

Kartu vartojant stiprių CYP3A4, P-gp ir jungimosi su gliukurono rūgštimi proceso induktorių (pvz., rifampicino, rifabutino, karbamazepino, fenitoino ar jonažolės vaistinių preparatų [hipericino]) gali sumažėti vemurafenibo ekspozicija ir, jei įmanoma, reikėtų vengti kartu vartoti (žr. 4.5 skyrių). Siekiant išlaikyti vemurafenibo veiksmingumą, reikia apsvastyti gydymo kitais silpnesnę indukcinį poveikį sukeliančiais vaistiniais preparatais galimybę. Reikia laikytis atsargumo priemonių, kai vemurafenibo skiriama kartu su stipriais CYP3A4/P-gp inhibitoriais. Pacientus reikia atidžiai stebėti dėl saugumo bei keisti dozę, kai kliniškai reikalinga (žr. 4.2 skyriuje pateiktą 1 lentelę).

Vartojimas kartu su ipilimumabu

I fazės klinikinio tyrimo metu kartu vartojant ipilimumabo (3 mg/kg kūno svorio dozę) ir vemurafenibo (po 960 mg du kartus per parą arba po 720 mg du kartus per parą), gauta pranešimų apie pasireiškusius simptomų nesukėlusius 3-iojo sunkumo laipsnio transaminazių (ALT/AST >5 x VNR) ir bilirubino (bendras bilirubinas >3x VNR) koncentracijų padidėjimo atvejus. Atsižvelgiant į šiuos preliminarius duomenis, ipilimumabo ir vemurafenibo vartoti kartu nerekomenduojama.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Vemurafenibo poveikis vaistus metabolizuojantiems fermentams

In vivo atliktų vaistinių preparatų sąveikos tyrimo su metastazavusia melanoma sergančiais pacientais rezultatai rodo, kad vemurafenibas yra vidutinio stiprumo CYP1A2 inhibitorius ir CYP3A4 induktorius.

Nerekomenduojama vemurafenibo skirti kartu su vaistiniais preparatais, kuriuos metabolizuoja CYP1A2 ir kurių terapinio poveikio indeksas yra siauras (pvz., agomelatinu, alosestronu, duloksetinu, melatoninu, ramelteonu, takrinu, tizanidinu, teofilinu). Jeigu šių vaistinių preparatų vartojimo kartu išvengti negalima, reikia imtis atsargumo priemonių, kadangi vartojant vemurafenibo gali padidėti CYP1A2 substratų ekspozicija plazmoje. Gali reikėti apsvastyti kartu vartojamo CYP1A2 substrato dozės sumažinimo galimybę, jei tai kliniškai reikalinga.

Kartu skiriant vemurafenibo, 2,6 karto padidėjo kofeino (CYP1A2 substrato) ekspozicija plazmoje (AUC). Kito klinikinio tyrimo metu skiriant vemurafenibo, vienkartinės 2 mg tizanidino (CYP1A2 substrato) dozės C_{max} ir AUC_{inf} rodikliai padidėjo, atitinkamai, maždaug 2,2 karto ir 4,7 karto.

Nerekomenduojama vemurafenibo skirti kartu su vaistiniais preparatais, kuriuos metabolizuoja CYP3A4 ir kurių terapinio poveikio indeksas yra siauras. Reikia apsvastyti jeigu šių vaistinių preparatų vartojimo kartu išvengti negalima, kadangi vartojant vemurafenibo gali sumažėti CYP3A4 substratų koncentracija plazmoje ir jų veiksmingumas gali būti sumažintas. Remiantis šiais duomenimis, gali sumažėti ir kartu su vemurafenibu vartojamų geriamųjų kontraceptinių vaistinių preparatų, kuriuos metabolizuoja CYP3A4, veiksmingumas. Gali reikėti apsvastyti CYP3A4 substratų, kurių gydomųjų dozių intervalas yra siauras, dozės koregavimo galimybę, jei tai kliniškai reikalinga (žr. 4.4 ir 4.6 skyrius).

Klinikinio tyrimo metu kartu skiriant vemurafenibo midazolamo (CYP3A4 substrato) AUC rodiklis vidutiniškai sumažėjo 39% (daugiausia sumažėjo iki 80%).

In vitro tyrimų duomenimis nustatyta, kad vemurafenibas nestipriai indukuoja CYP2B6 fermentą, kai vemurafenibo koncentracija yra 10 μ M. Iki šiol nežinoma, ar vemurafenibas, kai nusistovėjęs pusiausvyrinei apykaitai jo koncentracija pacientų plazmoje yra 100 μ M (apytiksliai 50 μ g/ml), gali mažinti kartu vartojamų CYP2B6 fermento substratų, pavyzdžiui, bupropiono, koncentraciją plazmoje.

Kartu skiriant vemurafenibo 18 % padidėjo S-varfarino (CYP2C9 substrato) AUC rodiklis. Vemurafenibo skiriant kartu su varfarinu, reikia laikytis atsargumo priemonių ir apsvastyti papildomų TNS (Tarptautinio normalizuoto santykio) rodiklio tyrimų poreikį (žr. 4.4 skyrių).

Tyrimų *in vitro* duomenimis vemurafenibas vidutiniškai slopino CYP2C8 fermentą. Šio radinio reikšmė *in vivo* nėra žinoma, tačiau negalima atmesti kliniškai reikšmingo poveikio kartu skiriamiems CYP2C8 fermento substratams pasireiškimo rizikos. CYP2C8 substratų, kurių terapinio poveikio indeksas yra siauras, kartu su vemurafenibu reikia vartoti atsargiai, kadangi gali padidėti jų koncentracijos.

Kadangi vemurafenibo pusinės eliminacijos laikas yra ilgas, visas slopinamasis vemurafenibo poveikis kartu vartojamiems vaistiniams preparatams gali nepasireikšti iki 8 parų nuo gydymo vemurafenibu pradžios.

Nutraukus vemurafenibo vartojimą, gali reikėti 8 parų išplovimo laikotarpio siekiant išvengti sąveikos su vėliau skiriamais vaistiniais preparatais.

Radioterapija

Vemurafenibo vartojusiems pacientams nustatyta toksinio radioterapijos poveikio sustiprinimo atvejų (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius). Daugeliu atvejų pacientams buvo skiriama 2 Gy ar didesnės dozės per parą radioterapijos schema (hipofrakcionuota schema).

Vemurafenibo poveikis vaistų pernašos sistemoms

In vitro tyrimų duomenimis nustatyta, kad vemurafenibas yra vaistinių medžiagų šalinimo sistemos nešėjų P-glikoproteino (P-gp) ir krūties vėžio atsparumo baltymo (angl. *breast cancer resistance protein* – BCRP) inhibitorius.

Klinikinės vaistų sąveikos tyrimo metu nustatyta, kad kartotines vemurafenibo dozes per burną (po 960 mg du kartus per parą) vartojusiems pacientams padidėjo vienkartinės per burną pavartotos P-gp substrato digoksino dozės ekspozicija, kai digoksino AUC_{last} ir C_{max} rodikliai padidėjo, atitinkamai, maždaug 1,8 ir 1,5 karto.

Vemurafenibo skiriant kartu su P-gp substratais (pvz., aliskirenu, ambrisentanu, kolchicinu, dabigatrano eteksilatu, digoksinu, everolimuzu, feksofenadinu, lapatinibu, maraviroku, nilotinibu, pozakonazolu, ranolazinu, sirolimuzu, sitagliptinu, talinololiu, topotekanu), reikia laikytis atsargumo priemonių ir gali būti svarstomas kartu vartojamų vaistinių preparatų dozės mažinimo klausimas, jei kliniškai reikalinga. Reikia apsvarstyti vaistinių preparatų, kurie yra P-gp substratais ir kurių terapinio poveikio indeksas yra siauras (pvz., digoksino, dabigatrano eteksilato, aliskireno), papildomo koncentracijų stebėjimo galimybę (žr. 4.4 skyrių).

Vemurafenibo poveikis vaistinių preparatų, kurie yra BCRP substratais, ekspozicijai nėra žinomas. Negalima atmesti galimybės, kad vemurafenibas gali didinti BCRP pernešamų vaistinių preparatų (pvz., metotreksato, mitoksantrono, rosuvastatino) ekspoziciją.

Daugelis priešvėžinių vaistinių preparatų yra BCRP substratai, todėl yra teorinė rizika, kad šie vaistiniai preparatai gali sąveikauti su vemurafenibu.

Galimas vemurafenibo poveikis kitiems nešėjams šiuo metu nežinomas.

Kartu vartojamų vaistų poveikis vemurafenibui

In vitro tyrimų duomenys rodo, kad vemurafenibas metabolizuojamas dalyvaujant CYP3A4 fermentui ir jungimosi su gliukurono rūgštimi proceso metu. Kitas svarbus vaisto eliminacijos mechanizmas yra ekskrecija su tulžimi. Tyrimais *in vitro* yra įrodyta, kad vemurafenibas yra vaistinių medžiagų šalinimo iš ląstelės nešiklių P-gp ir BCRP substratas. Ar vemurafenibas yra dar ir kitų pernašos baltymų substratas, šiuo metu nėra žinoma. Kartu skiriant stiprių CYP3A4 inhibitorių ar induktorių ar pernašos baltymų aktyvumo inhibitorių/induktorių, gali pakisti vemurafenibo koncentracija. Kartu paskyrus stipraus CYP3A4/Pgp inhibitoriaus itrakonazolo, susidarius pusiausvyrinei koncentracijai, vemurafenibo AUC rodmuo padidėjo maždaug 40 %. Vemurafenibo reikia atsargiai vartoti kartu su stipriais CYP3A4 fermento, jungimosi su gliukurono rūgštimi proceso ir (arba) pernašos baltymų inhibitoriais (pvz., ritonaviru, sakvinaviru, telitromicinu, ketokonazolu, itrakonazolu, vorikonazolu, pozakonazolu, nefazodonu, atazanaviru). Kartu su šiais vaistiniais preparatais gydomus pacientus reikia atidžiai stebėti dėl saugumo bei keisti dozę, kai kliniškai reikalinga (žr. 4.2 skyriuje pateiktą 1 lentelę).

Klinikinio tyrimo metu kartu su rifampicinu paskyrus vienkartinę 960 mg vemurafenibo dozę, reikšmingai (maždaug 40%) sumažėjo vemurafenibo ekspozicija plazmoje.

Vartojant kartu su stipriais P-gp, jungimosi su gliukurono rūgštimi proceso ir (arba) CYP3A4 fermento induktoriais (pvz., rifampicinu, rifabutinu, karbamazepinu, fenitoinu ar jonažolės (*Hypericum perforatum*) preparatais, vemurafenibo ekspozicija gali būti nepakankama, todėl tokių derinių reikėtų vengti.

P-gp bei BCRP inhibitorių, kurie nėra stiprūs CYP3A4 inhibitoriai, poveikis nežinomas. Negalima atmesti galimybės, kad tokie vaistiniai preparatai vemurafenibo farmakokinetiką galėtų keisti darydami įtaką P-gp (pvz., verapamilis, ciklosporinas, chinidinas) arba BCRP (pvz., ciklosporinas, gefitinibas) aktyvumui.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moterys ir moterų kontracepcija

Vaisingo amžiaus moterys turi naudoti veiksmingas kontracepcijos priemones gydymo metu ir dar bent 6 mėnesius po vaisto vartojimo nutraukimo.

Vartojant vemurafenibo gali sumažėti hormoninių kontraceptinių preparatų veiksmingumas (žr. 4.5 skyrių).

Nėštumas

Duomenų apie vemurafenibo vartojimą nėštumo metu nėra.

Duomenų apie teratogeninį vemurafenibo poveikį žiurkių ar triušių embrionams ir vaisiams nenustatyta (žr. 5.3 skyrių). Su gyvūnais atlikti tyrimai rodo, kad vemurafenibas praeina pro placentą. Atsižvelgiant į jo veikimo mechanizmą, vemurafenibo vartojant nėštumo metu gali pasireikšti žalingas poveikis vaisiui. Vemurafenibo nėštumo metu vartoti negalima, nebent galima nauda moteriai viršija galimą riziką vaisiui.

Žindymas

Nežinoma, ar vemurafenibo išsiskiria į motinos pieną. Pavojaus žindomiems naujagimiams ar kūdikiams negalima atmesti. Atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo naudą moteriai, reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą, ar gydymą vemurafenibu.

Vaisingumas

Specifinių vemurafenibo tyrimų su gyvūnais, siekiant nustatyti preparato poveikį vaisingumui, neatlikta. Vis dėlto kartotinių dozių toksiškumo tyrimų su žiurkėmis ir šunimis duomenimis, histopatologinių reprodukcinių patinų ir patelių organų pokyčių nenustatyta (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Vemurafenibas gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai. Pacientus reikėtų įspėti, kad gali pasireikšti nuovargis ar akių sutrikimų, dėl kurių geriau reikėtų nevairuoti.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Skiriant vemurafenibo dažniausiai pasireiškusios bet kurio sunkumo laipsnio su vaisto vartojimu susijusios nepageidaujamos reakcijos (NRV) (kurių dažnis >30%) yra sąnarių skausmas, nuovargis, išbėrimas, padidėjusio jautrumo šviesai reakcija, plaukų slinkimas, pykinimas, viduriavimas, galvos skausmas, niežulys, vėmimas, odos papiloma ir hiperkeratozė. Dažniausiai pasireiškusios 3-iojo laipsnio NRV (kurių dažnis ≥ 5 %) buvo odos PLK, keratoakantoma, išbėrimas, sąnarių skausmas ir padidėjęs gama-glutamilttransferazės (GGT) aktyvumas. Odos PLK atvejai dažniausiai buvo gydomi vietinės chirurginės ekscizijos būdu.

Nepageidaujamų reakcijų duomenų santrauka lentelėse

Toliau išvardytos melanoma sergantiems pacientams pasireiškusios NRV pagal MedDRA organų sistemų klases, pasireiškimo dažnį ir sunkumo laipsnį. Nepageidaujami reiškiniai pagal pasireiškimo dažnį skirstomi naudojant tokius dažnio apibūdinimus:

labai dažni ($\geq 1/10$);

dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$);

nedažni (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$);

reti (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$);

labai reti ($< 1/10\ 000$).

Šiame skyriuje pateikiama informacija apie 468 pacientų tarpe pasireiškusias NRV, kuri gauta atlikus III fazės, atsitiktinių imčių, atvirą klinikinį tyrimą su suaugusiais pacientais, kuriems buvo nustatyta BRAF V600 mutacijos atžvilgiu teigiama nerezekuotina arba IV stadijos melanoma, taip pat atlikus II fazės, vienos šakos klinikinį tyrimą su pacientais, kuriems buvo nustatyta BRAF V600 mutacijos atžvilgiu teigiama IV stadijos melanoma bei kuriems buvo neveiksmingas bent vienas ankstesnis gydymas sisteminio poveikio preparatais (žr. 5.1 skyrių). Be to, pateikiama informacija apie visų klinikinių tyrimų metu ir vaisto buvimo rinkoje metu gautuose saugumo duomenų pranešimuose nurodytas NRV. Visos nepageidaujamos reakcijos pateikiamos remiantis didžiausiu jų pasireiškimo dažniu II fazės ir III fazės klinikinių tyrimų metu. Kiekvienoje dažnio grupėje NRV pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka ir apibūdinamos naudojant bendrojo toksinio poveikio NCI-CTCAE klasifikacijos (versija 4.0) kriterijus.

3 lentelė. NRV, pasireiškusių vemurafenibo vartojusiems pacientams II fazės ar III fazės klinikinių tyrimų metu ir nurodytos visų klinikinių tyrimų metu⁽¹⁾ bei vaisto buvimo rinkoje metu⁽²⁾ gautuose saugumo duomenų pranešimuose

Organų sistemų klasė	<i>Labai dažni</i>	<i>Dažni</i>	<i>Nedažni</i>	<i>Reti</i>
Infekcijos ir infestacijos		Folikulitas		
Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslinti navikai (tarp jų cistos ir polipai)	Odos PLK ^(d) , keratoakantoma, seborėjinė keratozė, odos papiloma	Pamatinių ląstelių karcinoma, nauja pirminė melanoma ⁽³⁾	Ne odos PLK ⁽¹⁾⁽³⁾	Lėtinė mielomonocitinė leukemija ⁽²⁾⁽⁴⁾ , kasos adenokarcinoma ⁽⁵⁾
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai		Neutropenija		
Imuninės sistemos sutrikimai				Sarkoidozė ^{(1)(2)(j)}
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Sumažėjęs apetitas			
Nervų sistemos sutrikimai	Galvos skausmas, pakitęs skonio pojūtis, galvos svaigimas	7-ojo (veidinio) nervo paralyžius, periferinė neuropatija		
Akių sutrikimai		Uveitas	Tinklainės venos okliuzija, iridociklitas	
Kraujagyslių sutrikimai		Vaskulitas		
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Kosulys			
Virškinimo trakto sutrikimai	Viduriavimas, vėmimas, pykinimas, vidurių užkietėjimas		Pankreatitas ⁽²⁾	
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai			Kepenų pažeidimas ^{(1)(2)(g)}	
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Padidėjusio jautrumo šviesai reakcija, aktininė keratozė, išbėrimas, makulopapulinis bėrimas, niežulys, hiperkeratozė, eritema, delnų ir padų eritrodizestezijos sindromas, plaukų slinkimas, odos sausmė, nudegimas saulėje	Papulinis išbėrimas, panikulitas (įskaitant mazginę eritemą), folikulinė keratozė	Toksinė epidermio nekrolizė ^(e) , Stevens-Johnson sindromas ^(f)	Vaisto sukelta reakcija su eozinofilija ir sisteminiais simptomais ⁽¹⁾⁽²⁾
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Šąnarių skausmas, raumenų skausmas, galūnių skausmas, skeleto raumenų skausmas, nugaros skausmas	Artritas	Delno fascijos fibromatozė ⁽¹⁾⁽²⁾ Diupitreno kontraktūra ⁽¹⁾⁽²⁾	

Organų sistemų klasė	<u>Labai dažni</u>	<u>Dažni</u>	<u>Nedažni</u>	<u>Reti</u>
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai				Ūminis intersticinis nefritas ^{(1)(2) (h)} , ūminė inkstų kanalėlių nekrozė ^{(1)(2) (h)}
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Nuovargis, karščiavimas, periferinė edema, astenija			
Tyrimai		Padidėjęs ALT aktyvumas ^(c) , padidėjęs šarminės fosfatazės aktyvumas ^(c) , padidėjęs AST aktyvumas ^(c) , padidėjęs bilirubino kiekis ^(c) , padidėjusi GGT koncentracija ^(c) , sumažėjęs kūno svoris, pailgėjęs QT elektrokardiogramoje, padidėjęs kreatinino kiekis kraujyje ^{(1)(2) (h)}		
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos		Toksinio radioterapijos poveikio sustiprinimas ^{(1) (2) (i)}		

⁽¹⁾ Atvejai, nurodyti visų klinikinių tyrimų metu gautuose saugumo duomenų pranešimuose.

⁽²⁾ Atvejai, apie kuriuos pranešta vaistui esant rinkoje.

⁽³⁾ Priežastinis ryšys tarp vaistinio preparato vartojimo ir nepageidaujamo reiškinių yra bent pagrįstai galimas.

⁽⁴⁾ Anksčiau nustatytos lėtinės mielomonocitinės leukemijos su NRAS mutacija progresavimas..

⁽⁵⁾ Anksčiau nustatytos kasos adenokarcinomos su KRAS mutacija progresavimas.

Tam tikrų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas^(c)

III fazės klinikinio tyrimo metu nustatyti padidėjusio kepenų fermentų aktyvumo atvejai toliau pateikti nurodant pacientų dalį, kuriems kepenų fermentų aktyvumas nuo pradinio lygio padidėjo iki 3-iojo ar 4-ojo sunkumo laipsnių.

- Labai dažni: padidėjęs GGT aktyvumas.
- Dažni: padidėjęs ALT, šarminės fosfatazės aktyvumas, bilirubino kiekis.
- Nedažni: padidėjęs AST aktyvumas.

ALT, šarminės fosfatazės aktyvumo ir bilirubino kiekio padidėjimo iki 4-ojo sunkumo laipsnio nepastebėta.

Kepenų pažeidimas ^(g)

Remiantis tarptautinės ekspertų darbo grupės, kurią sudarė klinicianai ir mokslininkai, sukurtais vaistų vartojimo sukkelto kepenų pažeidimo nustatymo kriterijais, kepenų pažeidimas buvo apibrėžiamas kaip bet kuris iš toliau nurodytų laboratorinių rodiklių pokyčių:

- $\geq 5x$ VNR ALT aktyvumas;
- $\geq 2x$ VNR šarminės fosfatazės aktyvumas (nenustačius kitos padidėjusio šarminės fosfatazės aktyvumo priežasties);
- $\geq 3x$ VNR ALT aktyvumas ir kartu padidėjusi bilirubino koncentracija $> 2x$ VNR.

Odos plokščialąstelinė karcinoma ^(d) (odos PLK)

Vemurafenibo vartojusiems pacientams pasireiškė odos PLK atvejų. Odos PLK pasireiškimo dažnis vemurafenibo vartojusiems pacientams įvairių klinikinių tyrimų metu buvo maždaug 20%. Atlikus pakitusios odos eksciziją ir audinį ištyrus nepriklausomoje centralizuotoje dermatopatologijos laboratorijoje, daugeliu atvejų pakitimai klasifikuoti kaip PLK-keratoakantomos potipis arba turintys mišrių keratoakantomos požymių (52%). Daugelis pakitimų, kurie klasifikuoti kaip „kiti“ (43%), buvo gerybiniai odos pakitimai (pvz., paprastoji karpa, aktininė keratozė, gerybinė keratozė, cista ar gerybinė cista). Gydomo metu odos PLK atvejų paprastai atsirasdavo anksti, pirmojo pasireiškimo laiko mediana buvo 7-8 savaitės. Maždaug 33% pacientų, kuriems atsirado odos PLK, šių odos pakitimų pasireiškė daugiau kaip vieną kartą, o laiko tarp jų pasireiškimo mediana buvo 6 savaitės. Pasireiškusi odos PLK paprastai būdavo gydoma atliekant paprastą chirurginę eksciziją, ir pacientams dažniausiai būdavo tęsiamas gydymas nekeičiant vaisto dozės (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Ne odos plokščialąstelinė karcinoma (ne odos PLK)

Gauta pranešimų apie klinikinių tyrimų metu vemurafenibo vartojusiems pacientams pasireiškusių ne odos PLK atvejus. Stebėjimas dėl ne odos PLK turėtų būti vykdomas kaip nurodyta 4.4 skyriuje.

Nauja pirminė melanoma

Klinikinių tyrimų metu gauta pranešimų apie pasireiškusių naujų pirminių melanomų atvejus. Jos buvo pašalintos ekscizija ir pacientai tęsė gydymą nekeičiant dozės. Stebėjimas dėl odos pokyčių turėtų būti vykdomas kaip nurodyta 4.4 skyriuje.

Toksinio radioterapijos poveikio sustiprinimas ⁽ⁱ⁾

Gauta pranešimų apie nepageidaujamo poveikio atsinaujinimo fenomeną, žalojantį spinduliuotės poveikį odai, radiacinį pneumonitą, radiacinį ezofagitą, radiacinį proktitą, radiacinį hepatitą, radiacinį cistitą ir radiacinę nekrozę.

III fazės klinikinio tyrimo (MO25515, N = 3 219) metu toksinio radioterapijos poveikio sustiprinimo atvejų dažniau nustatyta tuomet, kai vemurafenibo vartojusiems pacientams radioterapija buvo skirta tiek prieš gydymą vemurafenibu, tiek ir šio gydymo metu (9,1 %), lyginant su tais pacientais, kuriems radioterapija ir gydymas vemurafenibu buvo skirti kartu (5,2 %), arba tais, kuriems radioterapija buvo skirta tik prieš gydymą vemurafenibu (1,5 %).

Padidėjusio jautrumo reakcijos ^(e)

Gauta pranešimų apie sunkias padidėjusio jautrumo reakcijas, įskaitant anafilaksiją, susijusias su vemurafenibo vartojimu. Sunkios padidėjusio jautrumo reakcijos gali pasireikšti kaip Stevens-Johnson sindromas, išplitęs išbėrimas, eritema ar hipotenzija. Pacientams, kuriems pasireiškia sunkių padidėjusio jautrumo reakcijų, vemurafenibo vartojimą reikia visam laikui nutraukti (žr. 4.4 skyrių).

Dermatologinės reakcijos ^(f)

Atliekant pagrindinį klinikinį tyrimą buvo gauta pranešimų apie vemurafenibo vartojantiems pacientams pasireiškusias sunkias dermatologines reakcijas, įskaitant retus Stevens-Johnson sindromo ir toksinės epidermio nekrolizės atvejus. Pacientams, kuriems pasireiškia sunkių dermatologinių reakcijų, vemurafenibo vartojimą reikia visam laikui nutraukti.

QT intervalo pailgėjimas

Atlikus atvirojo, nekontroliuojamo, II fazės QT intervalo papildomo tyrimo (NP22657), kurio metu 132 pacientai vartojo po 960 mg vemurafenibo dozę du kartus per parą, centralizuotų EKG duomenų

analizę, nustatytas nuo vaisto ekspozicijos priklausomas QTc intervalo pailgėjimas. Po pirmojo gydymo mėnesio poveikis QTc intervalui išliko stabilus, kai vidutinis pailgėjimas buvo 12-15 ms, o didžiausias vidutinis QTc intervalo pailgėjimas (15,1 ms; viršutinė 95% PI riba: 17,7 ms) stebėtas per pirmuosius 6 mėnesius (n=90 pacientų). Dviems pacientams (1,5%) nustatyta absoliuti QTc intervalo reikšmė >500 ms, dėl ko reikėjo skubaus gydymo (3-iojo sunkumo laipsnio atvejis pagal CTC klasifikaciją), ir tik vienam pacientui (0,8%) QTc intervalo pokytis nuo pradinio lygmens buvo >60 ms (žr. 4.4 skyrių).

Ūminis inkstų pažeidimas ^(h)

Vemurafenibo vartojimo metu nustatyta toksinio poveikio inkstams atvejų, pradedant nuo padidėjusios kreatinino koncentracijos serume ir baigiant ūminiu intersticiniu nefritu bei ūmine inkstų kanalėlių nekroze; kai kurių iš šių atvejų pastebėta pasireiškus dehidracijai. Kreatinino koncentracijos serume padidėjimas daugiausia buvo nežymus (>1-1,5x VNR) ar vidutinio sunkumo (>1,5-3x VNR) ir grįžtamojo pobūdžio (žr. 4 lentelę).

4 lentelė. Kreatinino koncentracijos pokyčiai nuo pradinių reikšmių III fazės tyrimo metu

	Vemurafenibas (%)	Dakarbazinas (%)
Pokytis \geq 1 laipsniu nuo pradinių reikšmių iki bet kurio sunkumo laipsnio	27,9	6,1
Pokytis \geq 1 laipsniu nuo pradinių reikšmių iki 3-iojo ar didesnio laipsnio	1,2	1,1
• Iki 3-iojo laipsnio	0,3	0,4
• Iki 4-ojo laipsnio	0,9	0,8

5 lentelė. Ūminės inkstų pažeidimo atvejai, pasireiškę III fazės tyrimo metu

	Vemurafenibas (%)	Dakarbazinas (%)
Ūminės inkstų pažeidimo atvejai*	10,0	1,4
Ūminės inkstų pažeidimo atvejai, susiję su dehidracijos reiškiniais	5,5	1,0
Dozės keitimas dėl pasireiškusios ūminės inkstų pažeidimo	2,1	0

Visos procentinės reikšmės nurodytos kaip atvejų skaičius iš bendrojo pacientų, vartojusių kiekvieno iš vaistinių preparatų, skaičiaus.

* Įskaitant ūminę inkstų pažeidimą, inkstų veiklos sutrikimą ir ūminę inkstų pažeidimą rodančius laboratorinių tyrimų rodmenų pokyčius.

Sarkoidozė ⁽ⁱ⁾

Gauta pranešimų apie vemurafenibo vartojusiems pacientams pasireiškusius sarkoidozės atvejus, dažniausiai apimančius odą, plaučius ir akis. Daugumoje tokių atvejų gydymas vemurafenibu buvo tęsiamas ir sarkoidozė arba išnyko, arba išliko.

Tam tikrų grupių pacientai

Senyvi pacientai

Devyniasdešimt keturi (28%) iš 336 III fazės klinikiniame tyrime dalyvavusių pacientų, kurie sirgo nerezekuotina ar metastazavusia melanoma ir kurie buvo gydomi vemurafenibu, buvo 65 metų amžiaus ar vyresni. Senyviems pacientams (\geq 65 metų) gali dažniau pasireikšti nepageidaujama reakcija, įskaitant odos PLK, sumažėjusį apetitą ir širdies sutrikimus.

Lytis

Klinikinių tyrimų metu skiriant vemurafenibo, pranešta apie tokias toliau išvardytas 3-iojo sunkumo laipsnio nepageidaujamas reakcijas, kurių dažniau pasireiškė moterims nei vyrams: išbėrimas, sąnarių skausmas ir padidėjęs jautrumas šviesai.

Vaikų populiacija

Vemurafenibo saugumas vaikams ir paaugliams neištirti. Klinikinio tyrimo, kuriame dalyvavo šeši paaugliai pacientai, metu naujų saugumo signalų nepastebėta.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Perdozavus vemurafenibo specifinio priešnuodžio nėra. Pacientams, kuriems pasireiškia nepageidaujamų reakcijų, reikia skirti simptominių gydymą. Klinikinių tyrimų metu vemurafenibo perdozavimo atvejų nepastebėta. Įtarus perdozavimą, vemurafenibo vartojimą reikia nutraukti ir pradėti simptominių gydymą.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – priešnavikiniai preparatai, proteinkinazės inhibitorius, ATC kodas – L01EC01.

Veikimo mechanizmas ir farmakodinaminis poveikis

Vemurafenibas yra BRAF serino-treonino kinazės inhibitorius. Dėl BRAF geno mutacijų susidaro pakitusios sudėties aktyvuoti BRAF baltymai, kurie gali skatinti ląstelių proliferaciją net nesant atitinkamų augimo veiksnių.

Ikiklinikinių tyrimų duomenys, gauti atlikus biocheminius bandymus, rodo, kad vemurafenibas gali stipriai slopinti BRAF kinazes, kai yra aktyvinančių 600 kodono mutacijų (žr. 6 lentelę).

6 lentelė. Kinazės slopinantis vemurafenibo poveikis prieš įvairias BRAF kinazes.

Kinazė	Numatomas dažnis melanomos atveju, kai nustatyta V600 mutacija ⁽¹⁾	Slopinamoji koncentracija 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}	Netaikoma	39

⁽¹⁾ Apskaičiuota iš visuomeninėje COSMIC duomenų bazėje esančių 16 403 melanomų atvejų, kai nustatytos BRAF 600 kodono mutacijos (71 duomenų bazės leidimas, 2014 m. lapkričio mėn.).

Šis slopinamasis poveikis patvirtintas ekstraceliulinio signalo reguliuojamų kinazių (ERK) fosforilavimo ir ląstelių antiproliferacinių procesų tyrimų metu su turimomis melanomos ląstelių linijomis, ekspresuojančiomis V600-mutavusį BRAF geną. Ląstelių antiproliferacinių procesų tyrimų metu slopinamoji koncentracija 50 (angl. *inhibitory concentration 50* – IC50) prieš V600 mutacijas (V600E, V600R, V600D ir V600K) ekspresuojančias ląstelių linijas svyravo nuo 0,016 iki 1,131 μM, o IC50 prieš ląstelių linijas su nemutavusiu BRAF genu buvo atitinkamai 12,06 ir 14,32 μM.

BRAF mutacijos nustatymas

Prieš pradėdant skirti vemurafenibo, įteisintu tyrimo metodu turi būti patvirtinta, jog pacientui yra BRAF V600 mutacijos atžvilgiu teigiamas navikas. II fazės ir III fazės klinikinių tyrimų metu pacientai buvo atrenkami naudojant realaus laiko polimerazių grandinių reakcijos tyrimo metodą (cobas 4800 BRAF V600 mutacijos testą). Šis testas žymimas CE ir naudojamas nustatyti BRAF mutaciją DNR, kuri išskirta iš formalinu fiksuotų, parafino blokuose esančių naviko audinio mėginių. Šis tyrimo metodas buvo sukurtas nustatyti labiausiai paplitusią BRAF V600E mutaciją, jo jautrumas yra didelis (nustato iki 5% esančias V600E sekas įprastose fiksuoto audinio DNR sekose).

Ikiklinikinių ir klinikinių tyrimų duomenys atlikus retrospektyvinę DNR sekų analizę rodo, kad šio testo metu taip pat nustatomos retesnės BRAF V600D mutacijos ir V600K mutacijos, tačiau šiuo atveju jo jautrumas mažesnis. Ištyrus ikiklinikinių ir klinikinių tyrimų metu surinktus mėginius (n=920), kuriuose atlikus cobas testą nustatyta mutacija, ir papildomai ištyrus DNR sekas, nė viename mėginyje nebuvo nustatyta nemutavusio geno (tiek naudojant Sanger, tiek 454 sekų metodą).

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Vemurafenibo veiksmingumas buvo tirtas III fazės klinikinio tyrimo (NO25026), kuriame dalyvavo 336 pacientai, ir dviejų II fazės klinikinių tyrimų (NP 22657 ir MO25743), kuriuose dalyvavo 278 pacientai, metu. Visiems pacientams turėjo būti diagnozuota išplitusi melanoma ir atlikus cobas 4800 BRAF V600 mutacijos testą turėjo būti nustatyta BRAF V600 mutacija.

III fazės klinikinio tyrimo (NO25026), kuriame dalyvavo anksčiau negydyti pacientai, rezultatai
Atvirojo, daugiacentrio, tarptautinio, atsitiktinių imčių, III fazės klinikinio tyrimo duomenys pagrindžia vemurafenibo skyrimą anksčiau negydytiems pacientams, sergantiems nerezekuotina ar metastazavusia melanoma, kuri BRAF V600E mutacijos atžvilgiu yra teigiama. Pacientai atsitiktiniu būdu buvo suskirstyti į dvi grupes ir jiems buvo skiriama arba vemurafenibo (po 960 mg du kartus per parą), arba dakarbazino (po 1000 mg/m² kūno paviršiaus ploto dozę pirmąją kiekvieno 3 savaičių periodo dieną).

Iš viso į tyrimą buvo įtraukti 675 pacientai, kurie atsitiktiniu būdu suskirstyti į vemurafenibo (n=337) arba dakarbazino (n=338) vartojančių grupes. Dauguma pacientų buvo vyrai (56%) ir baltaodžiai (99%), jų amžiaus mediana buvo 54 metai (24% jų buvo ≥ 65 metų amžiaus), visų pacientų būklė pagal ECOG skalę buvo įvertinta 0 arba 1 balu, ir daugeliui pacientų nustatyta M1c stadijos liga (65%). Tyrimo pagrindinės veiksmingumo vertinamosios baigtys buvo bendrasis išgyvenamumas (angl. *overall survival – OS*) ir išgyvenamumas iki ligos progresavimo (angl. *progression-free survival – PFS*).

Atlikus iš anksto planuotą tarpinę iki 2010 m. gruodžio 30 d. surinktų duomenų analizę, nustatyti reikšmingai pagerėję abiejų pagrindinių vertinamųjų baigčių OS (p<0,0001) ir PFS (p<0,0001) rodikliai (apskaičiavus naudojant nestratifikuoatą log-rank testą). Remiantis Saugumo duomenų stebėjimo tarybos rekomendacijomis, gauti rezultatai buvo paskelbti 2011 m. sausio mėnesį, o tyrimo atlikimas buvo modifikuotas ir dakarbazino vartojusiems pacientams buvo leista keisti gydymą į vemurafenibą. Vėliau atlikta išgyvenamumo duomenų analizė, kurios rezultatai pateikiami 7 lentelėje.

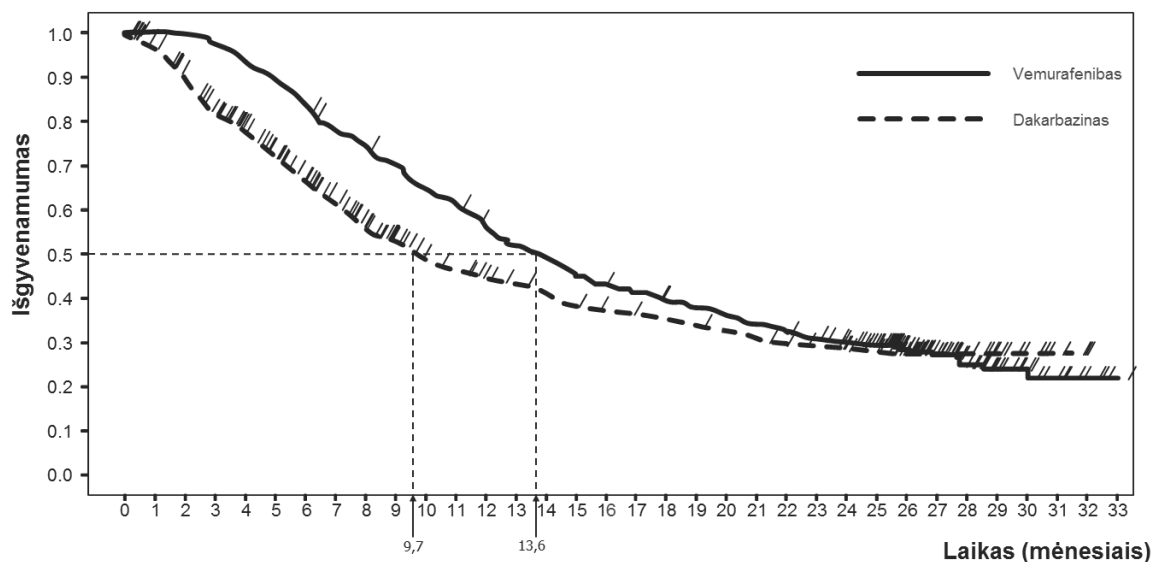
7 lentelė. Bendrojo išgyvenamumo rodikliai anksčiau negydytiems pacientams, sergantiems melanoma, kuri BRAF V600 mutacijos atžvilgiu yra teigiama, vertinant iki tyrimo duomenų analizės datos (N=338 dakarbazino, N=337 vemurafenibo vartojusiųjų grupėse)

Tyrimo duomenų analizės datos	Tiriamasis preparatas	Mirusiųjų skaičius (%)	Rizikos santykis (95% PI)	Gydymą pakeitusių pacientų skaičius (%)
2010 m. gruodžio 30 d.	dakarbazinas	75 (22)	0,37 (0,26, 0,55)	0 (netaikoma)
	vemurafenibas	43 (13)		
2011 m. kovo 31 d.	dakarbazinas	122 (36)	0,44 (0,33, 0,59) ^(w)	50 (15%)
	vemurafenibas	78 (23)		
2011 m. spalio 3 d.	dakarbazinas	175 (52)	0,62 (0,49, 0,77) ^(w)	81 (24%)
	vemurafenibas	159 (47)		
2012 m. vasario 1 d.	dakarbazinas	200 (59)	0,70 (0,57, 0,87) ^(w)	83 (25%)
	vemurafenibas	199 (59)		
2012 m. gruodžio 20 d.	dakarbazinas	236 (70)	0,78 (0,64, 0,94) ^(w)	84 (25%)
	vemurafenibas	242 (72)		

^(w) Koreguoti rezultatai gydymo keitimo metu

Nekoreguoti rezultatai gydymo keitimo metu: 2011 m. kovo 31 d. rizikos santykis (95% PI) = 0,47 (0,35, 0,62); 2011 m. spalio 3 d. rizikos santykis (95% PI) = 0,67 (0,54, 0,84); 2012 m. vasario 1 d. rizikos santykis (95% PI) = 0,76 (0,63, 0,93); 2012 m. gruodžio 20 d. rizikos santykis (95% PI) = 0,79 (0,66, 0,95)

1 pav. Bendrasis išgyvenamumas anksčiau negydytų pacientų tarpe, Kaplan-Meier kreivės (2012 m. gruodžio 20 d. analizės duomenys)



Pacientų skaičius, kuriems yra rizika																																		
Dakarbazinas	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
Vemurafenibas	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

8 lentelėje nurodytas gydymo poveikis pagal visus iš anksto numatytus stratifikacijos kintamuosius, kurie vertinami kaip prognostiniai veiksniai.

8 lentelė. Bendrojo išgyvenamumo rodikliai anksčiau negydytiems pacientams, sergantiems melanoma, kuri BRAF V600 mutacijos atžvilgiu yra teigiama, vertinant pagal LDH koncentraciją, naviko stadiją ir ECOG būklę (2012 m. gruodžio 20 d. *post-hoc* analizės duomenys, koreguoti rezultatai gydymo keitimo metu)

Stratifikacijos kintamasis	N	Rizikos santykis	95% pasikliautinumo intervalas
LDH koncentracija normali	391	0,88	0,67; 1,16
LDH koncentracija >VNR	284	0,57	0,44; 0,76
IIIc/M1A/M1B stadija	234	1,05	0,73; 1,52
MIC stadija	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 – laktato dehidrogenazė, ECOG PS – angl. *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status*

9 lentelėje nurodytas bendrasis atsako dažnis ir išgyvenamumo iki ligos progresavimo rodikliai anksčiau negydytiems pacientams, sergantiems melanoma, kuri BRAF V600 mutacijos atžvilgiu yra teigiama.

9 lentelė. Bendrasis atsako dažnis ir išgyvenamumo iki ligos progresavimo rodikliai pacientams, sergantiems melanoma, kuri BRAF V600 mutacijos atžvilgiu yra teigiama

	vemurafenibas	dakarbazinas	p reikšmė ^(x)
2010 m. gruodžio 30 d. analizės duomenys ^(y)			
Bendrasis atsako dažnis (95% PI)	48,4% (41,6%, 55,2%)	5,5% (2,8%, 9,3%)	<0,0001
Išgyvenamumas iki ligos progresavimo Rizikos santykis (95% PI)	0,26 (0,20, 0,33)		<0,0001
Įvykių skaičius (%)	104 (38%)	182 (66%)	
PFS mediana (mėnesiais) (95% PI)	5,32 (4,86, 6,57)	1,61 (1,58, 1,74)	
2012 m. vasario 1 d. analizės duomenys ^(z)			
Išgyvenamumas iki ligos progresavimo Rizikos santykis (95% PI)	0,38 (0,32, 0,46)		<0,0001
Įvykių skaičius (%)	277 (82%)	273 (81%)	
PFS mediana (mėnesiais) (95% PI)	6,87 (6,14, 6,97)	1,64 (1,58, 2,07)	

^(x) Nestratifikuotas log-rank testas analizuojant PFS ir Chi kvadrato testas analizuojant bendrąjį atsako dažnį.

^(y) 2010 m. gruodžio 30 d. viso 549 pacientams buvo analizuojami PFS duomenys ir 439 pacientams buvo analizuojami bendrojo atsako dažnio duomenys.

^(z) 2012 m. vasario 1 d, viso 675 pacientams buvo analizuojami *post-hoc* analizės atnaujinti PFS duomenys

NO25026 tyrimo metu retrospektyviai tiriant DNR genų sekas navikų audinių mėginiuose 673 pacientų pogrupyje, iš viso 57 pacientams nustatyta melanoma, kuri BRAF V600 K mutacijos atžvilgiu yra teigiama. Nepaisant nedidelio pacientų skaičiaus, vaisto veiksmingumo analizės duomenys šioje pacientų, kuriems nustatyti V600K atžvilgiu teigiami navikai, grupėje rodo, kad gydymas vemurafenibu yra panašiai naudingas vertinant OS, PFS ir patvirtinto geriausio bendrojo atsako rodiklius. Duomenų apie gydymo rezultatus melanoma sergantiems pacientams, kuriems yra reta kitokia nei V600E ir V600K BRAF V600 mutacijų atžvilgiu teigiama melanoma, nėra.

II fazės klinikinio tyrimo (NP22657), kai jame dalyvavo pacientai, kuriems buvo neveiksmingas bent vienas ankstesnis gydymas, rezultatai

Atliktas II fazės, vienos šakos, daugiacentris, tarptautinis klinikinis tyrimas, kuriame dalyvavo 132 pacientai, kuriems pagal cobas 4800 BRAF V600 mutacijos testą buvo BRAF V600E mutacijos atžvilgiu teigiama melanoma ir kuriems buvo skirtas bent vienas ankstesnis gydymo metodas. Pacientų amžiaus mediana buvo 52 metai, o 19% pacientų buvo vyresni kaip 65 metų. Dauguma pacientų buvo vyrai (61%), baltaodžiai (99%) ir daugeliui pacientų nustatyta M1c stadijos liga (61%). 49% pacientų buvo neveiksmingi du ar daugiau ankstesnių gydymo metodų. Stebėjimo trukmės mediana buvo 12,9 mėnesio (svyravo nuo 0,6 iki 20,1 mėnesio); pagrindinė vertinamoji baigtis, t. y., nepriklausomo peržiūros komiteto vertinimu nustatytas geriausio bendrojo atsako dažnis (visiškas atsakas ir dalinis atsakas), buvo 53% (95% PI: 44%, 62%). Bendrojo išgyvenamumo mediana buvo 15,9 mėnesio (95% PI: 11,6, 18,3). Bendrojo išgyvenamumo dažnis po 6 mėnesių buvo 77% (95% PI: 70%, 85%), o po 12 mėnesių buvo 58% (95% PI: 49%, 67%). Pagal retrospektyvinį Sanger DNR sekų tyrimą devyniems iš 132 į NP22657 tyrimą įtrauktų pacientų buvo V600K mutacijos atžvilgiu teigiamas navikas. Trims iš šių pacientų nustatytas dalinis atsakas, trims – stabili ligos eiga, kitiems dviems – progresuojanti liga, o vienam pacientui – duomenys buvo neįvertinami.

II fazės klinikinio tyrimo (MO25743), kai jame dalyvavo pacientai, kuriems nustatyta metastazių galvos smegenyse, rezultatai

Atliktas vienos šakos, daugiacentris vemurafenibo klinikinis tyrimas (N = 146), kuriame dalyvavo suaugę pacientai, kuriems buvo histologiškai patvirtinta metastazavusios melanomos su BRAF V600 mutacija (atlikus cobas 4800 BRAF V600 mutacijos testą) diagnozė ir kuriems nustatyta metastazių galvos smegenyse. Tyrimą sudarė dvi kohortos, į kurias pacientai buvo įtraukiami vienu metu:

- 1-ąją kohortą sudarė anksčiau negydyti pacientai (N = 90): pacientams anksčiau nebuvo skirtas gydymas nuo metastazių galvos smegenyse; jiems anksčiau galėjo būti skirtas sisteminis gydymas nuo metastazavusios melanomos, tačiau anksčiau negalėjo būti skirta BRAF inhibitorių ir MEK inhibitorių.
- 2-ąją kohortą sudarė anksčiau gydyti pacientai (N = 56): pacientams anksčiau buvo skirtas gydymas nuo metastazių galvos smegenyse, tačiau liga progresavo nepaisant šio gydymo. Pacientams, kuriems buvo skirta stereotaksinė radioterapija (SRT) arba kuriems atlikta chirurginė operacija, po šio gydymo turėjo atsirasti nauja pagal RECIST kriterijus įvertinama galvos smegenų pažaida.

Į tyrimą iš viso buvo įtraukti 146 pacientai. Dauguma pacientų buvo vyrai (61,6%) ir baltaodžiai (92,5%), pacientų amžiaus mediana buvo 54 metai (svyravo nuo 26 iki 83 metų), o šie duomenys buvo panašiai pasiskirstę abejose kohortose. Abiejų kohortų pacientams tikslinių galvos smegenų pažaidų skaičiaus mediana tyrimo pradžioje buvo 2 (svyravo nuo 1 iki 5).

Pagrindinis šio tyrimo veiksmingumo tikslas buvo geriausio bendrojo atsako dažnis (angl. *best overall response rate – BORR*) galvos smegenyse pacientams, kurie sirgo metastazavusia melanoma ir kuriems anksčiau nebuvo skirtas gydymas nuo metastazių galvos smegenyse; šis rodiklis buvo įvertintas nepriklausomo peržiūros komiteto (NPK).

Vieni iš antrinių tyrimo tikslų buvo tokie: vemurafenibo veiksmingumo vertinimas pagal BORR rodiklį galvos smegenyse pacientams, kuriems anksčiau buvo skirtas gydymas, taip pat atsako trukmė (angl. *duration of response – DOR*), išgyvenamumas iki ligos progresavimo (angl. *progression-free survival – PFS*) ir bendrasis išgyvenamumas (angl. *overall survival – OS*) pacientams, kuriems nustatyta į galvos smegenis metastazavusi melanoma (žr. 10 lentelę).

10 lentelė. Vemurafenibo veiksmingumas pacientams, kuriems yra metastazių galvos smegenyse

	1-oji kohorta Anksčiau negydyti n = 90	2-oji kohorta Anksčiau gydyti n = 56	Iš viso n = 146
BORR ^a galvos smegenyse Pacientų, kuriems nustatytas atsakas, skaičius n (%) (95% PI) ^b	16 (17,8%) (10,5, 27,3)	10 (17,9%) (8,9, 30,4)	26 (17,8%) (12,0, 25,0)
DOR ^c galvos smegenyse (n) Mediana (mėn.) (95% PI) ^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 ekstra- kranialiai n (%) ^a	26 (32,9%)	9 (22,5%)	35 (29,4%)
PFS – iš viso Mediana (mėn.) ^e (95% PI) ^d	3,7 (3,6, 3,7)	3,7 (3,6, 5,5)	3,7 (3,6, 3,7)
PFS – tik galvos smegenyse Mediana (mėn.) ^e (95% PI) ^d	3,7 (3,6, 4,0)	4,0 (3,6, 5,5)	3,7 (3,6, 4,2)
OS Mediana (mėn.) (95% PI) ^d	8,9 (6,1, 11,5)	9,6 (6,4, 13,9)	9,6 (6,9, 11,5)

^a Geriausias bendrasis patvirtintas atsako dažnis (BORR) įvertintas nepriklausomo peržiūros komiteto, pateiktas pacientų, kuriems nustatytas atsakas, skaičius n (%).

^b Dvikryptis 95 % *Clopper-Pearson* pasikliautinis intervalas (PI).

^c Atsako trukmė (DOR) įvertinta nepriklausomo peržiūros komiteto.

^d Apskaičiuota pagal *Kaplan-Meier*.

^e Įvertinta tyrėjo.

Vaikų populiacija

I fazės tyrimo (NO25390), kuriame dalyvavo vaikų populiacijos pacientai, rezultatai

Buvo atliktas I fazės dozės didinimo tyrimas, kurio metu buvo vertinamas vemurafenibo poveikis šešioms paaugliams pacientams, sirgusiems IIIC arba IV stadijos BRAF V600 mutacijai teigiama melanoma. Visi pacientai, kuriems buvo skiriama vaistinio preparato, buvo mažiausiai 15 metų amžiaus ir svėrė bent 45 kg. Trims pacientams buvo skirta po 720 mg vemurafenibo du kartus per parą, o kitiems trims pacientams buvo skirta po 960 mg vemurafenibo du kartus per parą. Didžiausia toleruotina dozė nustatyta nebuvo. Nors buvo stebėta laikina naviko regresija, remiantis patvirtintais atsako atvejais geriausiojo bendrojo atsako dažnis (BORR) buvo 0% (95% PI: 0%, 46%). Tyrimas buvo nutrauktas dėl per mažo pacientų įtraukimo. Vartojimo vaikų populiacijai informacija pateikiama 4.2 skyriuje.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Vertinant pagal Biofarmacinių preparatų klasifikacijos sistemos kriterijus, vemurafenibas yra IV klasės medžiaga (mažai tirpus ir mažai skvarbus). Farmakokinetiniai vemurafenibo rodikliai buvo nustatyti I fazės ir III fazės klinikinių tyrimų metu naudojant vieno kompartmento analizę (tirti 20 pacientų rodikliai po 15 parų vartojant po 960 mg dozę du kartus per parą ir 204 pacientų rodikliai

nusistovėjus pusiausvyrinei koncentracijai po 22 parų), taip pat populiacinės farmakokinetikos analizę naudojant apibendrintus 458 pacientų duomenis. 457 iš šių pacientų buvo baltaodžiai.

Absorbcija

I fazės tyrimo metu vaistinio preparato skiriant neatsižvelgiant į valgymą 4 pacientams, kuriems diagnozuota BRAF V600 mutacijai teigiamų piktybinių navikų, buvo nustatyta, kad biologinis prieinamumas nusistovėjus pusiausvyrinei koncentracijai, svyravo nuo 32% iki 115% (vidurkis 64%), priklausomai nuo intraveninės mikrodozės.

Pavartojus vienkartinę 960 mg dozę (keturias tabletes po 240 mg) vemurafenibo preparato absorbcijos T_{max} rodiklio mediana yra maždaug 4 valandos. Vemurafenibo absorbcijos rodikliai įvairiems pacientams labai skiriasi. II fazės tyrimo duomenimis, 1-ąją parą $AUC_{0-8 \text{ val.}}$ ir C_{max} rodikliai buvo $22,1 \pm 12,7 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ ir $4,1 \pm 2,3 \mu\text{g}/\text{ml}$. Vartojant kartotines vemurafenibo dozes du kartus per parą, pasireiškia vaisto akumuliacija. Atlikus vieno kompartmento analizę skiriant du kartus per parą po 960 mg vemurafenibo, 15-osios paros ir 1-osios paros AUC rodiklių santykis svyravo nuo 15 iki 17 kartų, C_{max} rodiklių santykis svyravo nuo 13 iki 14 kartų, o nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai $AUC_{0-8 \text{ val.}}$ ir C_{max} rodikliai buvo, atitinkamai, $380,2 \pm 143,6 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ ir $56,7 \pm 21,8 \mu\text{g}/\text{ml}$.

Maistas (daug riebalų turintys maisto produktai) didina vienkartinės 960 mg vemurafenibo dozės santykinį biologinį prieinamumą. C_{max} ir AUC rodiklių geometriniai vidurkiai, nustatyti pavalgis ir nevalgis, santykio reikšmės buvo atitinkamai 2,5 ir 4,6-5,1 karto. Vienkartinę vemurafenibo dozę pavartojus su maistu, T_{max} rodiklio mediana padidėjo nuo 4 iki 7,5 valandų.

Maisto įtaka vemurafenibo ekspozicijai nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai šiuo metu nežinoma. Pastovus vemurafenibo vartojimas esant tuščiam skrandžiui gali reikšmingai sumažinti ekspoziciją nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai, negu pastoviai vartojant vemurafenibo su maistu arba netrukus po valgio. Dėl didelės vemurafenibo akumuliacijos nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai, atsitiktinis vemurafenibo pavartojimas esant tuščiam skrandžiui, tikėtina, turi ribotą įtaką ekspozicijai nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai. Pagrindinių tyrimų metu vaisto saugumo ir veiksmingumo duomenys buvo surinkti pacientams, kurie vemurafenibo vartojo su maistu arba nevalgę.

Vaisto ekspozicijos skirtumai taip pat gali pasireikšti dėl įvairaus virškinimo trakto skysčių turinio, jų tūrio, pH reikšmės, peristaltikos ir tranzito pro virškinimo traktą laiko bei tulžies sudėties.

Nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai vidutinė vemurafenibo ekspozicija plazmoje yra stabili 24 valandų trukmės laikotarpiu, tai patvirtina prieš rytinę dozę ir praėjus 2-4 valandoms po jos vartojimo nustatytą vaisto koncentracijų plazmoje santykis, kuris vidutiniškai lygus 1,13.

Vaisto vartojant per burną, apskaičiuota absorbcijos greičio konstanta metastazavusia melanoma sergančiųjų populiacijoje yra $0,19 \text{ val}^{-1}$ (įvairiems pacientams nustatyti 101% dydžio skirtumai).

Pasiskirstymas

Atlikus populiacinę analizę apskaičiuota, kad menamas vemurafenibo pasiskirstymo tūris metastazavusia melanoma sergantiems pacientams yra 91 litras (įvairiems pacientams nustatyti 64,8% dydžio skirtumai). *In vitro* tyrimais nustatyta, kad preparatas stipriai jungiasi prie žmogaus plazmos baltymų (>99%).

Biotransformacija

Vemurafenibo ir jo metabolitų santykinės dalys buvo nustatytos atlikus masės pusiausvyrinį tyrimą žmonėms, per burną skiriant vienkartinę ^{14}C žymėto vemurafenibo dozę. *In vitro* tyrimais nustatyta, kad CYP3A4 yra svarbiausias vemurafenibą metabolizuojantis fermentas. Žmogaus organizme taip pat buvo nustatyta konjugacijos (gliukuronidacijos ir glikozilinimo) proceso metu susidarantių preparato metabolitų. Tačiau plazmoje buvo nustatoma daugiausia nemetabolizuotos medžiagos (95%). Nors nesitikima, kad metabolizuojant preparatą susidarytų reikšmingi jo metabolitų kiekiai plazmoje, negalima atmesti metabolizmo svarbos preparato ekskrecijai.

Eliminacija

Atlikus populiacinę analizę apskaičiuota, kad menamas vemurafenibo klirensas metastazavusia melanoma sergantiems pacientams yra 29,3 litrų per parą (įvairiems pacientams nustatyti 31,9% dydžio skirtumai). Atlikus populiacinę farmakokinetikos analizę nustatyta, kad pusinės vemurafenibo

eliminacijos laikotarpis yra 51,6 valandos (pusinės eliminacijos laikotarpio įvairiems pacientams 5-osios ir 95-osios procentilių dydžiai svyravo nuo 29,8 iki 119,5 valandos).

Atlikus masės pusiausvyrinį tyrimą žmonėms nustatyta, kad vemurafenibo skiriant per burną 95% dozės vidutiniškai išsiskirdavo per 18 parų. Didžiausia suvartoto preparato dalis (94%) išsiskyrė su išmatomis, o <1% – su šlapimu. Atrodo, kad išsiskyrimas per inkstus nėra svarbus vemurafenibo eliminacijos būdas, tuo tarpu nepakitęs vaistinio preparato ekskrecija su tulžimi gali būti svarbus eliminacijos būdas. *In vitro* tyrimais nustatyta, kad vemurafenibas yra P-gp substratas ir inhibitorius.

Tam tikrų grupių pacientai

Senyvi pacientai

Remiantis populiacinės farmakokinetikos analizės duomenimis, pacientų amžius neturi statistiškai reikšmingos įtakos vemurafenibo farmakokinetikai.

Lytis

Populiacinės farmakokinetikos analizės duomenys rodo, kad vyrams nustatytas 17% didesnis menamas klirensas (CL/F) ir 48% didesnis menamas pasiskirstymo tūris (V/F), lyginant su moterimis. Nežinoma, ar šie skirtumai susiję su lytimi, ar su skirtingų lyčių asmenų kūno dydžiu. Tačiau ekspozicijos skirtumai nėra pakankamai dideli, kad priklausomai nuo kūno dydžio ar lyties reikėtų keisti preparato dozę.

Inkstų veiklos sutrikimas

Atlikus klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo metastazavusia melanoma sirgę pacientai, metu surinktų duomenų populiacinę farmakokinetikos analizę nustatyta, kad nesunkus ir vidutinio sunkumo inkstų veiklos sutrikimas neįtakoja menamo vemurafenibo klirenso (kai kreatinino klirensas yra >40 ml/min.). Duomenų apie vaisto farmakokinetiką pacientams, kuriems yra sunkus inkstų veiklos sutrikimas, nėra (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Kepenų veiklos sutrikimas

Remiantis ikiklinikinių tyrimų duomenimis ir masės pusiausvyrinio tyrimo žmonėms duomenimis, didžioji vemurafenibo dalis šalinama pro kepenis. Atlikus klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo metastazavusia melanoma sirgę pacientai, metu surinktų duomenų populiacinę farmakokinetikos analizę nustatyta, kad AST ir ALT koncentracijų padidėjimas iki trijų kartų virš viršutinės normalių reikšmių ribos neįtakoja menamo vemurafenibo klirenso. Nėra pakankamai duomenų norint nustatyti, metabolinės ir ekskrecinės kepenų veiklos sutrikimo įtaką vemurafenibo farmakokinetikai (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Vaikų populiacija

Riboti farmakokinetikos šešių 15-17 metų amžiaus paauglių, kurie sirgo IIIc arba IV stadijos BRAF V600 mutacijai teigiama melanoma, organizmuose duomenys rodo, kad vemurafenibo farmakokinetikos savybės paauglių organizmuose iš esmės yra panašios į suaugusiųjų. Vartojimo vaikų populiacijai informacija pateikiama 4.2 skyriuje.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Vemurafenibo saugumo savybės buvo nustatytos atlikus ikiklinikinius tyrimus su žiurkėmis, šunimis ir triušiais.

Kartotinių dozių toksiškumo tyrimų duomenimis nustatyta, kad preparato poveikio organai taikiniai šunims yra kepenys ir kaulų čiulpai. Atlikus 13 savaičių trukmės tyrimą su šunimis nustatytas praeinant toksinis poveikis kepenims (kepenų ląstelių nekrozės ir degeneracijos atveju), skiriant tokias preparato dozes, kad susidaranti ekspozicija yra mažesnė nei numatoma ekspozicija žmogui (remiantis AUC rodiklių palyginimu). Anksčiau laiko nutraukto 39 savaičių trukmės tyrimo su šunimis duomenimis, preparato skiriant du kartus per parą nustatytas židininės kaulų čiulpų nekrozės atvejis vienam šuniui, kai susidaranti ekspozicija yra panaši kaip numatoma ekspozicija žmogui (remiantis AUC rodiklių palyginimu). *In vitro* atlikto citotoksinio poveikio kaulų čiulpams

duomenimis, nustatytas nestiprus citotoksinis poveikis kai kurioms žiurkių, šunų ir žmonių limfocitų kraujodaros ląstelėms, kai vaisto koncentracijos yra panašios į klinikinę ekspoziciją.

In vitro tyrimais nustatyta, kad apšvietus UVA spinduliais vemurafenibas yra fototoksiškas graužikų fibroblastų kultūroms, tačiau *in vivo* tyrimų metu tokio poveikio žiurkėms nenustatyta, skiriant iki 450 mg/kg kūno svorio per parą dozę (kai susidaranti ekspozicija yra mažesnė nei numatoma ekspozicija žmogui, remiantis AUC rodiklių palyginimu). Specifinių vemurafenibo tyrimų su gyvūnais tiriant poveikį vaisingumui neatlikta. Tačiau atliekant kartotinių dozių toksiškumo tyrimus, nenustatyta reprodukcinę organų histopatologinių pokyčių žiurkių bei šunų patinams ir patelėms, skiriant iki 450 mg/kg kūno svorio per parą dozę (kai susidaranti ekspozicija yra mažesnė nei numatoma ekspozicija žmogui, remiantis AUC rodiklių palyginimu). Atlikus preparato poveikio embrionų ir vaisių vystymuisi tyrimus, nenustatyta teratogeninio poveikio žiurkėms ir triušiams, jiems skiriant atitinkamai iki 250 mg/kg kūno svorio per parą dozę ir iki 450 mg/kg kūno svorio per parą dozę (susidaranti ekspozicija yra mažesnė nei numatoma ekspozicija žmogui, remiantis AUC rodiklių palyginimu). Kadangi atliekant preparato poveikio embrionų ir vaisių vystymuisi tyrimus susidariusi ekspozicija buvo mažesnė nei ekspozicija žmogui, remiantis AUC rodiklių palyginimu, yra sunku nustatyti, kokia apimtimi gautus rezultatus galima ekstrapoliuoti žmogui. Todėl negalima atmesti galimo vemurafenibo poveikio vaisiui. Preparato poveikio prenataliniam ir postnataliniam vystymuisi tyrimų neatlikta.

Nei *in vitro* tyrimų (bakterijų mutacijų tyrimo [AMES tyrimo], žmogaus limfocitų chromosomų aberacijų tyrimo), nei *in vivo* atlikto žiurkių kaulų čiulpų mikrobranduolių tyrimo duomenimis, vemurafenibo genotoksinio poveikio požymių nenustatyta.

Kancerogeninio vemurafenibo poveikio tyrimų neatlikta.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tablečių branduolys

Kroskarmelozės natrio druska

Koloidinis silicio dioksidas, bevandenis

Magnio stearatas

Hidroksipropilceliuliozė

Tablečių plėvelė

Polivinilo alkoholis

Titano dioksidas (E171)

Makrogolis 3350

Talkas

Raudonasis geležies oksidas (E172)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Aluminio/Aluminio perforuotos dalomosios lizdinės plokštelės.
Pakuotėje yra 56 x 1 plėvele dengtos tabletės (7 lizdinės plokštelės po 8 x 1 tabletę).

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Vokietija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/12/751/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2012 m. vasario 17 d.
Paskutinio perregistravimo data 2016 m. rugsėjo 22 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA 2021-11-04

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai**

Šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamo saugumo protokolo pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė) ir vėlesniuose jo atnaujinimuose, kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Zelboraf 240 mg plėvele dengtos tabletės
Vemurafenibas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Vienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 240 mg vemurafenibo (vemurafenibo ir hipromeliozės acetato sukcinato precipitato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

56 x 1 plėvele dengtos tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį
Vartoti per burną

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Vokietija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAD)

EU/1/12/751/001

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistas

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

zelboraf

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

DALOMOJI PERFORUOTA LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Zelboraf 240 mg tabletės
Vemurafenibas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Roche Registration GmbH.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Zelboraf 240 mg plėvele dengtos tabletės Vemurafenibas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Zelboraf ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Zelboraf
3. Kaip vartoti Zelboraf
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Zelboraf
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Zelboraf ir kam jis vartojamas

Zelboraf yra vaistas nuo vėžio, kurio sudėtyje yra veikliosios medžiagos vemurafenibo. Vaistas vartojamas melanoma sergantiems suaugusiems pacientams gydyti (kai melanoma išplito į kitas organizmo sritis arba jos negalima pašalinti chirurginiu būdu).

Vaisto galima vartoti tik pacientams, kurių vėžio ląstelių vadinamajame „BRAF“ gene nustatomas pokytis (mutacija). Šis pokytis galėjo lemti melanomos vystymąsi.

Zelboraf slopina šio pakitusio geno gaminamų baltymų veiklą ir lėtina ar sustabdo vėžio vystymąsi Jūsų organizme.

2. Kas žinotina prieš vartojant Zelboraf

Zelboraf vartoti negalima:

- jeigu yra **alergija** vemurafenibui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje). Alerginių reakcijų simptomais gali būti veido, lūpų ar liežuvio patinimas, apsunkintas kvėpavimas, išbėrimas ir alpimo pojūtis.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju prieš pradėdami vartoti Zelboraf.

Alerginės reakcijos

- **Vartojant Zelboraf gali pasireikšti alerginių reakcijų ir jos gali būti sunkios.** Nutraukite Zelboraf vartojimą ir nedelsdami kreipkitės medicininės pagalbos, jeigu pasireikštų bet kuris alerginės reakcijos požymis: pavyzdžiui, veido, lūpų ar liežuvio patinimas, apsunkintas kvėpavimas, išbėrimas ar alpimo pojūtis.

Sunkios odos reakcijos

- **Vartojant Zelboraf gali pasireikšti sunkių odos reakcijų.** Nutraukite Zelboraf vartojimą ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jeigu pasireikštų odos išbėrimas kartu su bet kuriuo iš toliau nurodytų simptomų: pūslėmis ant odos, pūslėmis ar žaizdomis burnos gleivinėje, odos lupimusi, karščiavimu, veido, plaštakų ar padų paraudimu arba patinimu.

Anksčiau buvęs vėžys

- **Pasakykite gydytojui, jeigu Jums anksčiau buvo nustatyta kitokio nei melanoma tipo vėžiu,** kadangi vartojant Zelboraf gali būti skatinamas tam tikro tipo vėžių progresavimas.

Radioterapijos sukeliama nepageidaujama reakcija

- **Pasakykite gydytojui, jeigu Jums anksčiau buvo skirta radioterapija arba ją planuojama skirti,** kadangi vartojant Zelboraf gali pasunkėti radioterapijos sukeliama šalutinis poveikis.

Širdies sutrikimai

- **Pasakykite gydytojui, jeigu Jums yra širdies sutrikimų, tokių, kaip jūsų širdies elektrinio aktyvumo pokytis, vadinamas „QT intervalo pailgėjimu“.** Prieš pradėdamas skirti Zelboraf ir gydymo metu Jūsų gydytojas atliks tyrimus, kad įsitikintų, jog Jūsų širdies veikla yra tinkama. Prireikus gydytojas gali nuspręsti laikinai ar visam laikui nutraukti šio vaisto vartojimą.

Akių sutrikimai

- **Zelboraf vartojimo metu gydytojas turėtų patikrinti Jūsų akis.** Nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu vaisto vartojimo metu pasireikštų akies skausmas, patinimas, paraudimas, sumažėjęs vaizdo ryškumas arba kitoks regėjimo pokytis.

Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai

- **Pasakykite gydytojui, jeigu pastebėjote koki nors neįprastą delnų srities sustorėjimą** kartu su pirštų užsilenkimu į delno pusę arba koki nors neįprastą padų sustorėjimą, kurie gali būti skausmingi.

Jūsų odos patikrinimas prieš pradėdamas gydyti, gydymo metu ir po vaisto vartojimo nutraukimo

- **Jeigu šio vaisto vartojimo metu pastebėsite kokių nors odos pokyčių, kaip galima greičiau apie tai pasakykite gydytojui.**
- Gydymo metu ir dar 6 mėnesius po vaisto vartojimo nutraukimo gydytojas reguliariai patikrins Jūsų odą ir įvertins, ar neatsirado tam tikro tipo odos vėžys, vadinamas „odos plokščialąstelinė karcinoma“.
- Paprastai šių odos pokyčių atsiranda saulės apšviečiamose odos srityse, jie neplinta ir gali būti išgydomi pašalinus chirurginiu būdu.
- Jeigu gydytojas nustatys šio tipo odos vėžį, jis gydys Jus arba nusiųs gydytis pas kitą gydytoją.
- Be to, gydytojas reguliariai apžiūrės Jūsų galvą, kaklo sritį, burnos ertmę, limfmazgius ir Jums reikės atlikti kompiuterinės tomografijos (KT) tyrimus. Tai yra atsargumo priemonės, kurių imamasi siekiant nustatyti, ar Jūsų organizme neišsivystė plokščialąstelinės karcinomos židinių. Prieš pradėdamas gydymą ir baigus vaisto vartojimą taip pat rekomenduojama ištirti lyties organų sritį (moterims) ir išeinamąją angą.
- Zelboraf vartojimo metu gali atsirasti naujų melanomos židinių. Šie židiniai paprastai šalinami chirurginiu būdu ir pacientai tęsia vaisto vartojimą. Šių židinių stebėjimas vykdomas taip pat, kaip aprašyta anksčiau apie odos plokščialąstelinę karcinomą.

Inkstų ar kepenų veiklos sutrikimai

- **Pasakykite gydytojui, jeigu Jums yra inkstų ar kepenų veiklos sutrikimų.** Šie sutrikimai gali įtakoti Zelboraf poveikį. Prieš Jums pradėdamas vartoti Zelboraf ir vėliau gydymo metu gydytojas taip pat Jums atliks kai kuriuos kraujo tyrimus, kad patikrintų Jūsų kepenų ir inkstų veiklą.

Apsauga nuo saulės

- Jeigu vartojate Zelboraf, galite tapti labiau jautrūs saulės šviesai, Jums gali atsirasti nudegimų saulėje (kurie gali būti sunkūs). Vaisto vartojimo metu **venkite, kad ant Jūsų odos nepatektų tiesioginių saulės spindulių.**
- Jeigu planuojate būti saulės šviesoje:
 - dėvėkite Jūsų odą, įskaitant galvą, veidą, rankas ir kojas, apsaugančius drabužius;
 - naudokite lūpų balzamą ir plataus poveikio spektro nuo saulės apsaugančius kremus (kurių apsaugos nuo saulės (SPF) rodiklis yra mažiausiai 30; balzamą ir kremą reikia tepti kas 2-3 valandas).
- Tai padės apsisaugoti nuo saulės sukkelto nudegimo.

Vaikams ir paaugliams

Zelboraf nerekomenduojama vartoti vaikams ir paaugliams. Zelboraf poveikis jaunesniems kaip 18 metų asmenims nežinomas.

Kiti vaistai ir Zelboraf

Prieš pradėdami vartoti Zelboraf pasakykite gydytojui, jeigu vartojate ar neseniai vartojote bet kurių kitų vaistų arba dėl to nesate tikri (įskaitant tuos, kurių išigijote be recepto vaistinėje, prekybos centre ar sveikatos priemonių parduotuvėje). Tai labai svarbu, kadangi vienu metu vartojant daugiau nei vieną vaistą, jų poveikis gali sustiprėti ar susilpnėti.

Ypatingai svarbu, kad pasakytumėte gydytojui, jeigu vartojate:

- Vaistų, kurie turi įtakos Jūsų širdies susitraukimų ritmui:
 - širdies ritmo sutrikimui gydyti vartojamų vaistų (pvz., chinidino, amjodarono);
 - vaistų nuo depresijos (pvz., amitriptilino, imipramino);
 - vaistų nuo bakterijų sukeltų infekcijų (pvz., azitromicino, klaritromicino);
 - vaistų nuo pykinimo ir vėmimo (pvz., ondansetrono, domperidono).
- Vaistų, pvz., kofeino, olanzapino, teofilino, arba pvz., kai kurių geriamųjų kontraceptikų, kurie iš organizmo daugiausia pašalinami medžiagų apykaitoje dalyvaujančių baltymų, vadinamų atitinkamai CYP1A2 ir CYP3A4 ar vadinamų CYP2C8.
- Vaistų, kurie turi įtakos P-gp arba BCRP vadinamų baltymų poveikiui (pvz., verapamilio, ciklosporino, ritonaviro, chinidino, itrakonazolo, gefitinibo).
- Vaistų, kuriuos gali įtakoti P-gp vadinamas baltymas (pvz., aliskireno, kolchicino, digoksino, everolimuzo, feksofenadino) arba kuriuos gali įtakoti BCRP vadinamas baltymas (pvz., metotreksato, mitoksantrono, rosuvastatino).
- Vaistų, kurie skatina medžiagų apykaitoje dalyvaujančių baltymų, vadinamų CYP3A4, poveikį arba gliukuronidacija vadinamą medžiagų apykaitos procesą (pvz., rifampicino, rifabutino, karbamazepino, fenitoino arba jonažolės preparatų).
- Vaistų, kurie stipriai slopina medžiagų apykaitoje dalyvaujančio baltymo, vadinamo CYP3A4, poveikį (pvz., ritonaviro, sakvnaviro, telitromicino, ketokonazolo, itrakonazolo, vorikonazolo, pozakonazolo, nefazodono, atazanaviro).
- Nuo kraujo krešulių susidarymo apsaugančio vaisto, vadinamo varfarinu.
- Vaisto, vadinamo ipilimumabo, kito vaisto melanomai gydyti. Dėl didesnio toksinio poveikio kepenims šio vaisto vartoti kartu su Zelboraf nerekomenduojama.

Jeigu vartojate kurių nors iš šių vaistų arba dėl to nesate tikri, prieš pradėdami vartoti Zelboraf apie tai pasakykite gydytojui.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

- **Naudokite tinkamas kontracepcijos priemones gydymo metu** ir dar bent 6 mėnesius po vaisto vartojimo nutraukimo. Zelboraf vartojimo metu gali sumažėti kai kurių geriamųjų kontraceptikų veiksmingumas. Jeigu vartojate geriamųjų kontraceptikų, apie tai pasakykite gydytojui.
- Zelboraf nerekomenduojama vartoti nėštumo metu, nebent Jūsų gydytojas mano, kad nauda motinai viršija galimą riziką kūdikiui. Informacijos apie Zelboraf vartojimo nėštumo metu saugumą nėra. Pasakykite gydytojui, jeigu esate nėščia ar planuojate pastoti.

- Nėra žinoma, ar Zelboraf sudėtyje esančių medžiagų patenka į moters pieną. Zelboraf vartojimo metu žindyti kūdikio nerekomenduojama.

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Zelboraf sukelia šalutinius poveikius, kurie gali turėti įtakos Jūsų gebėjimui vairuoti ar valdyti mechanizmus. Būkite atsargūs, nes pasireiškus nuovargiui ar akių sutrikimams reikėtų nevairuoti.

Svarbi informacija apie kai kurias Zelboraf sudėtyje esančias medžiagas

Šio vaisto tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Zelboraf

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją.

Kiek tablečių reikėtų vartoti

- Rekomenduojama vaisto dozė yra 4 tabletės. Tokią dozę reikia gerti du kartus per parą (iš viso 8 tabletės).
- Vartokite 4 tabletes ryte. Po to vartokite 4 tabletes vakare.
- Jeigu pasireiškia šalutinių reiškinių, gydytojas gali nuspręsti toliau tęsti gydymą, tačiau sumažinus Jūsų vartojamą vaisto dozę. Visada vartokite Zelboraf tiksliai kaip nurodė gydytojas.
- Jeigu pasireiškia vėmimas, Zelboraf vartokite toliau, kaip įprasta, papildomos dozės nevartokite.

Tablečių vartojimas

- Nevartokite Zelboraf reguliariai esant tuščiam skrandžiui.
- Nurykite tabletes sveikas užgerdami stikline vandens. Tablečių negalima kramtyti ar smulkinti.

Ką daryti pavartojus per didelę Zelboraf dozę?

Pavartoję per didelę Zelboraf dozę, nedelsdami kreipkitės į gydytoją. Pavartojus per didelę Zelboraf dozę, gali dažniau pasireikšti ar pasunkėti šalutinis poveikis. Zelboraf perdozavimo atvejų nepastebėta.

Pamiršus pavartoti Zelboraf

- Jeigu pamiršote pavartoti vaisto dozę ir dar liko daugiau kaip 4 valandos iki kitos dozės vartojimo, tiesiog išgerkite vaisto dozę kaip galima greičiau prisiminus. Kitą dozę vartokite įprastu laiku.
- Jeigu liko mažiau kaip 4 valandos iki kitos dozės vartojimo, pamirštos dozės nevartokite. Kitą dozę vartokite įprastu laiku.
- Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Nustojus vartoti Zelboraf

Svarbu tęsti Zelboraf vartojimą tiek laiko, kiek Jums nurodė gydytojas. Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Sunkios alerginės reakcijos

Jeigu Jums pasireikštų bet kuris iš toliau išvardytų požymių:

- veido, lūpų ar liežuvio patinimas;
- apsunkintas kvėpavimas;
- išbėrimas;

- silpnumo pojūtis;
- Nedelsdami kreipkitės į gydytoją. Nevartokite daugiau Zelboraf, kol nepakalbėsite su gydytoju.

Pacientams, kuriems prieš gydymą Zelboraf, jo metu arba po jo skiriama radioterapija, gali pasunkėti radioterapijos sukeliamas šalutinis poveikis. Šių reiškinių gali pasireikšti toje srityje, kuri buvo gydoma radioterapija, pavyzdžiui, odoje, stemplėje, šlapimo pūslėje, kepenyse, tiesiojoje žarnoje ir plaučiuose.

Nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu Jums pasireiškėtų kuris nors iš toliau nurodytų simptomų:

- odos išbėrimas, pūslių susidarymas, odos lupimasis ar spalvos pakitimas;
- dusulys, kuris gali pasireikšti kartu su kosuliu, karščiavimu ar šaltkrėčiu (pneumonitas);
- apsunkintas ar skausmingas rijimas, krūtinės skausmas, rėmuo ar refluksas rūgštimi (ezofagitas).

Kaip galima greičiau pasakykite gydytojui, jeigu pastebėsite kokių nors odos pokyčių.

Šalutiniai reiškiniai išvardyti toliau pagal jų pasireiškimo dažnį:

Labai dažnas (gali pasireikšti daugiau kaip 1 pacientui iš 10):

- Bėrimas, niežulys, sausa ar pleiskanojanti oda
- Odos sutrikimai, įskaitant karpas
- Tam tikro tipo odos vėžys (odos plokščialąstelinė karcinoma)
- Delnų ir padų sindromas (t. y., plaštakų ir pėdų paraudimas, odos lupimasis arba pūslių susidarymas)
- Saulės sukeltas nudegimas, padidėjęs jautrumas saulės šviesai
- Apetito netekimas
- Galvos skausmas
- Pakitęs skonio pojūtis
- Viduriavimas
- Vidurių užkietėjimas
- Šleikštulys (pykinimas), vėmimas
- Plaukų slinkimas
- Sąnarių ar raumenų skausmas, skeleto raumenų skausmas
- Galūnių skausmas
- Nugaros skausmas
- Nuovargio pojūtis (nuovargis)
- Galvos svaigimas
- Karščiavimas
- Patinimas, paprastai kojų (periferinė edema)
- Kosulys

Dažnas (gali pasireikšti mažiau negu 1 iš 10 pacientų):

- Tam tikro tipo odos vėžys (pamatinė ląstelių karcinoma, nauja pirminė melanoma)
- Po plaštakos delno oda esančių audinių sustorėjimas, dėl kurio gali į vidų sulinkti pirštai; sunkūs šios būklės atvejai gali sukelti negalią
- Akies uždegimas (uveitas)
- Veidinio nervo paralyžius (veido perkreipimas, kuris dažniausiai yra praeinantis)
- Dilgčiojimo ar deginimo pojūtis plaštakose ir pėdose
- Sąnarių uždegimas
- Plaukų šaknų uždegimas
- Sumažėjęs kūno svoris
- Kraujagyslių uždegimas
- Nervų veiklos sutrikimas, dėl kurio gali pasireikšti skausmas, susilpnėti jutimas ir (arba) pasireikšti raumenų silpnumas (periferinė neuropatija)
- Kepenų veiklos tyrimų rodiklių pokyčiai (padidėjęs ALT, šarminės fosfatazės aktyvumas ir bilirubino kiekis)
- Širdies elektrinio aktyvumo pokyčiai (QT intervalo pailgėjimas)

- Po oda esančio riebalinio audinio uždegimas
- Pakitę inkstų veiklą rodantys kraujo tyrimo rodikliai (padidėjęs kreatinino kiekis)
- Kepenų veiklos tyrimų rodiklių pokyčiai (padidėjęs GGT aktyvumas)
- Sumažėjęs baltųjų kraujo ląstelių skaičius (neutropenija)

Nedažnas (gali pasireikšti mažiau negu 1 iš 100 pacientų):

- Alerginės reakcijos, kurios gali pasireikšti veido patinimu ir apsunkintu kvėpavimu
- Tam tikros akies dalies kraujotakos sutrikimas (tinklainės venos užsikimšimas)
- Kasos uždegimas
- Kepenų veiklos tyrimų rodiklių pokyčiai arba kepenų pažeidimas, įskaitant sunkaus kepenų pažeidimo atvejus, kai kepenys pažeidžiamos tokiu mastu, kad negali visiškai vykdyti savo funkcijos
- Tam tikro tipo vėžys (ne odos plokščialąstelinė karcinoma)
- Po pėdos pado oda esančių audinių sustorėjimas; sunkūs šios būklės atvejai gali sukelti negalią

Retas (gali pasireikšti mažiau negu 1 iš 1 000 pacientų):

- Tam tikro tipo anksčiau nustatyto vėžio su RAS mutacijomis (lėtinės mielomonocitinės leukemijos, kasos adenokarcinomos) progresavimas
- Tam tikro tipo sunki odos reakcija, kuriai būdingas bėrimas ir kartu pasireiškiantis karščiavimas ir vidinių organų uždegimas (pavyzdžiui, kepenų ir inkstų)
- Uždegiminė liga, dažniausiai apimanti odą, plaučius ir akis (sarkoidozė)
- Tam tikro tipo inkstų pažeidimas, kuriam būdingas uždegimas (ūminis intersticinis nefritas) arba inkstų kanalėlių pažeidimas (ūminė inkstų kanalėlių nekrozė).

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai (kaip pranešti žiūrėkite žemiau). Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

VVKT prie LR SAM

Žirmūnų g. 139A

LT 09120, Vilnius

Tel: 8 800 73568

Faksas: 8 800 20131

El. paštas: NepageidaujamaR@vvkt.lt

Interneto svetainė: www.vvkt.lt

5. Kaip laikyti Zelboraf

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės po „Tinka iki“ ir lizdinės plokštelės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Zelboraf sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra vemurafenibas. Vienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 240 miligramų (mg) vemurafenibo (vemurafenibo ir hipromeliozės acetato sukcinato precipitato pavidalu).
- Pagalbinės medžiagos yra:

- tablečių branduolys: bevandenis koloidinis silicio dioksidas, kroskarmeliozės natrio druska, hidroksipropilceliuliozė ir magnio stearatas;
- tablečių plėvelė: raudonasis geležies oksidas (E172), makrogolis 3350, polivinilo alkoholis, talkas ir titano dioksidas (E171).

Zelboraf išvaizda ir kiekis pakuotėje

Zelboraf 240 mg plėvele dengtos tabletės yra šviesiai rausvai baltos ar baltai oranžinės spalvos ovalios tabletės, kurių vienoje pusėje įspausta „VEM“.

Jos tiekiamos perforuotose aliuminio dalomosiose lizdinėse plokštelėse, supakuotos į pakuotes po 56 x 1 tabletes.

Registruotojas

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Vokietija

Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

Lietuva

UAB “Roche Lietuva”
Tel: +370 5 2546799

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas 2021 m. lapkričio mėn.

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.