

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Zelboraf 240 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 240 mg vemurafenib (som et ko-presipitat av vemurafenib og hypromelloseacetatsuccinat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tablett).

Svakt rosa til svakt oransje, oval, bikonveks, filmdrasjert tablett på ca. 19 mm, med "VEM" preget på én side.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Vemurafenib er indisert som monoterapi til voksne pasienter med BRAF V600 mutasjonspositiv inoperabel eller metastaserende melanom (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med vemurafenib bør igangsettes og overvåkes av kvalifisert lege med erfaring i bruk av legemidler mot kreft.

Før behandling med vemurafenib igangsettes, må BRAF V600 mutasjonspositiv tumorstatus være bekreftet med en validert test (se pkt. 4.4 og 5.1).

Dosering

Anbefalt dose av vemurafenib er 960 mg (fire tabletter á 240 mg) to ganger daglig (tilsvarende en døgndose på 1920 mg). Vemurafenib kan tas til eller utenom et måltid, men konsekvent inntak av begge daglige doser på tom mage bør unngås (se pkt. 5.2).

Behandlingsvarighet

Behandlingen med vemurafenib bør fortsette inntil sykdomsprogresjon eller utvikling av uakseptabel toksisitet (se tabell 1 og 2 nedenfor).

Utelatte/glemte doser

Dersom en dose utelates eller glemmes, kan den tas inntil 4 timer før neste dose, slik at regimet med administrering to ganger daglig opprettholdes. Begge doser skal ikke tas samtidig.

Oppkast

Ved oppkast etter administrering av vemurafenib skal pasienten ikke ta en ekstra dose av legemidlet, men behandlingen skal fortsette som vanlig.

Dosejustering

Behandling av bivirkninger eller QTc-forlengelse kan nødvendiggjøre dosereduksjon, midlertidig opphold og/eller permanent seponering av behandlingen (se tabell 1 og 2). Dosejusteringer til mindre enn 480 mg to ganger daglig anbefales ikke.

Dersom pasienten utvikler kutant plateepitelkarsinom (cuSCC), anbefales det å fortsette behandlingen uten å justere vemurafenibdosen (se pkt. 4.4 og 4.8).

Tabell 1: Skjema for dosejustering, basert på grad av eventuell bivirkning

Grad (i henhold til CTC-AE) ^(a)	Anbefalt dosejustering
Grad 1 eller grad 2 (tolerabel)	Oppretthold en vemurafenibdose på 960 mg to ganger daglig
Grad 2 (intolerabel) eller grad 3	
Første gangs forekomst av enhver grad 2 eller 3 bivirkning	Opphold i behandlingen inntil grad 0-1. Fortsett så behandlingen med 720 mg to ganger daglig (eller 480 mg to ganger daglig hvis dosen allerede er redusert).
Andre gangs forekomst av enhver grad 2 eller 3 bivirkning eller vedvarende bivirkning etter behandlingsopphold	Opphold i behandlingen inntil grad 0-1. Fortsett så behandlingen med 480 mg to ganger daglig (eller seponer permanent hvis dosen allerede er redusert til 480 mg to ganger daglig).
Tredje gangs forekomst av enhver grad 2 eller 3 bivirkning eller vedvarende bivirkning etter andre dosereduksjon	Permanent seponering
Grad 4	
Første gangs forekomst av enhver grad 4 bivirkning	Permanent seponering av behandlingen eller opphold i behandlingen inntil grad 0-1. Fortsett behandlingen med 480 mg to ganger daglig (eller seponer permanent hvis dosen allerede er redusert til 480 mg to ganger daglig).
Andre gangs forekomst av enhver grad 4 bivirkning eller vedvarende grad 4 bivirkning etter første dosereduksjon	Permanent seponering

^(a) Intensiteten av kliniske bivirkninger gradert etter CTC-AE v4.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events).

I en ukontrollert, åpen fase II-studie ble eksponeringsavhengig QT-forlengelse observert hos tidligere behandlede pasienter med metastaserende melanom. Håndtering av QTc-forlengelse kan kreve spesifikke overvåkingstiltak (se pkt 4.4).

Tabell 2: Skjema for dosejustering, basert på forlengelse av QT-intervallet

QTc-verdi	Anbefalt dosejustering
QTc > 500 ms før oppstart av behandling (ved baseline)	Behandling anbefales ikke.
QTc-økning med verdier på både > 500 ms og > 60 ms forandring fra verdier før behandling	Permanent seponering.
Første gangs forekomst av QTc > 500 ms under behandlingen og forandring av verdi fra før behandling forblir < 60 ms	Midlertidig opphold i behandlingen inntil QTc kommer under 500 ms. Se overvåkingstiltak under pkt 4.4. Gjenoppta behandlingen med 720 mg to ganger daglig (eller 480 mg to ganger daglig hvis dosen allerede er redusert).
Andre gangs forekomst av QTc > 500 ms under behandlingen og forandring av verdi fra før behandling forblir < 60 ms	Midlertidig opphold i behandlingen inntil QTc kommer under 500 ms. Se overvåkingstiltak under pkt 4.4. Fortsett behandlingen med 480 mg to ganger daglig (eller seponer permanent hvis dosen allerede er redusert til 480 mg to ganger daglig).
Tredje gangs forekomst av QTc > 500 ms under behandlingen og forandring av verdi fra før behandling forblir < 60 ms	Permanent seponering.

*Spesielle pasientgrupper***Eldre**

Ingen spesiell dosejustering er nødvendig hos pasienter > 65 år.

Nedsatt nyrefunksjon

Det er begrensede data hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Det kan ikke utelukkes risiko for økt eksponering hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon bør overvåkes nøye (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Det er begrensede data hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Siden vemurafenib elimineres via leveren, kan pasienter med moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon oppleve økt eksponering, og de bør overvåkes nøye (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av vemurafenib hos barn under 18 år har ikke blitt fastslått. For tiden tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2, men ingen doseringsanbefalinger kan gis.

Ikke-kaukasiske pasienter

Sikkerhet og effekt av vemurafenib hos ikke-kaukasiske pasienter har ikke blitt fastslått. Ingen data er tilgjengelige.

Administrasjonsmåte

Vemurafenib skal tas oralt. Tablettene skal svelges hele med vann. De skal ikke tygges eller knuses.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Før behandling med vemurafenib igangsettes, må BRAF V600 mutasjonspositiv tumorstatus være bekreftet med en validert test. Sikkerhet og effekt av vemurafenib hos pasienter med tumor med sjeldne BRAF-mutasjoner, annet enn V600E og V600K, er ikke fastslått (se pkt. 5.1). Vemurafenib skal ikke brukes til pasienter med villtype BRAF malignt melanom.

Overfølsomhetsreaksjon

Alvorlige overfølsomhetsreaksjoner, deriblant anafylaksi, er rapportert i forbindelse med behandling med vemurafenib (se pkt. 4.3 og 4.8). Alvorlige overfølsomhetsreaksjoner omfatter Stevens-Johnsons syndrom, generalisert utslett, erytem eller hypotensjon. Dersom pasienten får alvorlige overfølsomhetsreaksjoner, skal behandlingen med vemurafenib seponeres permanent.

Dermatologiske reaksjoner

Alvorlige dermatologiske reaksjoner er rapportert hos pasienter som får vemurafenib, inkludert sjeldne tilfeller av Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse, i klinisk registreringsstudie. Legemiddelutløst reaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) er rapportert i forbindelse med vemurafenib etter markedsføring (se pkt. 4.8). Dersom pasienten får en alvorlig dermatologisk reaksjon, skal behandlingen med vemurafenib seponeres permanent.

Potensering av strålingstoksisitet

Tilfeller av forsinket strålereaksjon («radiation recall») og økt strålefølsomhet er rapportert hos pasienter behandlet med stråling enten før, under eller etter behandling med vemurafenib. De fleste tilfellene var kutane, men enkelte tilfeller som rammet indre organer hadde dødelig utfall (se pkt. 4.5 og 4.8). Vemurafenib skal brukes med forsiktighet når det gis samtidig eller sekvensielt med strålebehandling.

QT-forlengelse

I en ukontrollert, åpen fase II-studie ble eksponeringsavhengig QT-forlengelse observert hos tidligere behandlede pasienter med metastaserende melanom (se pkt. 4.8). QT-forlengelse kan føre til økt risiko for ventrikkelarytmi, deriblant torsade de pointes. Behandling med vemurafenib anbefales ikke hos pasienter med ukorrigerbare elektrolyttforstyrrelser (inkludert magnesium) eller lang QT-syndrom, eller hos pasienter som bruker legemidler som man vet forlenger QT-intervallet.

Elektrokardiogram (EKG) og elektrolytter (inkludert magnesium) må overvåkes hos alle pasienter før behandling med vemurafenib, etter én måneds behandling og etter dosejustering. Ytterligere overvåking anbefales særlig hos pasienter med moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon hver måned i løpet av de første tre behandlingsmånedene, deretter hver 3. måned eller oftere hvis klinisk indisert. Hos pasienter med QTc > 500 millisekunder (ms) anbefales ikke igangsetting av behandling med vemurafenib. Dersom QTc overskrider 500 ms under behandlingen, bør behandlingen med vemurafenib seponeres midlertidig, elektrolyttforstyrrelser (inkludert magnesium) korrigeres og risikofaktorer for QT-forlengelse (f.eks. kongestiv hjertesvikt, bradyarytmier) kontrolleres. Behandlingen bør startes på nytt når QTc er redusert til under 500 ms og med en lavere dose som beskrevet i tabell 2. Permanent seponering anbefales hvis QTc øker med verdier på både > 500 ms og > 60 ms forandring fra verdier før behandling.

Oftalmologiske reaksjoner

Alvorlige oftalmologiske reaksjoner, inkludert uveitt, iritt og retinal veneokklusjon er rapportert. Pasienter skal overvåkes rutinemessig for oftalmologiske reaksjoner.

Kutant plateepitelkarsinom (cuSCC)

Det er rapportert tilfeller av kutant plateepitelkarsinom (deriblant undertypene keratoakantom eller blandet keratoakantom) hos pasienter behandlet med vemurafenib (se pkt. 4.8).

Det anbefales at alle pasienter gjennomgår en dermatologisk undersøkelse før igangsetting av behandlingen og at dette følges opp under behandlingen. Alle mistenkelige hudlesjoner bør fjernes kirurgisk, innsendes for histopatologisk undersøkelse og behandles i henhold til lokal standard. Forskrivende lege bør undersøke pasienten med tanke på kutant plateepitelkarsinom hver måned under

behandlingen og i inntil seks måneder etter avsluttet behandling. Dersom pasienten utvikler kutant plateepitelkarsinom, anbefales det å fortsette behandlingen uten dosejustering. Oppfølgingen bør fortsette i 6 måneder etter seponering av vemurafenib eller inntil igangsetting av annen antineoplastisk behandling. Pasienten bør anmodes om å informere lege ved eventuelle hudendringer.

Ikke-kutant plateepitelkarsinom (non-cuSCC)

Tilfeller av ikke-kutant plateepitelkarsinom er rapportert i kliniske studier der pasienter fikk vemurafenib. Pasienten bør gjennomgå en undersøkelse av hode og hals, i det minste med en visuell inspeksjon av munnslimhinnen samt lymfeknutepalpasjon av halsen, før igangsetting av behandlingen og hver 3. måned under behandlingen. I tillegg bør pasienten gjennomgå en CT-undersøkelse (computertomografi) av brystregionen før igangsetting av behandlingen og deretter hver 6. måned under behandlingen.

Analundersøkelser og bekkenundersøkelser (av kvinner) anbefales før og etter behandling eller når det vurderes som klinisk indisert.

Oppfølging med tanke på ikke-kutant plateepitelkarsinom bør fortsette i 6 måneder etter seponering av vemurafenib eller inntil igangsetting av annen antineoplastisk behandling. Unormale funn skal håndteres i henhold til klinisk praksis.

Nytt primært melanom

Nye primære melanomer er rapportert i kliniske studier. Disse ble fjernet kirurgisk, og pasientene fortsatte behandlingen uten dosejustering. Videre oppfølging med tanke på nye hudlesjoner bør skje som beskrevet ovenfor for kutant plateepitelkarsinom.

Andre maligniteter

Vemurafenib kan, basert på virkningsmekanisme, forårsake progresjon av kreft forbundet med RAS-mutasjoner (se pkt. 4.8). Nytt og risiko vurderes nøye før vemurafenib administreres til pasienter med tidligere eller samtidig kreft forbundet med RAS-mutasjon.

Pankreatitt

Pankreatitt er rapportert hos personer behandlet med vemurafenib. Uforklarlige magesmerter bør raskt undersøkes (inkludert måling av amylase og lipase i serum). Pasienter bør overvåkes nøye når behandling med vemurafenib gjenopptas etter en episode med pankreatitt.

Lever-skade

Lever-skade, inkludert tilfeller av alvorlig lever-skade, er rapportert ved bruk av vemurafenib (se pkt. 4.8). Leverenzymene (transaminaser og alkalisk fosfatase) og bilirubin bør måles før igangsetting av behandlingen og deretter monitoreres månedlig under behandlingen eller når klinisk indisert. Unormale testresultater bør korrigeres ved dosereduksjon, midlertidig seponering eller permanent seponering av behandlingen (se pkt. 4.2 og 4.8).

Nyretoksisitet

Nyretoksisitet, alt fra forhøyet serumkreatinin til akutt interstitiell nefritt og akutt tubulær nekrose, har blitt rapportert ved bruk av vemurafenib. Serumkreatinin skal måles før oppstart av behandlingen og monitoreres under behandling hvis klinisk relevant (se pkt. 4.2 og 4.8).

Nedsatt leverfunksjon

Justering av startdosen er ikke nødvendig hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Pasienter med lett nedsatt leverfunksjon på grunn av levermetastaser uten hyperbilirubinemi kan overvåkes i henhold til de generelle anbefalingene. Det er bare svært begrensede data tilgjengelig for pasienter med moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon. Pasienter med moderate til alvorlig nedsatt leverfunksjon kan være utsatt for økt eksponering (se pkt. 5.2). Nøye overvåking er derfor særlig viktig etter de første par behandlingsukene da akkumulering kan forekomme over et forlenget tidsrom (flere uker). I tillegg anbefales EKG-overvåking under de tre første månedene.

Nedsatt nyrefunksjon

Justering av startdosen er ikke nødvendig hos pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon. Det er bare svært begrensede data tilgjengelig for pasienter med moderat til alvorlig nedsatt

nyrefunksjon (se pkt. 5.2). Vemurafenib må brukes med forsiktighet hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon og pasientene skal overvåkes nøye.

Lysfølsomhet

Det er rapportert om lett til alvorlig lysfølsomhet hos pasienter behandlet med vemurafenib under kliniske studier (se pkt. 4.8). Alle pasienter bør anmodes om å unngå eksponering for sollys under behandlingen med vemurafenib. Under behandlingen bør pasientene bruke beskyttende klær, solkrem med bredspektrert UVA/UVB-beskyttelse og leppebalsam ($SF \geq 30$) når de er utendørs, så de unngår å bli solbrente.

Ved lysfølsomhetsreaksjoner grad 2 (intolerabel) eller høyere anbefales dosejustering (se pkt. 4.2).

Dupuytren's kontraktur og plantar fascial fibromatose

Dupuytren's kontraktur og plantar fascial fibromatose er rapportert ved bruk av vemurafenib.

Majoriteten av tilfellene var milde til moderate, men alvorlige, invaliderende tilfeller av Dupuytren's kontraktur har også blitt rapportert (se pkt. 4.8).

Hendelser bør håndteres med dosereduksjon, med behandlingsavbrudd eller seponering av behandlingen (se pkt. 4.2).

Effekten av vemurafenib på andre legemidler

Vemurafenib kan øke plasmaeksponeringen for legemidler som overveiende metaboliseres via CYP1A2, og kan redusere plasmaeksponeringen for legemidler som overveiende metaboliseres via CYP3A4, inkludert p-piller. På bakgrunn av deres terapeutiske vindu bør dosejustering vurderes for legemidler som primært metaboliseres via CYP1A2 eller CYP3A4 før samtidig behandling med vemurafenib (se pkt. 4.5 og 4.6).

Når vemurafenib blir brukt samtidig med warfarin, må det må utvises forsiktighet og ytterligere INR-overvåking (International Normalized Ratio) bør vurderes.

Vemurafenib kan øke plasmaeksponeringen for legemidler som er substrater for P-glykoprotein (P-gp). Forsiktighet bør utvises og dosereduksjon og/eller ytterligere overvåking av legemiddelnivåene for legemidler med smalt terapeutisk vindu som er substrater for P-gp (f.eks. digoksin, dabigatraneteksilat, aliskiren) kan vurderes, dersom disse anvendes samtidig med vemurafenib (se pkt. 4.5).

Andre legemidlers effekt på vemurafenib

Farmakokinetikken til vemurafenib kan bli påvirket av legemidler som hemmer eller påvirker P-gp (f.eks. verapamil, klaritromycin, cyklosporin, ritonavir, kinidin, dronedaron, amiodaron, itraconazol, ranolazin) (se pkt.4.5).

Samtidig administrering av potente induktorer av P-gp, glukuronidering, CYP3A4 (spesielt rifampicin, rifabutin, karbamazepin, fenytoin eller johannesurt (hypericin)) bør om mulig unngås (se pkt. 4.5). Alternativ behandling med lavere induksjonspotensial bør vurderes for å opprettholde effekten av vemurafenib.

Samtidig administrering med ipilimumab

I en fase I-studie ble asymptomatiske grad 3 økninger i transaminaser (ALAT/ASAT $> 5x$ ULN) og bilirubin (total bilirubin $> 3x$ ULN) rapportert ved samtidig administrering av ipilimumab (3 mg/kg) og vemurafenib (960 mg to ganger daglig eller 720 mg to ganger daglig). Basert på disse preliminnære dataene, anbefales ikke samtidig administrering av ipilimumab og vemurafenib.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Effekten av vemurafenib på CYP-substrater

Vemurafenib er en moderat CYP1A2-hemmer. Gjentatt dosering av 960 mg vemurafenib to ganger daglig ga en økning i C_{max} og AUC_{inf} for tizanidin (et CYP1A2 sensitivt substrat) på henholdsvis ca. 2,2 ganger (geometrisk gjennomsnitt, variasjon 0,7 – 4,9 ganger) og 4,7 ganger (geometrisk

gjennomsnitt, variasjon 0,9 – 16 ganger). Tizanidin ble gitt som en enkeltdose på 2 mg. I en annen klinisk studie ble det observert en gjennomsnittlig økning i plasmaeksposeringen for koffein på 2,6 ganger (maksimalt opp til 10 ganger), når en enkeltdose koffein ble administrert samtidig med vemurafenib etter 15 dagers administrering med vemurafenib. Vemurafenib kan øke plasmaeksposeringen for substanser som hovedsakelig metaboliseres via CYP1A2 (f.eks. agomelatin, alosetron, duloksetin, melatonin, ramelteon, takrin, tizanidin, teofyllin) og dosejusteringer kan vurderes hvis det er klinisk relevant.

I en klinisk studie ble det observert CYP3A4-induksjon når en enkeltdose midazolam ble administrert samtidig med vemurafenib etter 15 dagers administrering med vemurafenib. Dette resulterte i gjennomsnittlig 39 % reduksjon (maksimalt 80 %) av plasmaeksposeringen for midazolam etter vemurafenib behandling. Vemurafenib kan redusere plasmaeksposeringen for substanser som hovedsakelig metaboliseres via CYP3A4. Effekten av p-piller som metaboliseres via CYP3A4 og som brukes samtidig med vemurafenib, kan derfor bli redusert. Dosejusteringer for CYP3A4-substrater med smalt terapeutisk vindu kan vurderes hvis det er klinisk relevant (se pkt. 4.4 og 4.6).

Det ble observert mild induksjon av CYP2B6 *in vitro* med vemurafenib ved en vemurafenibkonsentrasjon på 10 mikroM. Det er for øyeblikket ukjent om vemurafenib ved et plasmanivå på 100 mikroM, observert hos pasienter ved steady state (ca. 50 mikrog/ml), kan redusere plasmakonsentrasjoner av samtidig administrerte CYP2B6-substrater, slik som bupropion.

Når en enkeltdose warfarin ble administrert samtidig med vemurafenib etter gjentatt administrering av vemurafenib i 15 dager, opplevde noen pasienter økt warfarineksponering (gjennomsnittlig 18 %) (se pkt. 4.4). Det må utvises forsiktighet når vemurafenib administreres samtidig med warfarin (CYP2C9) hos pasienter med melanom.

Vemurafenib hemmet CYP2C8 *in vitro*. Betydningen av dette funnet *in vivo* er ikke kjent, men en risiko for en klinisk relevant effekt på samtidig administrerte CYP2C8-substrater kan ikke utelukkes.

På grunn av den lange halveringstiden til vemurafenib kan den fullstendige hemmende effekten på et annet legemiddel som gis samtidig kanskje ikke observeres før etter 8 dager med vemurafenib-behandling.

Etter avsluttet vemurafenib-behandling kan det være nødvendig med en “wash-out”-periode på 8 dager for å unngå interaksjon med en etterfølgende behandling.

Strålebehandling

Forverring av toksisitet ved strålebehandling er rapportert hos pasienter som mottar vemurafenib (se pkt. 4.4 og 4.8). I de fleste tilfellene mottok pasientene strålingsregimer større enn eller lik 2 Gy/dag (hypofraksjonerte regimer).

Interaksjon mellom vemurafenib og transportsystemer for legemidler

In vitro-studier har vist at vemurafenib er en hemmer av effluks-transportørene P-glykoprotein (P-gp) og brystkreft resistensprotein (BCRP).

I en klinisk legemiddelinteraksjonsstudie ble det vist at multiple orale doser med vemurafenib (960 mg to ganger daglig) økte eksponeringen av en oral enkeltdose med P-gp substratet digoksin med henholdsvis 1,8 og 1,5 ganger for AUC_{last} og C_{max} .

Det bør derfor utvises forsiktighet når vemurafenib blir administrert samtidig med P-gp substrater (f.eks. aliskiren, ambrisentan, kolkisin, dabigatraneteksilat, digoksin, everolimus, feksofenadin, lapatinib, maraviroc, nilotinib, posakonazol, ranolazin, sirolimus, sitagliptin, talinolol, topotekan), og dosereduksjon av samtidig administrert legemiddel kan vurderes hvis dette er klinisk relevant. Ytterligere overvåkning av legemiddelnivåene for legemidler med smalt terapeutisk vindu som er substrater for P-gp bør vurderes (f.eks. digoksin, dabigatraneteksilat, aliskiren) (se pkt. 4.4).

Effekten av vemurafenib på legemidler som er substrater for BCRP er ukjent. Det kan ikke utelukkes at vemurafenib kan øke eksponeringen for legemidler som transporteres med BCRP (f.eks. metotreksat, mitoksantron, rosuvastatin).

Mange legemidler mot kreft er substrater for BCRP og det er derfor en teoretisk risiko for interaksjon med vemurafenib.

Mulige effekter av vemurafenib på andre transportproteiner er hittil ukjent.

Samtidig administrerte legemidlers effekt på vemurafenib

In vitro-studier tyder på at CYP3A4 og glukuronidering står for metabolismen av vemurafenib.

Utskillelse via galle ser ut til å være en annen viktig eliminasjonsvei. Det finnes ingen tilgjengelige kliniske data som viser hvilken effekt sterke hemmere av CYP3A4 og/eller transportproteiner har på eksponeringen for vemurafenib. Vemurafenib skal brukes med forsiktighet i kombinasjon med potente CYP3A4-hemmere, glukuronidering og/eller transportproteiner (f.eks. ritonavir, sakinavir, telitromycin, ketokonazol, itraconazol, vorikonazol, posakonazol, nefazodon, atazanavir).

I en klinisk studie, der en enkeltdose på 960 mg vemurafenib ble administrert samtidig med rifampicin, ble eksponeringen av vemurafenib i plasma signifikant redusert med ca. 40 %, noe som resulterte i en AUC_{last} geometrisk gjennomsnitts variasjon (med/uten rifampicin) på 0,61 (90 % KI:0,48-0,78).

Samtidig administrering av potente induktorer av P-gp, glukuronidering og/eller CYP3A4-hemmere (f.eks. rifampicin, rifabutin, karbamazepin, fenytoin eller johannesurt [*Hypericum perforatum*]) kan føre til suboptimal eksponering for vemurafenib og bør unngås.

In vitro-studier har vist at vemurafenib er et substrat for efflukstransportørene P-gp og BCRP. Det er ukjent hvilken effekt induktorer og hemmere av P-gp og BCRP har på eksponeringen for vemurafenib. Det kan ikke utelukkes at farmakokinetikken til vemurafenib kan bli påvirket av legemidler som påvirker P-gp (f.eks. verapamil, cyklosporin, ritonavir, kinidin, itraconazol) eller BCRP (f.eks. cyklosporin, gefitinib).

Det er hittil ukjent om vemurafenib er et substrat også for andre transportproteiner.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner / prevensjon til kvinner

Fertile kvinner må bruke sikker prevensjon under behandlingen og i minst 6 måneder etter behandlingen.

Vemurafenib kan redusere effekten av hormonelle prevensjonsmidler (se pkt. 4.5).

Graviditet

Det finnes ingen data på bruk av vemurafenib hos gravide kvinner. Det er ingen evidens for at vemurafenib er teratogent i studier av embryo/foster hos rotte eller kanin (se pkt. 5.3). Vemurafenib passerte placentabarrieren i dyrestudier. Vemurafenib bør ikke brukes av gravide kvinner, med mindre mulige fordeler for moren oppveier mulig risiko for fosteret.

Amming

Det er ikke kjent hvorvidt vemurafenib utskilles i morsmelk hos mennesker. Risiko for nyfødte/spedbarn kan ikke utelukkes. En beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandlingen skal avsluttes må tas basert på en avveining mellom fordelene ved amming for barnet og fordelene ved behandling for moren.

Fertilitet

Det er ikke utført spesifikke dyrestudier for å undersøke om vemurafenib har noen effekt på fertilitet. I toksisitetstudier med gjentatt dosering til rotter og hunder, var det imidlertid ingen histopatologiske funn i reproduksjonsorganer (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Vemurafenib har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasientene bør gjøres oppmerksomme på at de kan komme til å oppleve fatigue eller øyeproblemer som kan medføre at de ikke bør kjøre bil.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

De vanligste bivirkningene (> 30 %) som er rapportert ved bruk av vemurafenib omfatter artralgi, fatigue, utslett, lysfølsomhetsreaksjoner, kvalme, håravfall og kløe. Kutant plateepitelkarsinom (cuSCC) ble rapportert som svært vanlig og ble vanligvis behandlet med lokal kirurgi.

Potensering av strålingstoksisitet: forsinket strålereaksjon («radiation recall») og økt strålefølsomhet har blitt observert etter markedsføring. Frekvensen av denne bivirkningen er imidlertid ukjent siden informasjon om strålebehandling, inkludert informasjon om stråledose, ikke registreres rutinemessig ved spontan bivirkningsrapportering.

Oversikt over bivirkninger i tabellform

Bivirkninger som er rapportert hos pasienter med melanom er oppgitt nedenfor i henhold til MedDRAs organklassesystem, hyppighet og alvorlighetsgrad. Frekvensen av bivirkninger er klassifisert på følgende måte:

Svært vanlige $\geq 1/10$

Vanlige $\geq 1/100$ til $< 1/10$

Mindre vanlige $\geq 1/1000$ til $< 1/100$

Sjeldne $\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$

Svært sjeldne $< 1/10\ 000$

I dette avsnittet er bivirkninger basert på resultater fra en randomisert, åpen fase III-studie med 468 voksne pasienter med BRAF V600 mutasjonspositivt melanom, inoperabelt- eller i stadium IV, samt resultater fra en enkeltgruppestudie (fase II) med pasienter med BRAF V600 mutasjonspositivt melanom i stadium IV, hvor minst én tidligere systemisk behandling hadde sviktet (se pkt. 5.1). I tillegg er bivirkninger som er rapportert i sikkerhetsrapporter fra alle kliniske studier, og etter markedsføring, inkludert. Alle angivelser er basert på den høyeste prosentandelen som ble observert i kliniske fase II- og fase III-studier. Innenfor hver frekvensgruppe er bivirkninger med samme hyppighet oppgitt etter synkende alvorlighetsgrad og rapportert ved bruk av NCI-CTCAE v 4.0 (Common Toxicity Criteria) for vurdering av toksisitet.

Tabell 3: Bivirkninger hos pasienter behandlet med vemurafenib i fase II- eller fase III-studier og bivirkninger som stammer fra sikkerhetsrapporter fra alle studier⁽¹⁾ og etter markedsføring⁽²⁾.

Organklassesystem	<i>Svært vanlige</i>	<i>Vanlige</i>	<i>Mindre vanlige</i>	<i>Sjeldne</i>
Infeksiøse og parasittære sykdommer		Follikulitt		
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)	SCC (plateepitelkarsinom) i hud ^(d) , seboreisk keratose, hudpapillom	Basalcellekarsinom, ny primær melanom ⁽³⁾	Ikke-kutant plateepitelkarsinom ⁽¹⁾⁽³⁾	Kronisk myelomonocytisk leukemi ⁽²⁾⁽⁴⁾ , adenokarsinom i pankreas ⁽⁵⁾
Sykdommer i blod og lymfatiske organer			Nøytropeni	
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Nedsatt appetitt			

Organklassesystem	<i>Svært vanlige</i>	<i>Vanlige</i>	<i>Mindre vanlige</i>	<i>Sjeldne</i>
Nevrologiske sykdommer	Hodepine, endret smaksopplevelse (dysgeusi)	Facialisparalyse, svimmelhet	Perifer nevropati	
Øyesykdommer		Uveitt	Retinal veneokklusjon	
Karsykdommer			Vaskulitt	
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Hoste			
Gastrointestinale sykdommer	Diaré, oppkast, kvalme, forstoppelse		Pankreatitt ⁽²⁾	
Sykdommer i lever og galleveier			Lever-skade ^{(1)(2)(g)}	
Hud- og underhuds-sykdommer	Lysfølsomhetsreaksjoner, aktinisk keratose, utslett, makulopapulært utslett, papulært utslett, kløe, hyperkeratose, erytem, alopeci, tørr hud, solbrenthet	Palmoplantar erytrodyestesi-syndrom, pannikulitt (inkludert erythema nodosum), keratosis pilaris	Toksisk epidermal nekrolyse ^(e) , Stevens-Johnsons syndrom ^(f)	Legemiddelutløst reaksjon med eosinofili og systemiske symptomer ⁽¹⁾⁽²⁾
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Artralgi, myalgi, smerte i ekstremiteter, smerte i muskler/skjelett, ryggsmerte	Artritt, Dupuytren's kontraktur ⁽¹⁾⁽²⁾	Plantar fascial fibromatose ⁽¹⁾⁽²⁾	
Sykdommer i nyre og urinveier				Akutt interstitiell nefritt ^{(1)(2)(h)} , akutt tubulær nekrose ^{(1)(2)(h)}
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Fatigue, feber, perifert ødem, asteni			
Undersøkelser	GGT-økning ^(c)	ALAT-økning ^(c) , økning i alkalisk fosfatase ^(c) , bilirubinøkning ^(c) , vekttap, QT-forlengelse, økning i serumkreatinin ^{(1)(2)(h)}	ASAT-økning ^(c)	

⁽¹⁾ Bivirkninger som stammer fra sikkerhetsrapporter fra alle studier.

⁽²⁾ Bivirkninger rapportert etter markedsføring.

⁽³⁾ Progresjon av pre-eksisterende kronisk myelomonocytisk leukemi med NRAS-mutasjon.

⁽⁴⁾ En årsakssammenheng mellom legemidlet og bivirkningen er i det minste en rimelig mulighet.

⁽⁵⁾ Progresjon av pre-eksisterende adenokarsinomer med KRAS-mutasjon i pankreas.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Økt leverenzymnivå^(c)

Unormale leverenzymnivåer rapportert i den kliniske fase III-studien er oppgitt nedenfor som den andel av pasientene som opplevde en endring fra baseline til unormale leverenzymnivåer av grad 3 eller 4.

- Svært vanlige: GGT
- Vanlige: ALAT, alkalisk fosfatase, bilirubin
- Mindre vanlige: ASAT

Det forekom ingen økning til grad 4 ALAT, alkalisk fosfatase (ALP) eller bilirubin.

Lever-skade^(g)

I henhold til kriterier for legemiddelindusert leverskade, utviklet av en internasjonal ekspertgruppe bestående av klinikere og forskere, ble leverskade definert som en av følgende unormale laboratorieverdier:

- $\geq 5x$ ULN ALAT
- $\geq 2x$ ULN ALP (uten annen årsak for ALP stigning)
- $\geq 3x$ ULN ALAT med samtidig stigning av bilirubinkonsentrasjon $> 2x$ ULN

Kutant plateepitelkarsinom^(d) (cuSCC)

Det er rapportert om tilfeller av kutant plateepitelkarsinom hos pasienter som er behandlet med vemurafenib. Forekomsten av kutant plateepitelkarsinom hos vemurafenib-behandlede pasienter var omtrent 20 % på tvers av studier. De fleste kirurgisk fjernede lesjonene som ble undersøkt ved et uavhengig, sentralt dermatopatologisk laboratorium, ble klassifisert som undertypen SCC-keratoakantom eller med trekk av blandet keratoakantom (52 %), som begge er en mer godartet, mindre invasiv type kutant plateepitelkarsinom. De fleste lesjonene som ble klassifisert som "annet" (43 %) var godartede hudlesjoner (f.eks. verruca vulgaris, aktinisk keratose, godartet keratose, cyste/godartet cyste). Kutant plateepitelkarsinom forekom vanligvis tidlig under behandlingen, med en median tid til første opptreden på 7 til 8 uker. Av pasientene som fikk kutant plateepitelkarsinom, opplevde ca. 33 % > 1 opptreden med median tid på 6 uker mellom hver opptreden. Kutant plateepitelkarsinom ble vanligvis behandlet med et enkelt kirurgisk inngrep, og pasientene fortsatte vanligvis behandlingen uten dosejustering (se pkt. 4.2 og 4.4).

Ikke-kutant plateepitelkarsinom (non-cuSCC)

Tilfeller av ikke-kutant plateepitelkarsinom er rapportert i kliniske studier der pasienter fikk vemurafenib. Overvåking av ikke-kutant plateepitelkarsinom bør foregå som beskrevet i pkt. 4.4.

Nytt primært malignt melanom

Nye primære melanomer er rapportert i kliniske studier. Disse ble fjernet kirurgisk, og pasientene fortsatte behandlingen uten dosejustering. Overvåking av hudlesjoner bør foregå som angitt i pkt. 4.4.

Potensering av strålingstoksisitet

Tilfeller som er rapportert inkluderer forsinket strålereaksjon («radiation recall»), strålingsskader i huden, strålingspneumonitt, strålingsøsofagitt, strålingsproktitt, strålingshepatitt, strålingscystitt og strålingsnekrose.

Overfølsomhetsreaksjoner^(e)

Alvorlige overfølsomhetsreaksjoner, inkludert anafylaktiske reaksjoner, er rapportert i forbindelse med vemurafenib. Alvorlige overfølsomhetsreaksjoner omfatter Stevens-Johnsons syndrom, generalisert utslett, erytem eller hypotensjon. Dersom pasienten får alvorlige overfølsomhetsreaksjoner, skal behandlingen med vemurafenib seponeres permanent (se pkt. 4.4).

Dermatologiske reaksjoner^(f)

Alvorlige dermatologiske reaksjoner er rapportert hos pasienter som får vemurafenib, inkludert sjeldne tilfeller av Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse, i klinisk registreringsstudie.

Dersom pasienten får en alvorlig overfølsomhetsreaksjon, skal behandlingen med vemurafenib seponeres permanent.

QT-forlengelse

En analyse av sentraliserte EKG-data fra en åpen, ukontrollert fase II QT sub-studie med 132 pasienter som ble behandlet med 960 mg vemurafenib to ganger daglig (NP22657), viste en eksponeringsavhengig QTc-forlengelse. Gjennomsnittlig QTc-effekt forble stabil mellom 12-15 ms etter den første måneden med behandling, med den høyeste gjennomsnittlige QTc-forlengelsen (15,1 ms; øvre 95 % KI: 17,7 ms) i løpet av de første 6 månedene (n=90 pasienter). To pasienter (1,5 %) utviklet behandlingskrevende absolutte QTc-verdier > 500 ms (CTC grad 3), og bare én pasient (0,8 %) opplevde en QTc-endring fra baseline på > 60 ms (se pkt. 4.4).

Akutt nyreskade ^(h)

Tilfeller av nyretoksisitet, alt fra forhøyet kreatinin til akutt interstitiell nefritt og akutt tubulær nekrose, har blitt rapportert ved bruk av vemurafenib. Noen av tilfellene ble observert i forbindelse med dehydrering. Økningene i serumkreatinin var i de fleste tilfellene lette (> 1 - 1,5x ULN) til moderate (> 1,5 - 3x ULN) og ser ut til å være reversible (se tabell 4).

Tabell 4: Endringer i kreatinin fra baseline i fase III-studien

	vemurafenib (%)	dakarbazin (%)
Endring ≥ 1 grad fra baseline til enhver grad	27,9	6,1
Endring ≥ 1 grad fra baseline til grad 3 eller høyere	1,2	1,1
• Til grad 3	0,3	0,4
• Til grad 4	0,9	0,8

Tabell 5: Tilfeller av akutt nyreskade i fase III-studien

	vemurafenib (%)	dakarbazin (%)
Tilfeller av akutt nyreskade*	10,0	1,4
Tilfeller av akutt nyreskade assosiert med tilfeller av dehydrering	5,5	1,0
Dosejustering ved akutt nyreskade	2,1	0

Alle prosentene er uttrykt som tilfeller av totalt antall pasienter som er eksponert for hvert legemiddel.

*Inkluderer akutt nyreskade, redusert nyrefunksjon og endringer i laboratorieresultater relatert til akutt nyreskade.

Spesielle pasientgrupper

Eldre

I fase III-studien var 94 (28 %) av 336 pasienter med inoperabel eller metastaserende melanom, som ble behandlet med vemurafenib, ≥ 65 år. Eldre pasienter (≥ 65 år) kan ha større risiko for å oppleve bivirkninger som kutant plateepitelkarsinom, dårlig appetitt og hjertesykdom.

Kjønn

Under kliniske studier med vemurafenib ble følgende bivirkninger av grad 3 rapportert hyppigere hos kvinner enn hos menn: utslett, artralgi og økt lysfølsomhet.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet av vemurafenib hos barn og ungdom har ikke blitt fastslått. Ingen nye sikkerhetssignaler ble observert i en klinisk studie med 6 ungdomspasienter.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V*](#).

4.9 Overdosering

Det finnes intet spesifikt antidot ved overdosering av vemurafenib. Pasienter som utvikler bivirkninger, bør få hensiktsmessig symptomatisk behandling. Det er ikke observert noen tilfeller med overdosering av vemurafenib i kliniske studier. Ved mistenkt overdosering skal vemurafenib seponeres og støttebehandling igangsettes.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre antineoplastiske midler, proteinkinasehemmer, ATC-kode: L01X E15

Virkningsmekanisme og farmakodynamisk effekt

Vemurafenib er en hemmer av serin-treonin-kinasen BRAF. Mutasjoner i BRAF-genet fører til konstitutiv aktivering av BRAF-proteiner, som kan forårsake celleproliferasjon i fravær av assosierte vekstfaktorer.

Prekliniske data fra biokjemiske analyser viste at vemurafenib kan ha kraftig hemmende virkning på BRAF-kinaser med aktiverende mutasjoner i kodon 600 (tabell 6).

Tabell 6 Vemurafenibs kinasehemmende virkning på ulike BRAF-kinaser

Kinase	Forventet forekomst ved V600 mutasjonspositivt melanom ^(t)	50 % hemmende konsentrasjon (IC ₅₀) (nM)
BRAF ^{V600E}	87,3 %	10
BRAF ^{V600K}	7,9 %	7
BRAF ^{V600R}	1 %	9
BRAF ^{V600D}	< 0,2 %	7
BRAF ^{V600G}	< 0,1 %	8
BRAF ^{V600M}	< 0,1 %	7
BRAF ^{V600A}	< 0,1 %	14
BRAF ^{WT}	N/A	39

(t) Estimert fra 16 403 melanomer med angitte *BRAF* kodon 600-mutasjoner i den offentlige databasen COSMIC, 71. utgivelse (november 2014).

Denne hemmende effekten ble bekreftet i analyser av ERK-fosforylering og cellulær anti-proliferasjon i tilgjengelige melanom-cellelinjer som uttrykker V600-mutant BRAF. I cellulære anti-proliferasjonsassays var 50 % hemmende konsentrasjon (IC₅₀) mot V600 muterte cellelinjer (V600E, V600R, V600D og V600K muterte cellelinjer) i området fra 0,016 til 1,131 mikroM mens IC₅₀ mot BRAF villtype cellelinjer var henholdsvis 12,06 og 14,32 mikroM.

Bestemmelse av BRAFmutasjonsstatus

Før behandling med vemurafenib igangsettes må BRAF V600 mutasjonspositiv tumorstatus være bekreftet med en validert test. I kliniske fase II- og fase III-studier ble kvalifiserte pasienter identifisert ved bruk av et real-time PCR-assay (polymerase chain reaction assay Cobas® 4800 BRAF V600 Mutation Test). Denne testen er CE-merket og brukes for å vurdere BRAF mutasjonsstatus i DNA isolert fra formalinfiksert, parafininnstøpt (FFPE) tumorvev. Den ble utformet for å påvise den dominerende BRAF V600E-mutasjonen med høy sensitivitet (ned til 5 % V600E-sekvens i en bakgrunn av villtype-sekvens fra FFPE-isolert DNA). Ikke-kliniske og kliniske studier har vist at testen også kan påvise mindre vanlige BRAF V600D-mutasjoner og V600K-mutasjoner med lavere sensitivitet. Av de prøvene som var tilgjengelige fra ikke-kliniske og kliniske studier (n=920), som var mutasjonsp positive ifølge Cobas' test og som ble ytterligere analysert ved sekvensering, var det ingen som ble identifisert som villtype ved hverken Sanger- eller 454-sekvensering.

Klinisk effekt og sikkerhet

Effekten av vemurafenib er undersøkt hos 336 pasienter fra en klinisk fase III-studie (NO25026) og 278 pasienter fra to klinisk fase II-studier (NP22657 og MO25743). Alle pasientene hadde avansert melanom med BRAF V600-mutasjoner ifølge Cobas' 4800 BRAF V 600 Mutation Test.

Resultater for tidligere ubehandlede pasienter i fase III-studien (NO25026)

Denne åpne, multisenter, internasjonale, randomiserte fase III-studien undersøkte bruk av vemurafenib hos tidligere ubehandlede pasienter med BRAF V600 mutasjonspositiv inoperabel eller metastaserende melanomsykdom. Pasientene ble randomisert til behandling med vemurafenib (960 mg to ganger daglig) eller dakarbazin (1000 mg/m² på dag 1 hver 3. uke).

Totalt 675 pasienter ble randomisert til vemurafenib (n=337) eller dakarbazin (n=338). Av pasientene randomisert til vemurafenib var de fleste menn (56 %) og kaukasiere (99 %), median alder var 54 år (24 % var \geq 65 år), alle pasienter hadde ECOG-status på 0 eller 1, og de fleste pasientene hadde sykdom i fase M1c (65 %). De to primære effektendepunktene i studien var total overlevelse (OS) og progresjonsfri overlevelse (PFS).

Ved den forhåndsbestemte interimanalysen med data cut-off pr. 30. desember 2010 ble det observert signifikante forbedringer i de ko-primære endepunktene OS ($p < 0,0001$) og PFS ($p < 0,0001$) (ikke-stratifisert log rank-test). Etter anbefaling fra Data Safety Monitoring Board (DSMB) ble disse resultatene frigitt i januar 2011, og studien ble modifisert slik at dakarbazinpasienter kunne bytte over til vemurafenib. Post-hoc overlevelsesanalyser ble deretter utført som beskrevet i tabell 7.

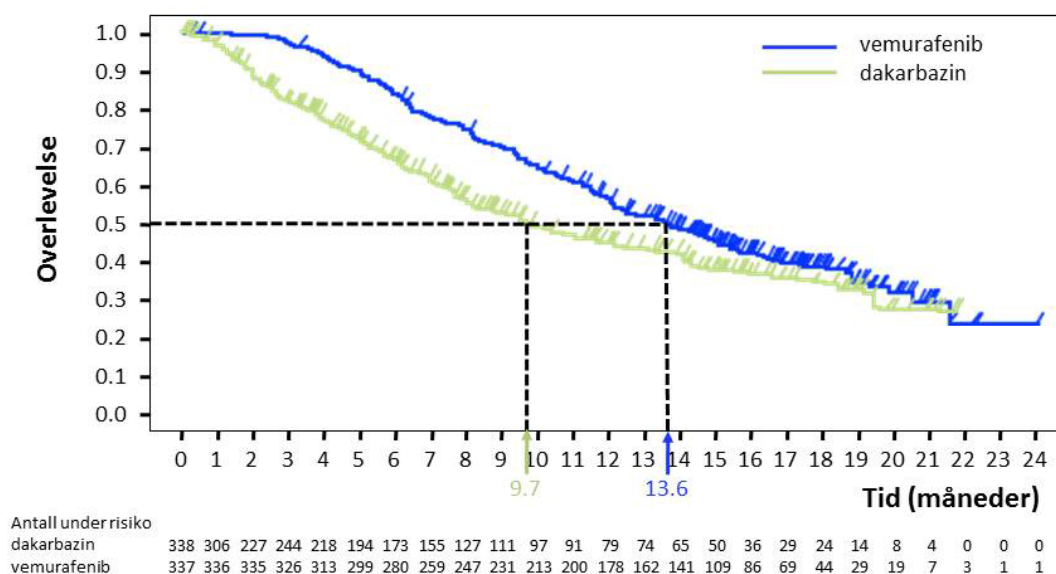
Tabell 7 Total overlevelse (OS) hos tidligere ubehandlede pasienter med BRAF V600 mutasjonspositivt melanom ved dato for cut-off (N=338 dakarbazin, N=337 vemurafenib)

Cut-off dato	Behandling	Antall dødsfall (%)	Hasard Ratio (95 % KI)	Antall pasienter som krysset over (%)
30. desember 2010	dakarbazin	75 (22)	0,37 (0,26, 0,55)	0 (ikke relevant)
	vemurafenib	43 (13)		
31. mars 2011	dakarbazin	122 (36)	0,44 (0,33, 0,59) ^(w)	50 (15 %)
	vemurafenib	78 (23)		
3. oktober 2011	dakarbazin	175 (52)	0,62 (0,49, 0,77) ^(w)	81 (24 %)
	vemurafenib	159 (47)		
1. februar 2012	dakarbazin	200 (59)	0,70 (0,57, 0,87) ^(w)	83 (25 %)
	vemurafenib	199 (59)		
20. desember 2012	dakarbazin	236 (70)	0,78 (0,64, 0,94) ^(w)	84 (25 %)
	vemurafenib	242 (72)		

^(w) Basert på analyse med sensurering ved tidspunkt for bytte av behandling

Ved analyse uten sensurering ved bytte av behandling ble følgende HR funnet: 31. mars 2011: HR (95 % KI) = 0,47 (0,35, 0,62); 3. oktober 2011: HR (95 % KI) = 0,67 (0,54, 0,84); 1. februar 2012: HR (95 % KI) = 0,76 (0,63, 0,93); 20. desember 2012: HR (95 % KI) = 0,79 (0,66, 0,95).

Figur 1 Kaplan-Meier-kurver for total overlevelse (OS) – tidligere ubehandlede pasienter (cut-off 20. desember 2012)



Tabell 8 viser behandlingseffekten i henhold til alle forhåndsbestemte stratifiseringsvariabler som er fastsatt som prognostiske faktorer.

Tabell 8: Total overlevelse (OS) hos tidligere ubehandlede pasienter med BRAF V600 mutasjonspositivt melanom i henhold til LDH, tumorstadium og ECOG status (post hoc analyse, cut-off 20. desember 2012, data sensurert ved tidspunkt for bytte av behandling)

Stratifiseringsvariabel	N	Hazard Ratio	95 % Konfidensintervall
LDH normal	391	0,88	0,67; 1,16
LDH > ULN	284	0,57	0,44; 0,76
Stadium IIIc/M1A/M1B	234	1,05	0,73; 1,52
Stadium MIC	441	0,64	0,51; 0,81
ECOG PS=0	459	0,86	0,67; 1,10
ECOG PS=1	216	0,58	0,42; 0,9

LDH: laktatdehydrogenase, ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status

Tabell 9 viser total responsrate og progresjonsfri overlevelse hos tidligere ubehandlede pasienter med BRAF V600 mutasjonspositiv melanom.

Tabell 9: Total responsrate og progresjonsfri overlevelse (PFS) hos tidligere ubehandlede pasienter med BRAF V600 mutasjonspositiv melanom

	vemurafenib	dakarbazin	p-verdi (^x)
Data cut-off dato 30. desember 2010 (^y)			
Total responsrate (95 % KI)	48,4 % (41,6 %, 55,2 %)	5,5 % (2,8 %, 9,3 %)	< 0,0001
Progresjonsfri overlevelse Hasard ratio (95 % KI)	0,26 (0,20, 0,33)		< 0,0001
Antall hendelser (%)	104 (38 %)	182 (66 %)	
Median PFS (måneder) (95 % KI)	5,32 (4,86, 6,57)	1,61 (1,58, 1,74)	
Data cut-off dato 1. februar 2012 (^z)			
Progresjonsfri overlevelse Hasard ratio (95 % KI)	0,38 (0,32, 0,46)		< 0,0001
Antall hendelser (%)	277 (82 %)	273 (81 %)	
Median PFS (måneder) (95 % KI)	6,87 (6,14, 6,97)	1,64 (1,58, 2,07)	

(^x) Ikke-stratifisert log-rank test for PFS og Kji-kvadrat test for total responsrate

(^y) Per 30. desember 2010 kunne totalt 549 pasienter evalueres for PFS og 439 pasienter kunne evalueres for total responsrate.

(^z) Per 1. februar 2012 kunne totalt 675 pasienter evalueres for post-hoc analyse oppdatering for PFS.

I alt 57 av 673 pasienter med tumor som ble analysert retrospektivt med sekvensering ble rapportert å ha BRAF V600K mutasjonspositiv melanom i NO 25026. Til tross for begrensingen på grunn av et lite antall pasienter, tyder effektanalyser blant disse pasientene med V600K-positiv tumor på at de hadde lignende fordel av behandling med vemurafenib med tanke på OS, PFS og bekreftelse på beste totale respons. Det er ingen tilgjengelige data for pasienter med melanom med sjeldne BRAF V600-mutasjoner annet enn V600E og V600K.

Resultater fra fase II-studien (NP22657) for pasienter som hadde gjennomgått minst én sviktende behandling

En fase II, flernasjonalt, multisenter enkeltgruppe-studie ble gjennomført med 132 pasienter som hadde BRAF V600E mutasjonspositiv metastaserende melanom vist ved cobas 4800 BRAF V600 mutasjonstest, og som hadde gjennomgått minst én tidligere behandling. Median alder var 52 år, og 19 % av pasientene var eldre enn 65 år. De fleste pasientene var menn (61 %), kaukasiere (99 %) og hadde sykdom i fase M1c (61 %). Hos 49 % av pasientene hadde ≥ 2 tidligere behandlinger sviktet. Med en median oppfølgingstid på 12,9 måneder (intervall 0,6 til 20,1), var det primære endepunktet som bekreftet beste totale responsrate (CR + PR), bestemt av en uavhengig vurderingskomité (IRC), 53 % (95 % KI: 44 %, 62 %). Median total overlevelse var 15,9 måneder (95 % KI: 11,6, 18,3). Total overlevelsesrate var ved 6 måneder 77 % (95 % KI: 70 %, 85 %) og ved 12 måneder 58 % (95 % KI: 49 %, 67 %).

Ni av de 132 pasientene som deltok i NP22657 hadde V600K mutasjonspositiv tumor ifølge retrospektiv Sanger-sekvensering. Av disse pasientene hadde 3 en PR, 3 hadde SD, 2 hadde PD og 1 kunne ikke evalueres.

Resultater fra fase II-studien (MO25743) for pasienter med hjernemetastaser

En enkeltarmet, multisenter studie (n=146) med vemurafenib ble utført hos voksne pasienter med histologisk bekreftet metastatisk melanom med BRAF V600-mutasjon (bekreftet ved cobas 4800 BRAF V600 mutasjonstest) og med hjernemetastaser. Studien bestod av to samtidig rekrutterte kohorter:

- Kohort 1 med tidligere ubehandlede pasienter (n=90): Pasienter som ikke tidligere hadde fått behandling for hjernemetastaser. Tidligere systemisk behandling av metastatisk melanom var tillatt, med unntak av tidligere behandling med BRAF- og MEK-hemmere.
- Kohort 2 med tidligere behandlede pasienter (n=56): Pasienter som tidligere hadde blitt behandlet for hjernemetastaser og hadde vist progresjon på denne behandlingen. For pasienter behandlet med stereotaktisk strålebehandling (SRT) eller kirurgi, måtte en ny RECIST-evaluerbar hjernelesjon ha blitt utviklet etter den tidligere behandlingen.

Totalt 146 pasienter ble inkludert i studien. Majoriteten av pasientene var menn (61,6 %) og kaukasiere (92,5 %), og median alder var 54 år (i området 26 til 83 år). Fordelingen mellom de to kohortene var lik. Median antall hjernelesjoner ved baseline var 2 (i området 1-5) i begge kohortene. Det primære effektmålet for studien var beste totale responsrate i hjernen hos pasienter med metastaserende melanom med tidligere ubehandlede hjernemetastaser. Vurderingen ble utført av en uavhengig vurderingskomité (IRC).

Sekundære effektmål inkluderte en vurdering av effekten av vemurafenib ved bruk av beste totale intrakranielle responsrate hos tidligere behandlede pasienter, varighet av responsen, progresjonsfri overlevelse (PFS), og total overlevelse (OS) hos melanompasienter med metastaser til hjernen (se tabell 10).

Tabell 10: Effekt av vemurafenib hos pasienter med hjernemetastaser

	Kohort 1 Ingen tidligere behandling n=90	Kohort 2 Tidligere behandlede n=56	Totalt n=146
Beste totale intrakranielle responsrate ^a Respondere n (%) (95 % KI) ^b	16 (17,8 %) (10,5, 27,3)	10 (17,9 %) (8,9, 30,4)	26 (17,8 %) (12,0, 25,0)
Varighet av intrakraniell respons ^c (n) Median (måneder) (95 % KI) ^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)
Beste totale ekstrakranielle responsrate n (%) ^a	26 (32,9 %)	9 (22,5 %)	35 (29,4 %)
PFS – total Median (måneder) ^e (95 % KI) ^d	3,7 (3,6, 3,7)	3,7 (3,6, 5,5)	3,7 (3,6, 3,7)
PFS – intrakranielt Median (måneder) ^e (95 % KI) ^d	3,7 (3,6, 4,0)	4,0 (3,6, 5,5)	3,7 (3,6, 4,2)
OS Median (måneder) (95 % KI) ^d	8,9 (6,1, 11,5)	9,6 (6,4, 13,9)	9,6 (6,9, 11,5)

^a Beste totale bekreftede responsrate vurdert av en uavhengig vurderingskomité, antall respondere n (%)

^b Tosidig 95 % Clopper-Pearson konfidensintervall (KI)

^c Varighet av respons vurdert av en uavhengig vurderingskomité

^d Kaplan-Meier-estimat

^e Vurdert av utprøver

Pediatrik populasjon

Resultater fra fase I studie (NO25390) hos pediatriske pasienter

Det ble gjennomført en fase I doseeskaleringsstudie som undersøkte bruk av vemurafenib hos seks ungdommer med stadium IIIc eller IV BRAF V600 mutasjonspositiv melanom. Alle behandlede pasienter var minst 15 år gamle og veide minst 45 kg. Tre pasienter ble behandlet med 720 mg vemurafenib to ganger daglig, og tre pasienter ble behandlet med 960 mg vemurafenib to ganger daglig. Maksimalt tolerert dose kunne ikke fastslås. Selv om forbigående tilbakegang av tumor ble sett, var den beste totale responsraten (BORR) 0 % (95 % KI: 0 %, 46 %) basert på bekreftede responser. Studien ble avsluttet på grunn av lav rekruttering. Se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Vemurafenib er et klasse IV legemiddel (lav oppløselighet og permeabilitet) ifølge kriteriene som er beskrevet i The Biopharmaceutics Classification System. Farmakokinetiske parametre for vemurafenib ble bestemt ved bruk av en ikke-kompartiment analyse i fase I- og fase III-studier (20 pasienter etter 15 dagers administrering av 960 mg to ganger daglig, og 204 pasienter ved steady state på dag 22), samt en farmakokinetisk populasjonsanalyse med innsamlede data fra 458 pasienter. Av disse pasientene var 457 kauasiere.

Absorpsjon

Absolutt biotilgjengelighet for vemurafenib 240 mg-tablett er ukjent.

Vemurafenib har en median t_{max} på ca. 4 timer etter en enkeltdose på 960 mg (fire 240 mg tabletter). Vemurafenib viser stor variasjon fra pasient til pasient. I fase II-studien var AUC_{0-8t} og C_{max} på dag 1 $22,1 \pm 12,7$ mikrog·t/ml og $4,1 \pm 2,3$ mikrog/ml. Vemurafenib akkumuleres ved gjentatt administrering to ganger daglig. Ikke-kompartiment analysen viste at etter administrering av 960 mg vemurafenib to ganger daglig var forholdet dag 15/dag 1 i området 15 til 17 for AUC , og 13 til 14 for C_{max} , hvilket ga AUC_{0-8t} og C_{max} på henholdsvis $380,2 \pm 143,6$ mikrog·t/ml og $56,7 \pm 21,8$ mikrog/ml ved steady-state.

Mat (fettrikt måltid) øker den relative biotilgjengeligheten av en enkeltdose på 960 mg vemurafenib. Den geometriske gjennomsnittsratioen mellom med og uten matinntak for C_{max} og AUC var henholdsvis 2,5 og 4,6 til 5,1 ganger. Median t_{max} økte fra 4 til 7,5 timer når en enkeltdose av vemurafenib ble tatt med mat.

Effekten av mat på eksponeringen for vemurafenib ved steady state er på nåværende tidspunkt ikke kjent. Konsekvent inntak av vemurafenib på tom mage kan medføre signifikant lavere eksponering ved steady state enn konsekvent inntak av vemurafenib med måltid eller kort tid etter et måltid.

Tilfeldig inntak av vemurafenib på tom mage er forventet å ha en begrenset innvirkning på eksponeringen ved steady state på grunn av en høy akkumulasjon av vemurafenib ved steady state. Sikkerhets- og effektdata fra pivotale studier ble samlet fra pasienter som tok vemurafenib med eller uten mat.

Variasjoner i eksponeringen kan også forekomme på grunn av forskjell i gastrointestinalt væskeinnhold, volum, pH, motilitet, overgangstid og gallesammensetning.

Ved steady state er gjennomsnittlig plasmaeksponering for vemurafenib stabil hele døgnet, hvilket er vist ved gjennomsnittsførholdet på 1,13 mellom plasmakonsentrasjonen før og 2-4 timer etter morgendosen.

Etter peroral administrering er absorpsjonsgraden for pasienter med metastaserende melanom estimert til $0,19 t^{-1}$ (med 101 % variasjon fra pasient til pasient).

Distribusjon

Tilsynelatende distribusjonsvolum for vemurafenib hos pasienter med metastaserende melanom er estimert til 91 liter (med 64,8 % variasjon fra pasient til pasient). Vemurafenib bindes i stor grad til humane plasmaproteiner *in vitro* (> 99 %).

Biotransformasjon

Relativ prosentandel av vemurafenib og metabolitten ble bestemt i en human massebalansetest hvor en enkeltdose av ¹⁴C-merket vemurafenib ble administrert p.o. Det er hovedsakelig enzymet CYP3A4 som står for metabolismen av vemurafenib *in vitro*. Konjugasjonsmetabolitter (glukuronidering og glykosylering) er også identifisert hos mennesker. Uendret legemiddel var imidlertid den dominerende forbindelsen (95 %) i plasma. Selv om metabolismen ikke ser ut til å medføre en relevant mengde metabolitter i plasma, kan det ikke utelukkes at metabolisme har betydning for utskillelsen.

Eliminasjon

Tilsynelatende clearance av vemurafenib hos pasienter med metastaserende melanom er estimert til 29,3 liter/dag (med 31,9 % variasjon fra pasient til pasient). Estimert eliminasjonshalveringstid for vemurafenib i den farmakokinetiske populasjonsanalysen er 51,6 (området for 5- og 95-persentil for de individuelle estimater for halveringstid er 29,8 - 119,5 timer).

I den humane massebalansetesten med p.o. administrert vemurafenib ble gjennomsnittlig 95 % av dosen gjenfunnet i løpet av 18 dager. Hovedparten (94 %) ble gjenfunnet i feces og < 1 % i urin. Siden den absolutte biotilgjengeligheten er ukjent er imidlertid betydningen av utskillelse via lever og nyrer usikker med tanke på clearance av uendret vemurafenib. Vemurafenib er et substrat for og en hemmer av P-gp *in vitro*.

Spesielle pasientgrupper

Eldre

Basert på de farmakokinetiske populasjonsanalysene har alder ingen statistisk signifikant effekt på farmakokinetikken til vemurafenib.

Kjønn

Den farmakokinetiske populasjonsanalysen indikerte en 17 % høyere tilsynelatende clearance (CL/F) og 48 % høyere tilsynelatende distribusjonsvolum (V/F) hos menn sammenlignet med kvinner. Det er uklart om dette er en effekt relatert til kjønn eller kroppsstørrelse. Forskjellene i eksponering er imidlertid ikke store nok til å rettferdiggjøre dosejustering basert på kroppsstørrelse eller kjønn.

Nedsatt nyrefunksjon

I den farmakokinetiske populasjonsanalysen som brukte data fra kliniske studier av pasienter med metastaserende melanom, hadde lett og moderat nedsatt nyrefunksjon ingen innvirkning på tilsynelatende clearance av vemurafenib (kreatininclearance > 40 ml/min). Det finnes ingen data hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt 4.2 og 4.4).

Nedsatt leverfunksjon

På bakgrunn av prekliniske data og den humane massebalansetesten vet man at det meste av vemurafenibdosen blir eliminert via leveren. I den farmakokinetiske populasjonsanalysen som brukte data fra kliniske studier av pasienter med metastatisk melanom, påvirket ikke økninger i ASAT og ALAT opp til tre ganger den øvre normale grense den tilsynelatende clearance av vemurafenib. Data er utilstrekkelige til å bestemme effekten av metabolsk eller ekskretorisk nedsatt leverfunksjon på farmakokinetikken til vemurafenib (se pkt. 4.2 og 4.4).

Pediatrik populasjon

Begrensede farmakokinetiske data fra seks ungdomspasienter mellom 15 og 17 år med stadium IIIC eller IV BRAF V600 mutasjonspositiv melanom antyder at de farmakokinetiske egenskapene av vemurafenib hos ungdommer er generelt lik de hos voksne. Se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Den prekliniske sikkerhetsprofilen til vemurafenib ble bestemt hos rotte, hund og kanin.

Toksikologistudier med gjentatt dosering viste at lever og benmarg er de mest utsatte organer hos hund. Reversible toksiske effekter (hepatocellulær nekrose og degenerasjon) i lever ved eksponering under forventet klinisk eksponering (basert på AUC-sammenligning) ble observert i en 13-ukers studie på hund. I en prematurt avsluttet 39-ukers studie på hund med administrering to ganger daglig, ble fokal benmargsnekrose observert hos én hund ved eksponering tilsvarende forventet klinisk eksponering (basert på AUC-sammenligning). I en cytotoxicitetsstudie av benmarg *in vitro*, ble noe cytotoxicitet observert i noen lymfohematopoietiske cellepopulasjoner hos rotte, hund og menneske ved klinisk relevante konsentrasjoner.

Det ble vist at vemurafenib var fototoksisk *in vitro* i dyrkede murine fibroblaster etter UVA-bestråling, men ikke i en *in vivo*-studie på rotter med doser opptil 450 mg/kg/dag (omtrent 0,6 ganger den kliniske eksponering hos mennesker basert på AUC-sammenligning).

Det er ikke utført spesifikke dyrestudier for å undersøke om vemurafenib har noen effekt på fertilitet. I toksisitetsstudier med gjentatt dosering ble det imidlertid ikke observert histopatologiske funn i reproduksjonsorganer hos hann- og hunnrotter ved doser på opptil 450 mg/kg/dag (ved eksponeringer under forventet klinisk eksponering hos mennesker, basert på AUC-sammenligning). I studier av embryoføtal utvikling hos rotte og kanin ble det ikke observert noen teratogen effekt på embryoføtal utvikling ved doser på opptil henholdsvis 250 mg/kg/dag og 450 mg/kg/dag som fører til eksponeringer under forventet klinisk eksponering hos mennesker (basert på AUC-sammenligning). Eksponeringer i embryoføtale utviklingsstudier var under klinisk eksponering basert på AUC-sammenligninger, det er derfor vanskelig å definere i hvilken utstrekning disse resultatene kan ekstrapoleres til mennesker. En effekt på fosteret kan derfor ikke utelukkes. Det er ikke utført studier av pre- og postnatal utvikling.

Det ble ikke funnet tegn på gentoksisitet i *in vitro*-tester (bakteriemutasjon [AMES Assay], kromosomavvik i humane lymfocytter) eller i *in vivo* mikrokjernetest med benmarg fra rotte utført med vemurafenib.

Det er ikke utført karsinogenitetsstudier med vemurafenib.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne

Krysskarmellosenatrium

Kolloidal vannfri silika

Magnesiumstearat

Hydroksypropylcellulose

Filmdrasjering

Polyvinylalkohol

Titandioksid (E171)

Makrogol 3350

Talkum

Rødt jernoksid (E172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet

6.5 Emballasje (type og innhold)

Aluminium/perforert endoseblister av aluminium.

Pakningsstørrelse: 56 x 1 filmdrasjerte tablett (7 blisterbrett med 8 x 1 tablett)

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/12/751/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 17. februar 2012

Dato for siste fornyelse: 22. september 2016

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG

1. LEGEMIDLETS NAVN

Zelboraf 240 mg filmdrasjerte tabletter
vemurafenib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 240 mg vemurafenib (som et ko-presipitat av vemurafenib og hypromelloseacetatsuccinat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

56 x 1 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk
Til oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/12/751/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

14. GENERELL KLASIFISERING FOR UMLEVERING

Reseptpliktig legemiddel

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

zelboraf

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:
SN:
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

PERFORERT ENDOSEBLISTER AV ALUMINIUM - ALUMINIUM

1. LEGEMIDLETS NAVN

Zelboraf 240 mg tablett
vemurafenib

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Roche Registration Ltd.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Zelboraf 240 mg filmdrasjerte tabletter vemurafenib

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Zelboraf er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Zelboraf
3. Hvordan du bruker Zelboraf
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Zelboraf
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Zelboraf er og hva det brukes mot

Zelboraf er et legemiddel mot kreft som inneholder virkestoffet vemurafenib. Det brukes til behandling av voksne pasienter med melanom som har spredd seg til andre deler av kroppen og som ikke kan fjernes ved kirurgi.

Det kan bare brukes hos pasienter hvor kreften har en endring (mutasjon) i "BRAF"-genet. Denne endringen kan føre til utvikling av melanom.

Zelboraf virker på proteiner som produseres av dette modifiserte genet, og reduserer eller stanser utviklingen av den krefttypen du har.

2. Hva du må vite før du bruker Zelboraf

Bruk ikke Zelboraf:

- hvis du er **allergisk** (overfølsom) overfor vemurafenib eller noen av de andre innholdsstoffene i Zelboraf (listet opp i avsnitt 6 i dette pakningsvedlegget). Symptomer på allergiske reaksjoner kan omfatte opphovning av ansikt, lepper eller tunge, pustevansker, utslett eller en følelse av å skulle besvime.

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege før du bruker Zelboraf.

Allergiske reaksjoner

- **Det kan oppstå allergiske reaksjoner mens du bruker Zelboraf, og de kan være alvorlige.** Slutt å ta Zelboraf og oppsøk medisinsk hjelp umiddelbart dersom du får symptomer på en allergisk reaksjon, som for eksempel hevelse i ansikt, lepper eller tunge, pustevansker, utslett eller en følelse av å skulle besvime.

Alvorlige hudreaksjoner

- **Det kan oppstå alvorlige hudreaksjoner mens du bruker Zelboraf.** Slutt å ta Zelboraf og kontakt legen din umiddelbart hvis du får et hudutslett med noen av de følgende symptomer: blemmer på huden, blemmer eller sår i munnen, avskalling av huden, feber, rødhet eller hevelse i ansikt, hender eller fotsåler.

Tidligere kreft

- **Informér legen din dersom du tidligere har hatt en annen type kreft enn melanom,** da Zelboraf kan føre til utvikling (progresjon) av visse typer kreft.

Reaksjoner på strålingsterapi

- **Informér legen din dersom du har hatt eller skal gjennomgå stråleterapi,** da Zelboraf kan forverre bivirkningene av strålingen.

Hjertesykdom

- **Informér legen din dersom du har en hjertesykdom, som for eksempel en type unormale elektriske signaler i hjertet som kalles “forlenget QT-intervall”.** Før og under behandlingen med Zelboraf vil legen din utføre tester for å sjekke at hjertet ditt fungerer riktig. Om nødvendig, kan legen bestemme at behandlingen skal stanses midlertidig eller permanent.

Øyeproblemer

- **Du skal undersøke øynene dine hos legen mens du bruker Zelboraf.** Kontakt legen din umiddelbart hvis du får smerter i øynene, opphovning, rødhet, tåkesyn eller andre synsforandringer under behandlingen din.

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett

- Informér legen din dersom du observerer uvanlig fortykkelse av vev i håndflaten etterfulgt av stramming av fingrene innover (krokfinger) eller uvanlig fortykkelse av vev under fotsålen som kan være smertefull.

Sjekk av huden før, under og etter behandlingen

- **Dersom du legger merke til endringer i huden mens du bruker dette legemidlet, må du informere legen din så raskt som mulig.**
- Regelmessig under behandlingen, og i opptil 6 måneder etter behandlingen, vil legen din sjekke huden din med tanke på en type kreft som kalles kutant plateepitelkarsinom.
- Vanligvis opptrer denne krefttypen på solskadet hud, sprer seg ikke og kan helbredes ved kirurgi.
- Dersom legen din oppdager denne typen hudkreft, vil han/hun behandle deg eller sende deg til en annen lege for behandling.
- I tillegg er det nødvendig for legen din å undersøke hode, nakke, munn, lymfekjertler og du vil gjennomgå regelmessige CT-skanninger. Dette er et forsiktighetstiltak i tilfelle plateepitelkarsinom vil utvikle seg på innsiden av kroppen din. Underlivsundersøkelser (for kvinner) og endetarmsundersøkelser anbefales også før og etter behandlingen din.
- Du kan utvikle nye unormale hudendringer mens du bruker Zelboraf. Disse lesjonene blir vanligvis fjernet ved kirurgi og pasientene fortsetter med behandlingen. Overvåking av disse lesjonene foregår som nevnt ovenfor for kutant plateepitelkarsinom.

Nyre- eller leverproblemer

- **Informér legen din hvis du har nyre- eller leverproblemer.** Det kan påvirke virkningen av Zelboraf. Legen din vil også ta blodprøver for å undersøke lever- og nyrefunksjonen din før oppstart med Zelboraf og under behandlingen.

Solbeskyttelse

- Når du bruker Zelboraf kan du bli mer følsom for sollys og bli kraftig solbrent. **Unngå direkte sollys på huden** under behandlingen.
- Dersom du vil være ute i solen:
 - må du bruke klær som beskytter huden, også hode og ansikt, armer og ben
 - må du bruke leppebalsam og en solkrem med høy solfaktor (minst solbeskyttelsesfaktor (SF) 30, som skal påsmøres hver 2. til 3. time).
- Dette vil bidra til å beskytte mot solbrenthet.

Barn og ungdom

Zelboraf anbefales ikke til barn og ungdom. Virkningene av Zelboraf hos personer under 18 år er ikke kjent.

Andre legemidler og Zelboraf

Før behandlingen starter, må du informere legen din dersom du bruker, nylig har brukt, eller planlegger å bruke andre legemidler (dette gjelder også reseptfrie legemidler som du har kjøpt i apotek, matbutikk eller helsekost). Dette er veldig viktig, siden bruk av flere legemidler samtidig kan forsterke eller minske effekten av legemidlene.

Det er spesielt viktig at du informerer legen din dersom du bruker:

- Legemidler som er kjent for å påvirke hjerteslagene:
 - legemidler mot hjerterytmeproblemer (f.eks. kinidin eller amiodaron)
 - legemidler mot depresjon (f.eks. amitriptylin, imipramin)
 - legemidler mot bakterieinfeksjon (f.eks. azitromycin, klaritromycin)
 - legemidler mot kvalme og oppkast (f.eks. ondansetron, domperidon).
- Legemidler som hovedsakelig skilles ut via metaboliserende proteiner som kalles CYP1A2 (f.eks. koffein, olanzapin, teofyllin), CYP3A4 (f.eks. p-piller) eller CYP2C8.
- Legemidler som påvirker et protein som kalles P-gp eller BCRP (f.eks. verapamil, ciklosporin, ritonavir, kinidin, itakonazol, gefitinib).
- Legemidler som kan påvirkes av et protein som kalles P-gp (f.eks. aliskiren, kolkisin, digoksin, everolimus, feksofenadin) eller et protein som kalles BCRP (f.eks. metotretsat, mitoksantron, rosuvastatin).
- Legemidler som stimulerer metaboliseringsproteiner som kalles CYP3A4 eller en metaboliseringsprosess som kalles glukuronidering (f.eks. rifampicin, rifabutin, karbamazepin, fenytoin eller johannesurt).
- Legemidlet warfarin, som brukes for å forebygge blodpropp.
- En medisin som heter ipilimumab, en annen medisin til behandling av melanoma. Kombinasjonen av denne medisinen med Zelboraf er ikke anbefalt på grunn av økt skadelig effekt på lever.

Dersom du bruker noen av disse legemidlene (eller dersom du er usikker), bør du snakke med legen din før du tar Zelboraf.

Graviditet og amming

- **Bruk sikker prevensjon under behandlingen** og i minst 6 måneder etter avsluttet behandling. Zelboraf kan redusere effekten av noen p-piller. Informer legen din hvis du bruker p-piller.
- Det anbefales ikke å bruke Zelboraf under graviditet, med mindre legen mener at fordelen for moren oppveier risikoen for barnet. Det finnes ingen informasjon om sikkerheten av Zelboraf hos gravide kvinner. Informer legen din hvis du tror du er gravid eller planlegger å bli gravid.
- Det er ikke kjent om innholdsstoffene i Zelboraf utskilles i morsmelk hos mennesker. Det anbefales ikke å amme under behandling med Zelboraf.

Rådfør deg med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Kjøring og bruk av maskiner

Zelboraf har bivirkninger som kan påvirke evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Vær oppmerksom på at du kan oppleve kronisk utmattelse eller øyeproblemer som kan medføre at du ikke bør kjøre bil.

3. Hvordan du bruker Zelboraf

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege hvis du er usikker.

Hvor mange tabletter du skal ta

- Anbefalt dose er 4 tabletter to ganger daglig (totalt 8 tabletter).
- Ta 4 tabletter om morgenen. Ta så 4 tabletter om kvelden.
- Dersom du opplever bivirkninger, kan det hende at legen din vil redusere dosen slik at du kan fortsette med behandlingen. Bruk alltid Zelboraf slik legen din har fortalt deg.
- Selv om du kaster opp, kan du fortsette å bruke Zelboraf som vanlig og du skal ikke ta en ekstra dose.

Når du skal ta tablettene

- Ikke ta Zelboraf på tom mage regelmessig.
- Svelg tablettene hele med et glass vann. Tablettene må ikke tygges eller knuses.

Dersom du tar for mye av Zelboraf

Dersom du tar for mye av Zelboraf, må du snakke med legen din umiddelbart. Dersom du tar for mye, er det større risiko for bivirkninger eller bivirkningene kan forverres. Det er ikke observert noen tilfeller av overdose med Zelboraf.

Dersom du har glemt å ta Zelboraf

- Dersom du har glemt en dose og det er mer enn 4 timer til neste dose, skal du ta dosen når du kommer på det. Ta neste dose til vanlig tid.
- Dersom det er under 4 timer til neste dose, skal du hoppe over den glemte dosen. Ta så neste dose til vanlig tid.
- Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose.

Dersom du avbryter behandling med Zelboraf

Det er viktig at du fortsetter å bruke Zelboraf så lenge som legen har bestemt. Kontakt lege dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Alvorlige allergiske reaksjoner

Dersom du opplever noe av det følgende:

- Opphovning av ansikt, lepper eller tunge
- Pustevansker
- Utslett
- En følelse av å skulle besvime.

Kontakt lege umiddelbart. Ikke ta mer Zelboraf før du har snakket med en lege.

Forverring av bivirkninger forårsaket av strålebehandling kan forekomme hos pasienter som er behandlet med stråling før, under eller etter behandling med Zelboraf. Dette kan forekomme i det området som ble behandlet med stråling, slik som huden, spiserøret, urinblæren, leveren, endetarmen og lungene.

Fortell legen din umiddelbart dersom du opplever noen av følgende symptomer:

- Hudutslett, utvikling av blemmer, flassing eller misfarging av huden
- Kortpustethet, som kan etterfølges av hoste, feber eller frysninger (pneumonitt)

- Vanskeligheter eller smerter ved svelging, brystmerter, halsbrann og sure oppstøt (øsofagitt).

Informér legen din så raskt som mulig dersom du legger merke til noen endringer i huden.

Bivirkninger er listet opp nedenfor etter hyppighet:

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 brukere):

- Utslett, kløe, tørr eller flassende hud
- Hudproblemer, deriblant vorter
- En type hudkreft (kutant plateepitelkarsinom)
- Solbrenthet, større følsomhet for sollys
- Dårlig appetitt
- Hodepine
- Endret smaksopplevelse
- Diaré
- Forstoppelse
- Kvalme, oppkast
- Hårtap
- Ledd- eller muskelsmerter, smerter i muskler/skjelett
- Smerter i armer eller ben
- Ryggsmerter
- Tretthet (kronisk utmattelse)
- Feber
- Væskeansamling (opphovning), vanligvis i bena (perifert ødem)
- Forandring i resultater av leverprøver (GGT-økning)
- Hoste

Vanlige (kan forekomme hos opp til 1 av 10 brukere):

- Typer hudkreft (basalcellekarsinom, ny primær melanom)
- Palmar-plantar-syndrom (dvs. rødhet, hudavskalling eller blemmer på hender og føtter)
- Fortykkelse av vev i håndflaten som kan føre til stramming av fingrene innover (krokfinger). Dette kan være invalidiserende hvis tilstanden er alvorlig.
- Øyebetennelse (uveitis)
- Bells lammelse (perifer ansiktslammelse)
- Prikkende eller brennende følelse i hender og føtter
- Leddbetennelse
- Hårrotsbetennelse
- Vekttap
- Forandring i resultater av leverprøver (økning av ALAT, alkalisk fosfatase og bilirubin)
- Svimmelhet
- Endringer i hjertets elektiske aktivitet (QT forlengelse)
- Betennelse i fettvevet under huden
- Unormale blodprøveresultater av nyrefunksjon (økning i kreatinin).

Mindre vanlige (kan forekomme hos opp til 1 av 100 brukere):

- Allergiske reaksjoner som kan omfatte hevelse i ansiktet og pustevansker
- Blokkert blodgjennomstrømming i en del av øyet (retinal veneokklusjon)
- Nerveproblemer som kan gi smerter, tap av sansefølelse og/eller muskelsvakheter (perifer nevropati)
- Betennelse i blodårer
- Betennelse i bukspyttkjertelen
- Forandring i laboratorieresultater av leverprøver eller leverskade, inkludert alvorlig leverskade der leveren er så skadet at den ikke fullt ut er i stand til å utføre sin funksjon.
- En type kreft (ikke-kutant plateepitelkarsinom)
- Fortykkelse av dypere vev under fotsålen, som kan være invalidiserende hvis tilstanden er alvorlig

- Redusert antall hvite blodceller (nøytropeni).

Sjeldne (kan forekomme hos opp til 1 av 1000 brukere):

- Utvikling (progresjon) av en type tidligere eksisterende kreft med RAS-mutasjoner (kronisk myelomonocytisk leukemi, adenokarsinom i bukspyttkjertelen).
- En type alvorlig hudreaksjon som er kjennetegnet ved utslett fulgt av feber og betennelse i indre organer, som lever og nyre.
- Nyreskader som er karakterisert ved betennelse (akutt interstitiell nefritt) eller skade på nyretubuli (akutt tubulær nekrose).

Melding av bivirkninger

Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Zelboraf

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og blisterbrettet etter utløpsdato/EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Zelboraf

- Virkestoffet er vemurafenib. Hver filmdrasjerte tablett inneholder 240 milligram (mg) vemurafenib (som et ko-presipitat av vemurafenib og hypromelloseacetatsuccinat).
- Andre innholdsstoffer er:
 - Tablettkjerne: kolloidal vannfri silika, krysskarmellosenatrium, hydroksypropylcellulose, magnesiumstearat
 - Filmdrasjering: rødt jernoksid, makrogol 3350, polyvinylalkohol, talkum, titandioksid.

Hvordan Zelboraf ser ut og innholdet i pakningen

Zelboraf 240 mg filmdrasjerte tabletter er svakt rosa eller svakt oransje. De er ovale og har "VEM" preget på den ene siden.

De finnes som perforerte endoseblistere av aluminium i pakninger på 56 x 1 tabletter.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

(ara Renju Unit)

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

Portugal

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

France

Roche

Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

Roche d.o.o

Tel: +385 1 4722 333

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.

Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche a/s

c/o Icepharma hf

Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.

Tel: +39 - 039 2471

Κύπρος

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.

Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Latvija

Roche Latvija SIA

Tel: +371 - 6 7039831

România

Roche România S.R.L.

Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.

Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.

Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy

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

Sverige

Roche AB

Tel: +46 (0) 8 726 1200

United Kingdom

Roche Products Ltd.

Tel: +44 (0) 1707 366000

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert <{måned ÅÅÅÅ}>

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>

VEDLEGG IV

VITENSKAPELIGE KONKLUSJONER OG GRUNNLAG FOR ENDRING I VILKÅRENE FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN(E)

Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den/de periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten(e) (PSUR) for vemurafenib har CHMP kommet frem til følgende konklusjoner:

Signalet fra Dupuytren's kontraktur / fibromatose / Peyronies sykdom ble evaluert av innehaver av markedsføringstillatelse. I en estimert eksponering av 46 000 pasienter, var det totalt 11 tilfeller av Dupuytren's kontraktur og 4 tilfeller av plantar fibromatose der mulig sammenheng med vemurafenib behandling ble vurdert. Produktinformasjonen er oppdatert med advarsler og forsiktighetsregler til bruk ved Dupuytren's kontraktur og plantar fascial fibromatose. Begge bivirkningene med henholdsvis vanlig og mindre vanlig frekvens har blitt inkludert i produktinformasjonen.

På bakgrunn av datane som er presentert i den evaluerte PSUR, anser PRAC endringene i produktinformasjonen til legemidlene som inneholder vemurafenib som berettiget.

CHMP støtter PRACs vitenskapelige konklusjoner.

Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for vemurafenib mener CHMP at nytte-/risikoforholdet for legemidler som inneholder vemurafenib er uforandret, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CHMP anbefaler å endre vilkårene for markedsføringstillatelsen(e).