

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Zelboraf 240 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 240 mg vemurafenib (som en kombinerad fällning av vemurafenib och hypromellosacetatsuccinat).

Den fullständiga förteckningen över hjälpämnen finns i avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett (tablett).

Ljusrosa till ljusorange, ovala, bikonvexa filmdragerade tabletter, cirka 19 mm, med 'VEM' ingraverat på ena sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Vemurafenib är indicerat som monoterapi för behandling av vuxna patienter med BRAF V600-mutationspositivt icke-resektabelt eller metastaserat melanom (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med vemurafenib bör inledas av och ske under överinseende av en läkare med erfarenhet av användning av cancerläkemedel.

Innan behandling med vemurafenib inleds måste patientens tumörstatus ha konstaterats BRAF V600-mutationspositiv med ett validerat test (se avsnitt 4.4 och 5.1).

Dosering

Den rekommenderade dosen vemurafenib är 960 mg (4 tabletter à 240 mg) två gånger dagligen (motsvarande total daglig dos av 1 920 mg). Vemurafenib kan tas med eller utan mat, men konsekvent intag av båda dagliga doserna på fastande mage ska undvikas (se avsnitt 5.2).

Behandlingstid

Behandling med vemurafenib ska fortsätta tills sjukdomsprogress eller tills oacceptabel toxicitet utvecklats (se tabell 1 och 2 nedan).

Missade doser

Om en dos missas kan den tas upp till 4 timmar före nästa dos för att upprätthålla dosering två gånger dagligen. De båda doserna ska inte tas samtidigt.

Kräkning

Vid kräkning efter vemurafenib-administrering ska patienten inte ta en ytterligare dos av läkemedlet, utan behandlingen ska fortsätta som vanligt.

Dosjusteringar

Hantering av biverkningar eller förlängning av QTc-tid kan kräva dosreduktion, tillfälligt avbrott och/eller avslutande av behandling (se tabell 1 och 2). Dosjusteringar som resulterar i en dos lägre än 480 mg två gånger dagligen rekommenderas inte.

Om patienten utvecklar kutan skivepitelcancer är rekommendationen att fortsätta behandlingen utan dosjustering av vemurafenib (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Tabell 1: Dosjusteringsschema baserat på biverkningar av olika grader

Grad (CTC-AE)^(a)	Rekommenderad dosjustering
Grad 1 eller 2 (tolerabla)	Bibehåll vemurafenib med en dos av 960 mg två gånger dagligen.
Grad 2 (intolerabla) eller Grad 3	
Första händelsen av någon biverkning av grad 2 eller 3	Avbryt behandling tills grad 0-1. Återuppta dosering med 720 mg två gånger dagligen (eller 480 mg två gånger dagligen om dosen redan har sänkts).
Andra händelsen av någon biverkning av grad 2 eller 3 eller om biverkningen kvarstår efter behandlingen avbrutits	Avbryt behandling tills grad 0-1. Återuppta dosering med 480 mg två gånger dagligen (eller avsluta behandlingen permanent om dosen redan har sänkts till 480 mg två gånger dagligen).
Tredje händelsen av någon biverkning av grad 2 eller 3 eller om biverkningen kvarstår efter andra dosreduktionen	Avsluta behandlingen permanent.
Grad 4	
Första händelsen av någon biverkning av grad 4	Avsluta permanent eller avbryt behandling med vemurafenib tills grad 0-1. Återuppta dosering vid 480 mg två gånger dagligen (eller avsluta behandlingen permanent om dosen redan har sänkts till 480 mg två gånger dagligen).
Andra händelsen av någon biverkning av grad 4 eller om någon biverkning av grad 4 kvarstår efter första dosreduktionen	Avsluta behandlingen permanent.

^(a)Intensiteten av biverkningar klassificeras med hjälp av The Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 (CTC-AE)

Exponeringsberoende QT-tidsförlängning observerades i en okontrollerad, öppen fas II-studie hos tidigare behandlade patienter med metastaserat melanom. Hantering av QT-tidsförlängning kan kräva särskilda övervakningsåtgärder (se avsnitt 4.4).

Tabell 2: Dosjusteringsschema baserat på förlängning av QT-intervall

QTc-värde	Rekommenderad dosjustering
QTc > 500 ms före behandlingen inleds (baseline)	Behandling rekommenderas inte.
QTc-ökningen är både > 500 ms och har förändrats > 60 ms från värden före behandlingen inleddes	Avsluta permanent.
Första händelsen av QTc > 500 ms under behandling och förändringen från värden före behandlingen kvarstår på < 60 ms	Avbryt behandlingen tillfälligt tills QTc minskar till under 500 ms. Se övervakningsåtgärder i avsnitt 4.4. Återuppta behandling med doseringen 720 mg två gånger dagligen (eller 480 mg två gånger dagligen om dosen redan har sänkts).
Andra händelsen av QTc > 500 ms under behandling och förändringen från värden före behandlingen kvarstår på < 60 ms	Avbryt behandlingen tillfälligt tills QTc minskar till under 500 ms. Se övervakningsåtgärder i avsnitt 4.4. Återuppta behandling med doseringen 480 mg två gånger dagligen (eller avsluta behandlingen permanent om dosen redan har sänkts till 480 mg två gånger dagligen).
Tredje händelsen av QTc > 500 ms under behandling och förändringen från värden före behandlingen kvarstår på < 60 ms	Avsluta permanent.

Särskilda patientgrupper

Äldre

Inga dosjusteringar krävs för patienter >65 år.

Nedsatt njurfunktion

Begränsade data finns tillgängliga för patienter med nedsatt njurfunktion. En risk för ökad exponering hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion kan inte uteslutas. Patienter med gravt nedsatt njurfunktion ska övervakas noggrant (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Begränsade data finns tillgängliga för patienter med nedsatt leverfunktion. Eftersom vemurafenib elimineras via levern kan patienter med måttligt till gravt nedsatt leverfunktion få en ökad exponering och ska övervakas noggrant (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för vemurafenib för barn under 18 års ålder har inte fastställts. Tillgänglig information finns i avsnitt 4.8, 5.1 och 5.2 men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

Icke-kaukasiska patienter

Säkerhet och effekt för vemurafenib har inte fastställts hos icke-kaukasiska patienter. Inga data finns tillgängliga.

Administreringsätt

Vemurafenib är för oral användning. Tabletterna ska sväljas hela med vatten. De ska inte tuggas eller krossas.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Innan behandling med vemurafenib inleds måste patientens tumörstatus ha testats BRAF V600-mutationspositiv med ett validerat test. Effekt och säkerhet av vemurafenib hos patienter med tumörer som uttrycker sällsynta BRAF V600 mutationer andra än V600E eller V600K har inte övertygande fastställts (se avsnitt 5.1). Vemurafenib ska inte användas hos patienter med malignt melanom med BRAF av vildtyp.

Överkänslighetsreaktioner

Allvarliga överkänslighetsreaktioner, inklusive anafylaxi har rapporterats i samband med vemurafenib (se avsnitt 4.3 och 4.8). Allvarliga överkänslighetsreaktioner kan inkludera Stevens-Johnsons syndrom, generella hudutslag, erytem eller hypotension. För patienter som utvecklar allvarliga överkänslighetsreaktioner ska vemurafenibbehandling avslutas permanent.

Dermatologiska reaktioner

Allvarliga dermatologiska reaktioner har rapporterats hos patienter som får vemurafenib, inklusive sällsynta fall av Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys i den pivotala kliniska studien. Läkemedelsreaktioner med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) har rapporterats i samband med användning av vemurafenib efter marknadsintroduktionen (se avsnitt 4.8). För patienter som får en allvarlig dermatologisk reaktion ska behandlingen med vemurafenib avslutas permanent.

Potentiering av strålningstoxicitet

Fall av reaktivering av strålreaktion s.k. radiation recall och strålsensitivering har rapporterats hos patienter som behandlats med strålning före, under eller efter behandling med vemurafenib. De flesta fall var av kutan typ men vissa fall som involverade invärtes organ hade dödlig utgång (se avsnitt 4.5 och 4.8).

Vemurafenib ska användas med försiktighet när det ges samtidigt eller sekventiellt med strålbehandling.

QT-tidsförlängning

Exponeringsberoende QT-tidsförlängning observerades i en okontrollerad, öppen fas II studie hos tidigare behandlade patienter med metastaserande melanom (se avsnitt 4.8). QT-tidsförlängning kan leda till en ökad risk för ventrikulära arytmier inklusive Torsade de Pointes. Behandling med vemurafenib rekommenderas inte för patienter med icke-korrigerbar elektrolytrubbning (inklusive magnesium), långt QT-syndrom eller som tar läkemedel kända för att förlänga QT-intervallet.

Elektrokardiogram (EKG) och elektrolyter (inklusive magnesium) måste övervakas hos alla patienter innan behandling med vemurafenib, efter en månads behandling och efter dosjustering. Ytterligare övervakning rekommenderas särskilt hos patienter med måttlig till grav leverfunktionsnedsättning månadsvis de 3 första månaderna av behandlingen följt av var tredje månad därefter, eller oftare om kliniskt motiverat. Att påbörja behandling med vemurafenib rekommenderas inte för patienter med QTc-tider >500 millisekunder (ms). Om QTc-tiden under pågående behandling överskrider 500 ms ska vemurafenib tillfälligt sättas ut, elektrolytrubbningar (inklusive magnesium) korrigeras och kardiella riskfaktorer för QT-förlängning (t ex hjärtsvikt, bradyarytmier) bör kontrolleras. Återsättande av behandling ska ske först när QTc-tiden sjunker under 500 ms och till en lägre dos som beskrivs i tabell 2. Permanent avbrytande av vemurafenibbehandling rekommenderas om QTc-tidens ökning uppnår värden av både >500 ms och en förändring >60 ms från värdena innan behandling.

Oftalmologiska reaktioner

Allvarliga oftalmologiska reaktioner som innefattar uveit, irit och retinalvensocklusion har rapporterats. Övervaka patienterna rutinmässigt för oftalmologiska reaktioner.

Kutan skivepitelcancer

Fall av kutan skivepitelcancer (vilket inkluderar de som klassificerats som keratoakantom eller blandad keratoakantom subtyp) har rapporterats hos patienter behandlade med vemurafenib (se avsnitt 4.8).

Alla patienter rekommenderas att genomgå en dermatologisk undersökning innan behandlingen påbörjas och därefter rutinmässigt övervakas under pågående behandling. Misstänkta hudförändringar ska excideras, skickas till dermatopatologisk utvärdering och behandlas enligt lokala riktlinjer. Förskrivaren ska undersöka patienten varje månad under behandling och upp till sex månader efter behandling av kutan skivepitelcancer. Patienter som utvecklar kutan skivepitelcancer rekommenderas att fortsätta behandlingen utan dosjustering. Övervakning skall fortsätta i 6 månader efter behandling med vemurafenib avslutats eller tills annan anti-neoplastisk behandling påbörjas. Patienter ska instrueras att informera läkaren vid uppkomst av hudförändringar.

Icke-kutan skivepitelcancer

Fall av icke-kutan skivepitelcancer har rapporterats i kliniska studier där patienter fått vemurafenib. Patienter ska genomgå en undersökning av huvud och hals, bestående av minst en visuell kontroll av den orala mukosan och palpation av lymfknotor innan behandling påbörjas, samt var tredje månad under behandlingens gång. Dessutom ska patienter genomgå en datortomografi av thorax före behandling och var sjätte månad under pågående behandling.

Anala undersökningar och pelvis-undersökningar (för kvinnor) rekommenderas före och vid slutet av behandlingen eller då det anses kliniskt indicerat.

Efter utsättande av vemurafenib ska övervakning för icke-kutan skivepitelcancer fortsätta i upp till 6 månader eller tills annan anti-neoplastisk behandling påbörjas. Onormala fynd ska hanteras enligt klinisk praxis.

Nytt primärt melanom

Nya primära melanom har rapporterats i kliniska studier. Fallen kunde hanteras med excision och patienterna fortsatte behandlingen utan dosjustering. Övervakning av hudlesionser ska ske på samma sätt som beskrivs ovan för kutan skivepitelcancer.

Andra maligniteter

Baserat på verkningsmekanismen, kan vemurafenib förorsaka progression av cancer som är associerad med RAS-mutationer (se avsnitt 4.8). Överväg noggrant nytta och risker innan vemurafenib administreras till patienter med tidigare eller samtidig cancer associerad med RAS-mutation.

Pankreatit

Pankreatit har rapporterats hos patienter behandlade med vemurafenib. Oförklarlig buksmärta ska genast undersökas (inklusive mätning av serumamylas och lipas). Patienterna ska noggrant följas upp då vemurafenib återupptas efter en händelse av pankreatit.

Leverskada

Leverskada, inklusive fall av allvarlig leverskada, har rapporterats med vemurafenib (se avsnitt 4.8). Leverenzym (transaminaser och alkaliska fosfataser) och bilirubin ska mätas innan behandling påbörjas och övervakas månadsvis under pågående behandling, eller så ofta som är kliniskt motiverat. Avvikande laboratorievärden ska hanteras genom dosreduktion, behandlingssuppehåll eller avslutande av behandling (se avsnitt 4.2 och 4.8).

Njurtoxicitet

Njurtoxicitet som sträcker sig från ökning av serumkreatinin till akut interstitiell nefrit och akut tubulär nekros har rapporterats med vemurafenib. Serumkreatinin bör mätas innan behandling påbörjas och kontrolleras under behandling som kliniskt motiverat (se avsnitt 4.2 och 4.8).

Nedsatt leverfunktion

Ingen anpassning av startdosen behövs för patienter med leverfunktionsnedsättning. Patienter med mild leverfunktionsnedsättning på grund av levermetastaser utan hyperbilirubinemi kan övervakas enligt de generella rekommendationerna. Det finns endast mycket begränsade data tillgängliga för patienter med måttlig till svår leverfunktionsnedsättning. Patienter med måttlig till svår leverfunktionsnedsättning kan ha en ökad exponering (se avsnitt 5.2). Därför är noggrann övervakning befogat, särskilt efter de första veckornas behandling eftersom ackumulering kan inträffa under en utsträckt tidsperiod (flera veckor). Dessutom rekommenderas EKG-övervakning varje månad under de första 3 månaderna.

Nedsatt njurfunktion

Ingen anpassning av startdosen behövs för patienter med mild eller måttlig njurfunktionsnedsättning. Det finns endast begränsade data tillgängliga för patienter med svår njurfunktionsnedsättning (se avsnitt 5.2). Vemurafenib ska användas med försiktighet hos patienter med svår njurfunktionsnedsättning och patienterna ska övervakas noggrant.

Ljuskänslighet

Mild till svår ljuskänslighet rapporterades hos patienter som fick vemurafenib i kliniska studier (se avsnitt 4.8). Alla patienter ska rådas att undvika solexponering under den tid de tar vemurafenib. Medan de tar läkemedlet bör patienterna rådas att bära skyddande klädsel och använda ett brett spektrum av Ultraviolet A (UVA)/Ultraviolet B (UVB) solskyddskräm och läppbalsam (solskyddsfaktor ≥ 30) när de är utomhus för att skydda sig mot solbränna. För ljuskänslighet grad 2 (intolerabel) eller högre rekommenderas dosjusteringar (se avsnitt 4.2).

Dupuytrens kontraktur och plantar fascial fibromatos

Dupuytrens kontraktur och plantar fascial fibromatos har rapporterats med vemurafenib. Majoriteten av fallen var grad 1 eller 2 men allvarliga och handikappande fall av Dupuytrens kontraktur har också rapporterats (se avsnitt 4.8).

Händelser ska hanteras med dosreduktion med behandlingsuppehåll eller avslutande av behandling (se avsnitt 4.2)

Effekt av vemurafenib på andra läkemedel

Vemurafenib kan öka plasmaexponeringen av läkemedel som huvudsakligen metaboliseras av CYP1A2 och minska plasmaexponeringen av läkemedel som huvudsakligen metaboliseras av CYP3A4, inklusive orala preventivmedel. Innan samtidig behandling med vemurafenib inleds, ska dosanpassningar av läkemedel som huvudsakligen metaboliseras via CYP1A2 eller CYP3A4 övervägas, baserat på deras terapeutiska fönster (se avsnitt 4.5 och 4.6).

Iakta försiktighet och överväg ytterligare INR-övervakning (internationellt normaliserat ratio) då vemurafenib ges tillsammans med warfarin.

Vemurafenib kan öka plasmaexponeringen av läkemedel som är substrat för P-gp. Försiktighet ska iakttagas och dosreducering och/eller utökad övervakning av läkemedelsnivåer för läkemedel med smalt terapeutiskt index som är substrat för P-gp (tex digoxin, dabigatran etexilat, aliskiren) kan övervägas om dessa läkemedel används samtidigt med vemurafenib (se avsnitt 4.5).

Effekt av andra läkemedel på vemurafenib

Vemurafenibs farmakokinetik kan påverkas av läkemedel som hämmar eller påverkar P-gp (t ex verapamil, klaritromycin, ciklosporin, ritonavir, kinidin, dronedaron, amiodaron, itrakonazol, ranolazin) (se avsnitt 4.5).

Samtidig administrering av potenta inducerare av P-gp, glukoronidering, CYP3A4 (t ex rifampicin, rifabutin, karbamazepin, fenytoin eller Johannesört [hypericin]) ska undvikas då det är möjligt (se avsnitt 4.5). Alternativ behandling med mindre risk för induktion ska övervägas för att bibehålla effekten av vemurafenib.

Samtidig administrering med ipilimumab

I en fas I-studie rapporterades asymtomatiska grad 3-ökningar av transaminaser (ALAT/ASAT >5 gånger övre normalvärdet (ULN)) och bilirubin (totalt bilirubin >3 gånger övre normalvärdet) vid samtidig administrering av ipilimumab (3 mg/kg) och vemurafenib (960 mg två gånger dagligen eller 720 mg två gånger dagligen). Baserat på dessa preliminära resultat rekommenderas inte samtidig administrering av ipilimumab och vemurafenib.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Effekter av vemurafenib på CYP-substrat

Vemurafenib är en måttlig hämmare av CYP1A2. Upprepad dosering med 960 mg vemurafenib två gånger dagligen resulterade i en 2,2-faldig ökning (geometriskt medelratio, intervall 0,7-4,9) av C_{max} och en 4,7-faldig ökning (geometriskt medelratio, intervall 0,9-16) av AUC_{inf} (arean under kurvan fram till tid oändligheten) av en enstaka dos av tizanidin på 2 mg (CYP1A2-känsligt substrat). I en annan klinisk studie då en singeldos koffein gavs tillsammans med vemurafenib efter upprepade vemurafenib-doser under 15 dagar observerades en genomsnittlig 2,6-faldig (maximalt upp till 10-faldig) ökning av plasmaexponeringen för koffein efter behandling med vemurafenib.

Vemurafenib kan därför öka plasmaexponeringen av substanser som huvudsakligen metaboliseras av CYP1A2 (t.ex. agomelatin, alosetron, duloxetin, melatonin, ramelteon, takrin, tizanidin, teofyllin) och dosjusteringar kan övervägas om det är kliniskt motiverat.

Induktion av CYP3A4 observerades i en klinisk studie då en singeldos midazolam gavs tillsammans med vemurafenib efter upprepade vemurafenibdoser under 15 dagar. Detta resulterade i en genomsnittlig 39% minskning (maximalt upp till 80%) av midazolams exponering i plasma efter behandling med vemurafenib. Vemurafenib kan minska plasmaexponeringen av substanser som huvudsakligen metaboliseras av CYP3A4. Baserat på detta kan effekten av p-piller som metaboliseras via CYP3A4 minska om de används tillsammans med vemurafenib. Dosjusteringar för substrat till CYP3A4 med snävt terapeutiskt fönster kan övervägas om det är kliniskt motiverat (se avsnitt 4.4 och 4.6).

Mild induktion av CYP2B6 av vemurafenib noterades *in vitro* vid vemurafenib-koncentrationen 10 μM . Det är för närvarande inte känt om vemurafenib vid plasmanivåer på 100 μM som observerats hos patienter vid steady state (ungefär 50 $\mu\text{g/ml}$) kan minska plasmakoncentrationerna av samtidigt administrerade CYP2B6-substrat såsom bupropion.

När en singeldos warfarin gavs tillsammans med vemurafenib efter upprepade vemurafenibdoser under 15 dagar uppvisade en del av patienterna en ökad exponering av warfarin (medelvärde 18%) (se avsnitt 4.4). Försiktighet bör iaktas när vemurafenib ges samtidigt med warfarin (CYP2C9) hos patienter med melanom.

Vemurafenib hämmade CYP2C8 *in vitro*. Relevansen *in vivo* av detta fynd är inte känd, men risken för en kliniskt relevant effekt på samtidigt administrerade substrat till CYP2C8 kan inte uteslutas.

På grund av den långa halveringstiden för vemurafenib kan full hämmande effekt på en samtidig läkemedelsbehandling inte observeras före 8 dagars behandling med vemurafenib. Efter avslutande behandling av vemurafenib kan en wash-out-period på 8 dagar vara nödvändig för att undvika en interaktion med efterföljande behandling.

Strålbehandling

Potentiering av strålbehandlingstoxicitet har rapporterats hos patienter som behandlats med vemurafenib (se avsnitt 4.4 och 4.8). I majoriteten av fallen fick patienterna strålbehandling större än eller lika med 2 Gy/dag (hypofraktionerad behandling).

Interaktioner mellan vemurafenib och läkemedelstransportsystem

In vitro-studier har visat att vemurafenib är en hämmare av effluxtransportörerna P-glykoprotein (P-gp) och bröstcancerresistent protein (BCRP).

En klinisk läkemedelsinteraktionsstudie visade att flera orala doser av vemurafenib (960 mg två gånger dagligen) ökade exponeringen av en enstaka oral dos av P-gp-substratet digoxin ungefär 1,8 gånger för AUC_{last} (AUC fram till den sista mätbara koncentrationen) och 1,5 gånger för C_{max} . Försiktighet ska iaktas när vemurafenib ges tillsammans med läkemedel som är substrat till P-gp (t.ex. aliskiren, ambrisentan, kolkicin, dabigatran, etexilat, digoxin, everolimus, fexofenadin, lapatinib, maravirok, nilotinib, posakonazol, ranolazine, sirolimus, sitagliptin, talinolol, topotekan) och

dosreduktion för samtidiga läkemedel kan övervägas om kliniskt motiverat. Överväg ytterligare övervakning av läkemedelsnivåer för läkemedel med smalt terapeutiskt index som är substrat för P-gp (tex digoxin, dabigatran etexilat, aliskiren) (se avsnitt 4.4).

Effekten av vemurafenib på läkemedel som är substrat till BCRP är okänd. Det kan inte uteslutas att vemurafenib kan öka exponeringen för läkemedel som transporteras via BCRP (t ex metotrexat, mitoxantron, rosuvastatin). Många läkemedel mot cancer är substrat till BCRP och det finns därför en teoretisk risk för en interaktion med vemurafenib.

Den möjliga effekten av vemurafenib på andra transportörer är för närvarande inte känd.

Effekter av samtidig administrering av andra läkemedel på vemurafenib

In vitro-studier tyder på att metabolism via CYP3A4 och glukoronidering ansvarar för metabolismen av vemurafenib. Biliär utsöndring verkar vara en annan viktig eliminationsväg. Det finns inga kliniska data tillgängliga som visar effekten av starka hämmare av CYP3A4 och/eller transportproteinaktivitet på vemurafenib-exponeringen. Vemurafenib ska användas med försiktighet i kombination med potenta hämmare av CYP3A4, glukoronidering och/eller transportprotein (t. ex. ritonavir, saquinavir, telitromycin, ketokonazol, itraconazol, vorikonazol, posakonazol, nefazodon, atazanavir).

I en klinisk studie gav samtidig administrering av en singeldos 960 mg vemurafenib med rifampicin en signifikant minskning av plasmaexponeringen av vemurafenib med ungefär 40% och medförde ett AUC_{last}-värde för senaste geometriskt medelratio (med/utan rifampicin) på 0,61 (90% KI:0,48-0,78). Samtidig administrering av potenta inducerare av P-gp, glukuronidering och/eller CYP3A4 (t ex rifampicin, rifabutin, karbamazepin, fenytoin eller johannesört [*Hypericum perforatum*]) kan leda till suboptimal exponering av vemurafenib och ska undvikas.

In vitro studier har visat att vemurafenib är ett substrat av effluxtransportörerna P-gp och BCRP. Effekten av P-gp och BCRP inducerare och hämmare på exponeringen av vemurafenib är inte känd. Det kan inte uteslutas att vemurafenibs farmakokinetik kan påverkas av läkemedel som påverkar P-gp (t ex verapamil, ciklosporin, ritonavir, kinidin, itraconazol) eller BCRP (t ex ciklosporin, gefitinib).

Det är för närvarande inte känt om vemurafenib även är ett substrat till andra transportproteiner.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Kvinnor i fertil ålder / preventivmedel för kvinnor

Fertila kvinnor måste använda en effektiv preventivmetod under behandling och minst 6 månader efter avslutad behandling.

Vemurafenib kan minska effekten av hormonella preventivmedel (se avsnitt 4.5).

Graviditet

Det finns inga data från användningen av vemurafenib i gravida kvinnor.

Vemurafenib visade inga tecken på teratogenecitet hos rått- eller kanin-embryon/foster (se avsnitt 5.3).

I djurstudier visades att vemurafenib passerar placentan. Vemurafenib skall inte ges till gravida kvinnor om inte den potentiella nyttan för modern överväger den möjliga risken för fostret.

Amning

Det är okänt om vemurafenib utsöndras i bröstmjölk. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta behandling med vemurafenib efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Inga specifika studier med vemurafenib som utvärderat effekten på fertiliteten har utförts på djur.

Däremot sågs inga histopatologiska fynd på reproduktionsorganen i toxicitetsstudierna med upprepad dosering till råttor och hund (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Vemurafenib har liten inverkan på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patienterna ska göras uppmärksamma på att eventuell trötthet eller ögonproblem kan vara skäl till att inte köra.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna (>30%) som rapporterats med vemurafenib inkluderar artralgi, trötthet, hudutslag, ljuskänslighetsreaktioner, illamående, alopeci och pruritus. En mycket vanlig rapporterad biverkan var kutan skivepitelcancer som vanligen behandlades med lokal excision.

Potentiering av strålningstoxicitet: Reaktivering av strålreaktion s.k. radiation recall och strålsensitivering har rapporterats efter marknadsintroduktionen. Frekvensen av denna biverkan är okänd eftersom information om strålbehandling inklusive information om strålningsdos inte rutinmässigt samlas in vid spontan biverkningsrapportering.

Sammanfattande lista över biverkningar

Biverkningar som rapporterats hos melanompatienter listas nedan med organsystem, frekvens och svårighetsgrad enligt MedDRA klassificering. Följande indelning har använts för att klassificera frekvens:

Mycket vanliga $\geq 1/10$

Vanliga $\geq 1/100$, $< 1/10$

Mindre vanliga $\geq 1/1000$, $< 1/100$

Sällsynta $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$

Mycket sällsynta $< 1/10\ 000$

I detta avsnitt baseras biverkningarna på resultaten för 468 patienter från en randomiserad öppen fas III studie på vuxna patienter med BRAF V600-mutationspositiva inoperabla eller stadium IV melanom, samt en enarmad fas II studie på patienter med BRAF V600-mutationspositiva stadium IV melanom hos vilka minst en tidigare systemisk behandling givits utan framgång (se avsnitt 5.1). Dessutom har biverkningar som härstammar från säkerhetsrapporter från alla kliniska studier och efter marknadsintroduktionen rapporterats. Alla ingående termer är baserade på den högsta observerade andelen i de kliniska fas II- och III- studierna. Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningar i fallande svårighetsgrad och rapporterades med hjälp av NCI-CTCAE v 4.0 (common toxicity criteria) för bedömning av toxicitet.

Tabell 3: Biverkningar som förekommit hos patienter som behandlats med vemurafenib i fas II- eller fas III-studien och händelser som härstammar från säkerhetsrapporter från alla kliniska studier⁽¹⁾ och efter marknadsintroduktionen⁽²⁾.

Organsystem	<u>Mycket vanliga</u>	<u>Vanliga</u>	<u>Mindre vanliga</u>	<u>Sällsynta</u>
Infektioner och infestationer		Follikulit		
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)	Skivepitelcancer i huden ⁽⁴⁾ , seborroisk keratos, hudpapillom	Basalcellscancer, nytt primärt melanom ⁽³⁾	Icke-kutan skivepitelcancer ⁽¹⁾⁽³⁾	Kronisk myelomonocytisk leukemi ⁽²⁾⁽⁴⁾ pankreatiskt adenokarcinom ⁽⁵⁾
Blodet och lymfsystemet			Neutropeni	
Metabolism och nutrition	Minskad aptit			

Organsystem	<u>Mycket vanliga</u>	<u>Vanliga</u>	<u>Mindre vanliga</u>	<u>Sällsynta</u>
Nervsystemet	Huvudvärk, dysgeusi	Paralys av 7:e kranialnerven, yrsel	Perifer neuropati	
Ögon		Uveit	Retinalvensocklusion	
Blodkärl			Vaskulit	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Hosta			
Magtarmkanalen	Diarré, kräkningar, illamående, förstoppning		Pankreatit ⁽²⁾	
Lever och gallvägar			Leverkada ^{(1)(2)(g)}	
Hud och subkutan vävnad	Ljuskänslighetsreaktion, aktinisk keratos, hudutslag, makulopapulösa hudutslag, papulösa hudutslag, pruritus, hyperkeratos, erytem, alopeci, torr hud, solbränna	Hand-fot-syndrom (palmar-plantar erytrodysestesi), pannikulit (inklusive erythema nodosum (knölros)), pilariskeratos	Toxisk epidermal nekrolys ^(e) , Stevens-Johnsons syndrom ^(f)	Läkemedelsreaktioner med eosinofili och systemiska symtom ⁽¹⁾⁽²⁾
Muskulo-skeletala systemet och bindväv	Artralgi, myalgi, extremitetssmärta, muskuloskeletal smärta, ryggsmärta	Artrit, Dupuytrens kontraktur ⁽¹⁾⁽²⁾	Plantar fascial fibromatos ⁽¹⁾⁽²⁾	
Njuror och urinvägar				Akut interstitiell nefrit ^{(1)(2)(h)} , akut tubulär nekros ^{(1)(2)(h)}
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Trötthet, pyrexia, perifert ödem, asteni			
Undersökningar	GGT-ökning ^(c)	ALAT-ökning ^(c) ökning av alkaliskt fosfat ^(c) bilirubin-ökning ^(c) , viktminskning, QT-förlängning, ökning av serumkreatinin ^{(1)(2)(h)}	ASAT-ökning ^(c)	

⁽¹⁾ Händelser som härstammar från säkerhetsrapporter från alla kliniska studier.

⁽²⁾ Händelser efter marknadsintroduktionen.

⁽³⁾ Ett orsakssamband mellan läkemedlet och biverkningen är åtminstone möjligt.

⁽⁴⁾ Progress av tidigare kronisk myelomonocytisk leukemi med NRAS-mutation.

⁽⁵⁾ Progression av befintligt pankreatiskt adenokarcinom med KRAS-mutation.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Leverenzymökning^(c)

Leverenzymavvikelser rapporterade i den kliniska fas III-studien uttrycks nedan som andelen patienter som fick en förskjutning från värdet innan behandling inleddes till grad 3 eller 4 leverenzymavvikelser.

- Mycket vanliga: GGT
- Vanliga: ALAT, alkaliskt fosfatas, bilirubin
- Mindre vanliga: ASAT

Inga stegringar till grad 4 ALAT, alkaliskt fosfatas eller bilirubin förekom.

Leverskada^(g)

Baserat på kriterierna för läkemedelsinducerad leverskada, utvecklat av en internationell expertarbetsgrupp med kliniker och forskare, definierades leverskada som ett av följande onormala levervärden:

- $\geq 5x$ övre normalvärdet (ULN) ALAT
- $\geq 2x$ övre normalvärdet ALP (utan annan orsak för ALP-stegring)
- $\geq 3x$ övre normalvärdet ALAT med samtidig höjning av bilirubinkoncentrationen $> 2x$ övre normalvärdet

Kutan skivepitelcancer^(d)

Fall av kutan skivepitelcancer har rapporterats hos patienter som behandlats med vemurafenib. Incidensen av kutan skivepitelcancer hos patienter behandlade med vemurafenib i de olika studierna var ungefär 20%. Majoriteten av de exciderade lesioner som granskades av ett centralt oberoende dermatologiskt laboratorium klassificerades som skivepitelcancer av keratoakantom subtyp eller med blandad keratoakantom histologi (52%). De flesta lesioner som klassificerades som "övriga" (43%) var godartade hudlesioner (t ex verruca vulgaris, aktinisk keratos, godartad keratos, cysta/godartad cysta). Skivepitelcancer inträffade vanligtvis tidigt i behandlingen med en mediantid till första framträdande på 7 till 8 veckor. Av de patienter som utvecklade skivepitelcancer, fick ungefär 33% >1 händelse med en mediantid mellan fallen på 6 veckor. Fall av skivepitelcancer hanterades vanligtvis med enkel excision och patienterna fortsatte generellt behandlingen utan dosjustering (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Icke-kutan skivepitelcancer

Fall av icke-kutan skivepitelcancer har rapporterats för patienter som fick vemurafenib då de ingick i kliniska studier. Kontroll av icke-kutan skivepitelcancer ska ske enligt beskrivningen i avsnitt 4.4.

Nytt primärt melanom

Nya primära melanom har rapporterats i kliniska studier. Fallen kunde hanteras med excision och patienterna fortsatte behandlingen utan dosjustering. Övervakning av hudlesioner ska ske på samma sätt som beskrivs i avsnitt 4.4.

Potentiering av strålbehandlingstoxicitet

Rapporterade fall inkluderar radiation recall, strålningsskada i huden, strålningspneumonit, strålningsofagit, strålningssproktit, strålningshepatit, strålningscystit och strålningssnekros.

Överkänslighetsreaktioner^(e)

Allvarliga överkänslighetsreaktioner, inklusive anafylaxi har rapporterats i samband med vemurafenib. Allvarliga överkänslighetsreaktioner kan inkludera Stevens-Johnsons syndrom, generella hudutslag, erytem eller hypotension. För patienter som utvecklar allvarliga överkänslighetsreaktioner ska vemurafenibbehandlingen avslutas permanent (se avsnitt 4.4).

Dermatologiska reaktioner^(f)

Allvarliga dermatologiska reaktioner har rapporterats hos patienter som får vemurafenib, inklusive sällsynta fall av Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolis i den pivotala kliniska studien. För patienter som får allvarliga dermatologiska reaktioner ska behandlingen med vemurafenib avslutas permanent.

QT-tidsförlängning

EKG-data från en öppen okontrollerad fas II QT-substudie på 132 patienter som doserades med 960 mg vemurafenib två gånger dagligen (NP22657) som analyserats centralt visade en exponeringsberoende förlängning av QTc-tid. Medelvärdet för QTc-tid förblev stabilt mellan

12-15 ms efter första behandlingsmånaden och den största genomsnittliga förlängningen av QTc-tid (15,1 ms; övre 95% KI: 17,7 ms) observerades inom de 6 första månaderna (n =90 patienter). Två patienter (1,5%) utvecklade behandlingsrelaterade absoluta värden i QTc-tid på >500 ms (CTC grad 3) och enbart en patient (0,8%) uppvisade en förändring av QTc-tid från före behandlingen påbörjades på >60 ms (se avsnitt 4.4).

Akut njurskada^(h)

Fall av njurtoxicitet har rapporterats med vemurafenib vilka sträcker sig från förhöjt kreatinin till akut interstitiell nefrit och akut tubulär nekros. Vissa observerades i samband med fall av uttorkning. Förhöjningar av serumkreatinin var mestadels milda (>1-1,5x ULN) till måttliga (>1,5-3x ULN) och observerades vara reversibla (se tabell 4).

Tabell 4: Förändringar i kreatinin från utgångsvärdet i fas III-studien

	Vemurafenib (%)	Dakarbazin (%)
Förändring \geq 1 grad från utgångsvärdet till någon grad	27,9	6,1
Förändring \geq 1 grad från utgångsvärdet till grad 3 eller högre	1,2	1,1
• Till grad 3	0,3	0,4
• Till grad 4	0,9	0,8

Tabell 5: Fall av akut njurskada i fas III-studien

	Vemurafenib (%)	Dakarbazin (%)
Fall av akut njurskada*	10,0	1,4
Fall av akut njurskada förknippade med uttorkning	5,5	1,0
Dosjusteringar på grund av akut njurskada	2,1	0

Alla procenttal är uttryckta som antal fall av det totala antalet patienter som exponerades för vardera läkemedel.

*Inkluderar akut njurskada, nedsatt njurfunktion och förändringar av laboratorievärden i linje med akut njurskada.

Speciella patientgrupper

Äldre

I fas III studien var nittiofyra (28%) av 336 patienter med inoperabelt eller metastaserat melanom som behandlades med vemurafenib \geq 65 år. Äldre patienter (\geq 65 år) kan vara mer benägna att drabbas av biverkningar, inklusive kutan skivepitelcancer, minskad aptit och hjärtpåverkan.

Kön

Följande biverkningar av grad 3 vid kliniska studier med vemurafenib rapporterades oftare hos kvinnor än män: hudutslag, artralgi och ljuskänslighet.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för vemurafenib för barn och ungdomar har inte fastställts. Inga nya säkerhetssignaler observerades i en klinisk studie med sex ungdomar.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Det finns ingen specifik antidot vid överdosering av vemurafenib. Patienter som utvecklar biverkningar bör få lämplig symptomatisk behandling. Inga fall av överdosering har observerats med vemurafenib i kliniska studier. Vid misstänkt överdosering ska behandling med vemurafenib avbrytas och understödande behandling inledas.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastiskt medel, proteinkinashämmare, ATC-kod: L01XE15

Verkningsmekanism och farmakodynamisk effekt

Vemurafenib är en hämmare av BRAF-serin-treonin-kinas. Mutationer i BRAF-genen resulterar i konstitutiv aktivering av BRAF-proteiner vilket kan leda till cellproliferation i frånvaro av tillväxtfaktorer som normalt skulle krävas för proliferation.

Prekliniska data genererade i biokemiska analyser visade att vemurafenib potent kan inhibera BRAF-kinaser med aktiverande kodon 600-mutationer (tabell 6).

Tabell 6: Kinasinhiberande aktivitet för vemurafenib mot olika BRAF-kinaser

Kinas	Förväntad frekvens av V600 mutationspositiva melanom ^(f)	Inhiberingskoncentration 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}	NA	39

^(f) Estimerat från 16403 melanom med annoterat BRAF kodon 600 mutationer i den publika COSMIC-databasen, version 71 (november 2014).

Denna hämmande effekt bekräftades av ERK fosforylering och cellulär antiproliferationsanalys i tillgängliga melanomcellinjer som uttrycker V-600 muterat BRAF. I cellulära antiproliferationsanalyser varierade den 50 %-iga inhibitoriska koncentrationen (IC50) mot V600 muterade cellinjer (V600E, V600R, V600D och V600K muterade cellinjer) från 0,016 till 1,131 µM medan IC50 mot BRAF vildtypscellinjer var 12,06 respektive 14,32 µM.

Bestämning av BRAF-mutationsstatus

Innan behandling med vemurafenib inleds måste patientens BRAF V600-mutationspositiva tumörstatus bekräftas med ett validerat test. I de kliniska fas II- och III-studierna identifierades lämpliga patienter med hjälp av en realtids PCR (cobas 4800 BRAF V600 Mutationstest). Detta test är CE-märkt och används för att bedöma mutationsstatus för BRAF från DNA isolerat från formalinfixerad, paraffinbäddad (FFPE) tumörvävnad. Det är utvecklat för att detektera den dominerande BRAF V600E-mutationen med hög känslighet (ner till 5% V600E sekvens i en bakgrund av vildtypssekvens av FFPE-deriverat DNA). Prekliniska och kliniska studier med retrospektiv sekvenseringsanalys har visat att testet också detekterar mindre vanliga BRAF V600D-mutationer och V600K-mutationer med lägre känslighet. Av de preparat som fanns tillgängliga från prekliniska och kliniska studier (n=920) som var mutationspositiva med cobas test och ytterligare analyserade med sekvensering, identifierades inga preparat som vildtyp med både Sanger och 454-sekvensering.

Klinisk effekt och säkerhet

Effekten av vemurafenib har utvärderats hos 336 patienter i en klinisk fas III-studie (NO25026) och hos 278 patienter i två kliniska fas II-studier (NP22657 och MO25743). Det krävdes att alla patienter hade avancerat melanom med BRAF V600-mutation enligt cobas 4800 BRAF V600-mutationstest.

Resultat från fas III-studien (NO25026) på tidigare obehandlade patienter

En öppen, multicenter, internationell, randomiserad fas III-studie stöder användandet av vemurafenib hos tidigare obehandlade patienter med BRAF V600-mutationspositiva inoperabla eller metastaserade

melanom. Patienter randomiserades till behandling med vemurafenib (960 mg två gånger dagligen) eller dakarbazin (1000 mg/m² på dag 1 var tredje vecka).

Totalt randomiserades 675 patienter till vemurafenib (n=337) eller dakarbazin (n=338). De flesta patienter som randomiserades var män (56%) och kaukasier (99%), medianåldern var 54 år (24% var ≥ 65 år), alla patienter hade en ECOG status på 0 eller 1 och majoriteten av patienterna hade sjukdomsstadium M1c (65%). Studiens båda primära effektmått var överlevnad (OS) och progressionsfri överlevnad (PFS).

Vid den fördefinierade interimanalysen med sista datum för datainsamling (data cut off) 30 december 2010, observerades signifikanta förbättringar i studiens båda primära effektmått överlevnad (OS) (p<0,0001) och progressionsfri överlevnad (PFS) (p<0,0001) (ostratifierat log-rank test). Enligt rekommendation från Data Safety Monitoring Board (DSMB) släpptes dessa resultat i januari 2011 och studien modifierades så att dakarbazin-patienterna tilläts att byta behandling till vemurafenib. ”Post-hoc” överlevnadsanalyser gjordes därefter och beskrivs i tabell 7.

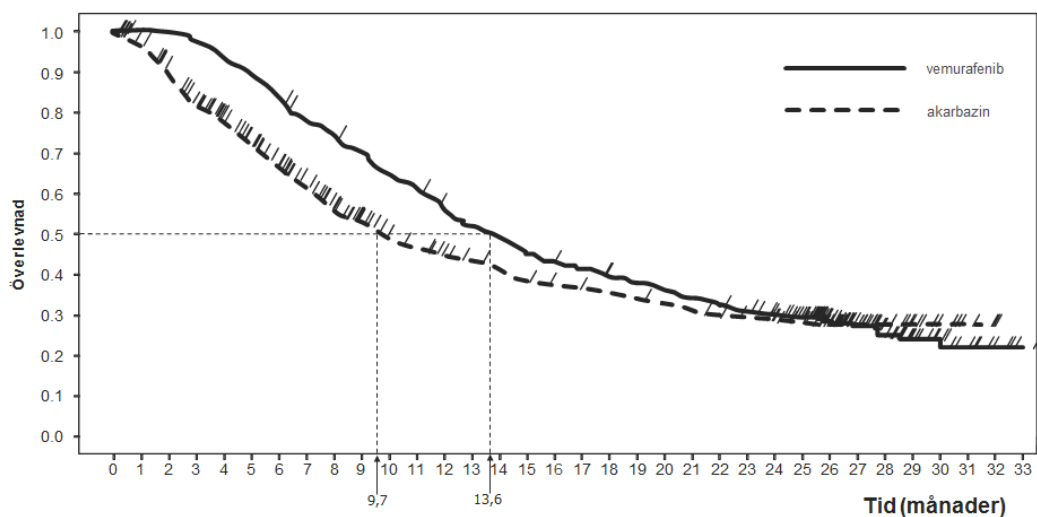
Tabell 7: Överlevnad hos tidigare obehandlade patienter med BRAF V600-mutationspositiva melanom vid studiens sista datum för datainsamling (cut-off) (n=338 dakarbazin, n=337 vemurafenib)

Sista datum för datainsamling	Behandling	Antal dödsfall (%)	Hazard Ratio (95% KI)	Antal patienter som bytte behandling (cross-over) (%)
30 december 2010	dakarbazin	75 (22)	0,37 (0,26, 0,55)	0 (ej 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 februari 2012	dakarbazin	200 (59)	0,70 (0,57, 0,87) ^(w)	83 (25%)
	vemurafenib	199 (59)		
20 december 2012	dakarbazin	236 (70)	0,78 (0,64, 0,94) ^(w)	84 (25%)
	vemurafenib	242 (72)		

^(w)Censurerade resultat vid tiden för byte (cross-over)

Icke-censurerade resultat vid tiden för byte (cross-over): 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 februari 2012: HR (95% KI) = 0,76 (0,63, 0,93); 20 december 2012: HR (95% KI) = 0,79 (0,66, 0,95)

Figur 1: Kaplan-Meier-kurvor på överlevnad – tidigare obehandlade patienter (20 december 2012 sista datum för datainsamling)



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

Tabell 8 visar behandlingseffekten för alla för-specifierade stratifieringsvariabler som är etablerade som prognostiska faktorer.

Tabell 8: Överlevnad hos tidigare obehandlade patienter med BRAF V600-mutationspositiva melanom avseende LDH, tumörstadium och EGOc-status ("post hoc" analys 20 december 2012 är sista datum för datainsamling, censurerade resultat vid tiden för byte (cross over))

Stratifieringsvariabel	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: Laktatdehydrogenas, ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status

Tabell 9 visar responsfrekvens och progressionsfri överlevnad hos tidigare obehandlade patienter med BRAF V600-mutationspositiva melanom.

Tabell 9: Responsfrekvens och progressionsfri överlevnad hos tidigare obehandlade patienter med BRAF V600-mutationspositiva melanom

	vemurafenib	dakarbazin	p-värde ^(x)
30 december 2010 är sista datum för datainsamling ^(y)			
Responsfrekvens (95% KI)	48,4% (41,6%, 55,2%)	5,5% (2,8%, 9,3%)	<0,0001
Progressionsfri överlevnad Hazard Ratio (95% KI)	0,26 (0,20, 0,33)		<0,0001
Antal händelser (%)	104 (38%)	182 (66%)	
Median PFS (månader) (95% KI)	5,32 (4,86, 6,57)	1,61 (1,58, 1,74)	
1 februari 2012 är sista datum för datainsamling ^(z)			
Progressionsfri överlevnad Hazard Ratio (95% KI)	0,38 (0,32, 0,46)		<0,0001
Antal händelser (%)	277 (82%)	273 (81%)	
Median PFS (månader) (95% KI)	6,87 (6,14, 6,97)	1,64 (1,58, 2,07)	

^(x) Ostratifierat log-rank test för PFS och Chi-squared test för responsfrekvens.

^(y) Per den 30 december 2010 utvärderades totalt 549 patienter för PFS och 439 patienter utvärderades för responsfrekvens.

^(z) Per den 1 februari 2012 utvärderades totalt 675 patienter för post-hoc analys-uppdateringen av PFS.

Totalt 57 patienter av 673 vars tumörer analyserades retrospektivt med sekvensering rapporterades ha BRAF V600K-mutationspositiva melanom i NO25026. Trots begränsningen med det låga antalet patienter tydde effektanalysen bland dessa patienter med V600K-positiva tumörer på liknande behandlingsnytta av vemurafenib avseende överlevnad, progressionsfri överlevnad och bekräftade bästa övergripande svarsfrekvens. Inga data finns tillgängliga för patienter med melanom som har andra sällsynta BRAF V600-mutationer än V600E och V600K.

Resultat från fas-II studie (NP22657) hos patienter som inte svarade på minst en tidigare behandling

En enarmad, multicenter, multinationell fas II-studie utfördes med 132 patienter som hade BRAF V600E-mutationspositiva metastaserade melanom enligt cobas 4800 BRAF V600-mutationstest och hade fått minst en tidigare behandling. Medianåldern var 52 år och 19% av patienterna var över 65 år. Majoriteten av patienterna var män (61%), kaukasier (99%), och hade stadium M1c-sjukdom (61%). Fyrtionio procent av patienterna svarade inte på ≥ 2 tidigare behandlingar.

Med en median uppföljningstid på 12,9 månader (intervall 0,6 till 20,1), var primärt effektmått bekräftad bästa övergripande svarsfrekvens (komplett respons + partiell respons) som utvärderades av en oberoende utvärderingskommitté (independent review committee (IRC)) 53% (95% KI: 44%, 62%). Medianöverlevnad var 15,9 månader (95% KI: 11,6, 18,3). Överlevnadsfrekvensen vid 6 månader var 77% (95% KI: 70%, 85%) och vid 12 månader 58% (95% KI: 49%, 67%).

Nio av de 132 patienterna som inkluderades i NP22657 hade V600K-mutationspositiva tumörer enligt retrospektiv Sangersekvensering. Bland dessa patienter hade 3 partiell respons, 3 hade stabil sjukdom, 2 hade progress och en kunde inte utvärderas.

Resultat från fas II-studien (MO25743) på patienter med hjärnmetastaser

En enarmad multicenterstudie (n = 146) med vemurafenib utfördes med vuxna patienter med histologiskt verifierat metastaserat melanom med BRAF V600 mutation (enligt cobas 4800 BRAF V600 mutationstest) och hjärnmetastaser. Studien inkluderade två samtidigt rekryterande kohorter:

- Kohort 1 med tidigare obehandlade patienter (n = 90): Patienter som tidigare inte fått behandling för hjärnmetastaser; tidigare systemisk behandling för metastaserat melanom var tillåten, exkluderande BRAF- och MEK-hämmare.
- Kohort 2 med tidigare behandlade patienter (n = 56): Patienter som tidigare fått behandling för sina hjärnmetastaser och progredierat efter denna behandling. För patienter behandlade med stereotaktisk strålbehandling eller kirurgi krävdes att en ny hjärnlesion som var bedömningsbar enligt RECIST hade utvecklats efter denna tidigare behandling.

Totalt inkluderades 146 patienter. Majoriteten av patienterna var män (61,6%), kaukasier (92,5%) och medianåldern var 54 år (26 till 83 år), med liknande fördelning mellan de två kohorterna. Mediantalet lesioner i hjärnan innan behandlingen inleddes var 2 (intervall 1 till 5) i båda kohorterna.

Det primära effektmåttet för studien var bästa totala responsfrekvens i hjärnan hos patienter med metastaserat melanom med tidigare obehandlade hjärnmetastaser enligt bedömning av en oberoende kommitté.

Sekundära effektmått inkluderade en utvärdering av effekten av vemurafenib enligt bästa totala responsfrekvens i hjärnan hos tidigare behandlade patienter, responsduration, progressionsfri överlevnad och överlevnad hos melanompatienter med hjärnmetastaser (se tabell 10).

Tabell 10: Effekten av vemurafenib hos patienter med hjärnmetastaser

	Kohort 1 Ingen tidigare behandling n = 90	Kohort 2 Tidigare behandlade n = 56	Totalt n = 146
Bästa totala interkraniella responsfrekvens ^a Responders 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)
Interkraniell responsduration ^c (n) Median (månader) (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)
Bästa totala extrakraniella responsfrekvens n (%) ^a	26 (32,9%)	9 (22,5%)	35 (29,4%)
Progressionsfri överlevnad - total Median (månader) ^e (95% KI) ^d	3,7 (3,6, 3,7)	3,7 (3,6, 5,5)	3,7 (3,6, 3,7)
Progressionsfri överlevnad – interkraniell Median (månader) ^e (95% KI) ^d	3,7 (3,6, 4,0)	4,0 (3,6, 5,5)	3,7 (3,6, 4,2)
Överlevnad Median (månader) (95% KI) ^d	8,9 (6,1, 11,5)	9,6 (6,4, 13,9)	9,6 (6,9, 11,5)

^a Bästa totala bekräftade responsfrekvens enligt bedömning av oberoende kommitté, antal responders n (%)

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

^c Responsduration enligt bedömning av oberoende kommitté

^d Kaplan-Meier-estimat

^e Prövarbedömd

Pediatrik population

Resultat från fas I-studien (NO25390) på pediatrika patienter

En fas I doseskaleringsstudie utvärderade användningen av vemurafenib hos sex ungdomar med stadium IIIC eller IV BRAF V600-mutationspositivt melanom. Alla behandlade patienter var minst 15 år och vägde minst 45 kg. Tre patienter behandlades med vemurafenib 720 mg två gånger dagligen och tre patienter behandlades med vemurafenib 960 mg två gånger dagligen. Den maximalt tolererbara dosen kunde inte fastställas. Även om övergående tumörregressioner sågs var den bästa totala responsfrekvensen 0% (95% KI: 0%, 46%) baserat på bekräftade behandlingsvar. Studien avslutades på grund av låg inkludering. Information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Vemurafenib är en klass IV-substans (låg löslighet och permeabilitet), enligt kriterierna som beskrivs i det biofarmaceutiska klassificeringssystemet. De farmakokinetiska parametrarna för vemurafenib bestämdes med en icke-kompartimentanalys i en fas I- och i fas III-studier (20 patienter efter 15 dagars dosering med 960 mg två gånger dagligen och 204 patienter vid steady state dag 22) och även i en populationsfarmakokinetisk analys med poolade data från 458 patienter. Bland dessa patienter var 457 kaukasier.

Absorption

Den absoluta biotillgängligheten för vemurafenib 240 mg tabletter är inte känd.

Vemurafenib absorberas med en median- T_{max} på ungefär 4 timmar efter en enstaka dos på 960 mg (fyra 240 mg tabletter). Vemurafenib uppvisar hög variabilitet interindividuellt. I fas II-studien var $AUC_{0-8\text{ tim}}$ $22,1 \pm 12,7 \mu\text{g}\cdot\text{tim}/\text{ml}$ och C_{max} $4,1 \pm 2,3 \mu\text{g}/\text{ml}$. Ackumulering av vemurafenib uppträder vid upprepad dosering två gånger dagligen. I en icke-kompartiment analys efter dosering av 960 mg vemurafenib två gånger dagligen varierar kvoten av dag 15 / dag 1 från 15-faldigt till 17-faldigt för AUC, och 13-faldigt till 14-faldigt för C_{max} , vilket vid steady state-förhållanden ger ett $AUC_{0-8\text{ tim}}$ på $380,2 \pm 143,6 \mu\text{g}\cdot\text{tim}/\text{ml}$ och C_{max} $56,7 \pm 21,8 \mu\text{g}/\text{ml}$.

Föda (fettrik måltid) ökar den relativa biotillgängligheten av en singeldos med 960 mg vemurafenib. Geometriskt medelratio mellan ej fastande och fastande stadier var för C_{max} 2,5-faldigt och för AUC 4,6 till 5,1-faldigt. Medianen för T_{max} ökade från 4 till 7,5 timmar då en singeldos av vemurafenib togs med föda.

Effekten av födointag på steady state-exponeringen av vemurafenib är för närvarande inte känd.

Konsekvent intag av vemurafenib på fastande mage kan leda till signifikant lägre steady state-exponering än konsekvent intag av vemurafenib med eller en kort tid efter en måltid. Tillfälligt intag av vemurafenib på fastande mage förväntas ha begränsat inflytande på steady state-exponeringen på grund av den höga ackumuleringen av vemurafenib vid steady state. Säkerhets- och effektdata från pivotala studier insamlades från patienter som tog vemurafenib med och utan föda. Variabiliteten i exponering kan också inträffa pga skillnader i gastrointestinalvätskans innehåll, volym, pH, motilitet och transporttiden samt gallsammansättningen.

Vid steady-state är den genomsnittliga exponeringen av vemurafenib i plasma stabil under 24 timmarsintervallet vilket framgår av den genomsnittliga kvoten på 1,13 mellan plasmakoncentrationer före och 2-4 timmar efter morgondosen.

Hastighetskonstanten för absorptionen efter oral dosering med vemurafenib hos patienter med metastaserat melanom estimerades till $0,19 \text{ tim}^{-1}$ (med 101% interindividuell variabilitet).

Distribution

Den skenbara populationsdistributionsvolymen för vemurafenib hos patienter med metastaserat melanom beräknas till att vara 91 l (med 64,8% interindividuell variabilitet). Det binds i hög grad till humana plasmaproteiner *in vitro* (>99%).

Metabolism

De relativa proportionerna av vemurafenib och dess metaboliter karakteriserades i en human massbalansstudie med en singeldos av ^{14}C -märkt vemurafenib som administrerades oralt. CYP3A4 är det primära enzymet som ansvarar för metabolismen av vemurafenib *in vitro*. Konjugeringsmetaboliter (glukuronidering och glukosylering) identifierades också hos människa. Däremot var moderssubstanten

den dominerande komponenten (95%) i plasma. Trots att metabolismen inte verkar resultera i relevanta mängder av metaboliter i plasma, kan betydelsen av metabolism för utsöndringen inte uteslutas.

Eliminering

Skenbart populationsclearance av vemurafenib hos patienter med metastaserat melanom är estimerat till 29,3 l/dag (med 31,9% interindividuell variabilitet). Populationseliminationshalveringstiden estimerat genom populationsfarmakokinetisk analys är 51,6 timmar för vemurafenib (spannet mellan den 5:e och 95:e percentilen av de individuella halveringstiderna är 29,8 – 119,5 timmar).

I en human massbalansstudie där vemurafenib gavs peroralt återfanns i genomsnitt 95% av dosen inom 18 dagar. Majoriteten av vemurafenibrelaterat material (94%) återfanns i faeces- och <1% återfanns i urinen. Biliär utsöndring av oförändrad substans kan vara en viktig eliminationsväg. Däremot är, på grund av den okända absoluta biotillgängligheten, betydelsen av hepatisk eller renal utsöndring för clearance för modersubstansen vemurafenib inte känd. Vemurafenib är ett substrat och en hämmare av P-gp *in vitro*.

Särskilda populationer

Äldre

Baserat på den populationsfarmakokinetiska analysen har ålder ingen statistiskt signifikant effekt på farmakokinetiken för vemurafenib.

Kön

Den populationsfarmakokinetiska analysen visade ett 17% högre skenbart clearance (CL/F) och en 48% större skenbar distributionsvolym (V/F) hos män jämfört med kvinnor. Det är oklart om detta är en effekt av kön eller kroppsstorlek. Dock är skillnaden i exponering inte tillräckligt stor för att förorda dosjustering baserat på kroppsstorlek eller kön.

Nedsatt njurfunktion

I den populationsfarmakokinetiska analysen som använder data från kliniska studier med patienter med metastaserade melanom påverkade inte mildt till måttligt nedsatt njurfunktion skenbart clearance för vemurafenib (kreatininclearance > 40 ml/min). Det finns inga data hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Nedsatt leverfunktion

Baserat på prekliniska data och den humana massbalansstudien, elimineras vemurafenib huvudsakligen via levern. I den populationsfarmakokinetiska analysen, som använder data från kliniska studier med patienter med metastaserade melanom, påverkade ökning av ASAT och ALAT upp till tre gånger övre normalvärdet (ULN) inte skenbart clearance för vemurafenib. Data är otillräckliga för att bestämma effekten av metabolisk eller exkretorisk nedsättning av leverfunktionen på farmakokinetiken för vemurafenib (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Pediatrik population

Begränsade farmakokinetiska data från sex ungdomar i åldern 15 till 17 år med stadium IIIC och IV BRAF V600 mutationspositivt melanom tyder på att farmakokinetiken hos ungdomar generellt liknar den hos vuxna. Information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Den prekliniska säkerhetsprofilen för vemurafenib har bedömts hos rått, hund och kanin.

Toxicitetsstudier med upprepad dosering identifierade lever och benmärg som målorgan hos hund. Reversibla toxiska effekter (hepatocellulär nekros och degeneration) i levern vid exponeringar lägre än den förväntade kliniska exponeringen (baserat på AUC-jämförelser) noterades i en 13-veckors hundstudie. Fokal benmärgsnekros noterades hos en hund i en, i förtid avbruten 39-veckors hundstudie med dosering två gånger dagligen, vid exponeringar likartade den förväntade kliniska exponeringen

(baserat på AUC jämförelser). I en *in vitro* benmärgscytotoxicitetsstudie observerades viss cytotoxicitet i några lymfohematopoetiska cellpopulationer hos råtta, hund och människa vid kliniskt relevanta koncentrationer.

Vemurafenib visades vara fototoxisk *in vitro* på odlade murina fibroblaster efter UVA strålning men inte *in vivo* i en råttstudie med doser upp till 450 mg/kg/dag (vid exponering understigande förväntad klinisk exponering (baserat på AUC-jämförelser). Inga specifika studier med vemurafenib har utförts på djur för att utvärdera effekten på fertilitet. I toxicitetsstudier med upprepad dosering noterades dock inga histopatologiska fynd i reproduktionsorganen hos hanar och honor hos råtta och hund vid doser upp till 450 mg/kg/dag (vid exponering understigande förväntad klinisk exponering baserat på AUC-jämförelse). Ingen teratogenicitet observerades i embryofetala utvecklingsstudier på råtta vid doser upp till 250 mg/kg/dag och kanin vid doser upp till 450 mg/kg/dag som ledde till exponering understigande förväntad klinisk exponering (baserat på AUC-jämförelse). Däremot var exponeringen i embryofetala utvecklingsstudier lägre än den kliniska exponeringen baserat på AUC-jämförelse, och det är därför svårt att definiera i vilken utsträckning dessa resultat kan extrapoleras till människa. Inga studier utfördes avseende pre- eller postnatal utveckling.

Inga tecken på genotoxicitet identifierades i *in vitro* tester (bakteriell mutation [AMES test], kromosomaberrationer hos humana lymfocyter) och inte heller i det *in vivo* mikrokärntest i benmärgsceller hos råtta som genomfördes med vemurafenib.

Karcinogenicitetsstudier med vemurafenib har inte utförts.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablett

Kroskarmellosnatrim
Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri
Magnesiumstearat
Hydroxipropylcellulosa

Filmdragering

Polyvinylalkohol
Titandioxid (E171)
Makrogol 3350
Talk
Röd järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen
Fuktkänsligt

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Aluminium-/aluminium perforerade endosblister.

Förpackningsstorlek: 56 x 1 filmdragerade tabletter (7 blister med 8 x 1 tabletter)

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/12/751/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 17 februari 2012

Datum för den senaste förnyelsen: 22 september 2016

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR FÖRORDNANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR FÖRORDNANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Zelboraf 240 mg filmdragerade tabletter
vemurafenib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 240 mg vemurafenib
(som en kombinerad fällning av vemurafenib och hypromellosacetatsuccinat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

56 x 1 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning
Oral användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg. dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen
Fuktkänsligt

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/12/751/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Sats

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

zelboraf

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

ENHETSDOSPERFORERADE BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Zelboraf 240 mg tabletter
vemurafenib

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Roche Registration Ltd.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER <, DONATIONS- OCH PRODUKTKODER>

Lot

5. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Zelboraf 240 mg filmdragerade tabletter Vemurafenib

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får några biverkningar, tala med din läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finner du information om följande:

1. Vad Zelboraf är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Zelboraf
3. Hur du tar Zelboraf
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Zelboraf ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Zelboraf är och vad det används för

Zelboraf är ett läkemedel mot cancer som innehåller den aktiva substansen vemurafenib. Det används för att behandla vuxna patienter med melanom som har spridit sig till andra delar av kroppen eller som inte kan tas bort med kirurgi.

Det kan enbart användas av patienter vars cancer har en förändring (mutation) i ”BRAF”-genen. Denna förändring kan ha resulterat i utvecklingen av melanom.

Zelboraf riktar in sig mot proteiner från denna förändrade gen och fördröjer eller stoppar utvecklingen av din cancer.

2. Vad du behöver veta innan du tar Zelboraf

Ta inte Zelboraf:

- om du är **allergisk** (överkänslig) mot vemurafenib eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6). Symtom på allergiska reaktioner kan innefatta svullnad av ansikte, läppar eller tunga, svårigheter att andas, hudutslag, eller svimningskänsla.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare innan du tar Zelboraf.

Allergiska reaktioner

- **Allergiska reaktioner kan inträffa då du tar Zelboraf och de kan vara allvarliga.** Sluta ta Zelboraf och skaffa medicinsk hjälp omedelbart om du får något symtom på en allergisk reaktion som t ex svullnad av ansikte, läppar eller tunga, svårigheter att andas, hudutslag eller svimningskänsla.

Allvarliga hudreaktioner

- Allvarliga hudreaktioner kan inträffa då du tar Zelboraf. Sluta ta Zelboraf och tala med läkare omedelbart om du får hudutslag med något av följande symtom: blåsor på huden, blåsor eller sår i munnen, huden lossnar, feber, rodnad eller svullnad i ansiktet, händerna eller fotsulorna.

Tidigare haft cancer

- **Tala om för din läkare om du har haft en annan typ av cancer än melanom**, eftersom Zelboraf kan orsaka försämring av vissa typer av cancer.

Strålbehandlingsreaktioner

- **Tala om för din läkare om du har fått, eller kommer att få strålbehandling**, eftersom Zelboraf kan förvärra biverkningar av strålbehandling.

Hjärtproblem

- **Tala om för din läkare om du har hjärtproblem, som t ex en förändring av den elektriska aktiviteten i hjärtat, så kallat "förlängt QT-intervall"**. Din läkare kommer att göra tester för att kontrollera att ditt hjärta fungerar som det ska innan och under din behandling med Zelboraf. Om det behövs kan din läkare i vissa fall besluta att tillfälligt avbryta behandlingen eller stoppa den helt.

Ögonproblem

- **Dina ögon ska undersökas av din läkare medan du tar Zelboraf**. Tala om för din läkare omedelbart om du får ont i ögonen, svullnad, rodnad, dimsyn eller andra synförändringar under din behandling.

Muskuloskeletala systemet och bindväv

- Tala om för din läkare om du upptäcker en ovanlig förtjockning av dina handflator med medföljande åtstramning av fingrarna inåt eller en ovanlig förtjockning av fotsulorna som kan vara smärtsam.

Kontroll av din hud före, under och efter behandling

- Om du upptäcker några förändringar i huden när du tar det här läkemedlet, tala så snart som möjligt om det för din läkare.
- Regelbundet under din behandling och upp till 6 månader efter din behandling kommer din läkare att behöva undersöka din hud för en typ av cancer som kallas "kutan skivepitelcancer".
- Vanligtvis uppstår den här förändringen i solskadad hud, håller sig inom ett begränsat område och kan botas genom kirurgiskt avlägsnande.
- Om din läkare upptäcker den här typen av hudcancer kommer han eller hon att behandla den eller se till att du kommer till en annan läkare för behandling.
- Dessutom behöver din läkare undersöka huvudet, nacken, munnen, dina lymfkörtlar och du kommer regelbundet att undersökas med datortomografi. Detta är en försiktighetsåtgärd om kutan skivepitelcancer-förändringar skulle utvecklas i din kropp. Genital undersökning (för kvinnor) och anala undersökningar rekommenderas också före och vid slutet av din behandling.
- Du kan utveckla nya melanomförändringar då du tar Zelboraf. Dessa förändringar tas vanligtvis bort med kirurgi och patienterna fortsätter sin behandling. Övervakning av dessa förändringar görs på samma sätt som beskrivs ovan för kutan skivepitelcancer.

Njur- eller leverproblem

- **Tala om för din läkare om du har njur- eller leverproblem**. Detta kan påverka effekten av Zelboraf. Din läkare kommer också att ta några blodprover för att kontrollera din lever- och njurfunktion innan du börjar ta Zelboraf och under behandlingen.

Solskydd

- Om du tar Zelboraf kan du bli mer känslig för solljus och få solskador som kan vara allvarliga. **Undvik att utsätta huden för direkt solljus under behandlingen.**
- Om du planerar att vistas i solen:
 - bär kläder som skyddar din hud, inklusive huvud och ansikte, armar och ben.
 - använd läppbalsam och solskyddsmedel med ett brett spektrum (minst solskyddsfaktor (SPF) 30, appliceras på nytt varannan till var tredje timme).
- Detta kommer hjälpa att skydda dig mot solskador/bränna.

Barn och ungdomar

Zelboraf är inte rekommenderat för barn och ungdomar. Effekterna av Zelboraf hos personer yngre än 18 år är inte kända.

Andra läkemedel och Zelboraf

Innan du påbörjar behandling, tala om för din läkare om du tar, nyligen har tagit eller kan komma att använda andra läkemedel (inklusive de som du har köpt själv på apotek, matvarubutik eller hälsobutik). Detta är mycket viktigt eftersom användning av mer än ett läkemedel samtidigt kan förstärka eller försvaga effekten av läkemedel.

Det är speciellt viktigt att du talar om för din läkare om du tar:

- Läkemedel som är kända att påverka hur ditt hjärta slår:
 - läkemedel mot hjärtrytmrubbningar (t ex kinidin, amiodaron)
 - läkemedel mot depression (t ex amitriptylin, imipramin)
 - läkemedel mot bakterieinfektioner (t ex azitromycin, klaritromycin)
 - läkemedel mot illamående och kräkningar (ondansetron, domperidon).
- Läkemedel som främst metaboliseras av ett protein som heter CYP1A2 (t ex koffein, olanzapin, teofyllin), CYP3A4 (t ex vissa p-piller) eller CYP2C8.
- Läkemedel som påverkar ett protein som heter P-gp eller BCRP (t ex verapamil, ciklosporin, ritonavir, kinidin, itrakonazol, gefitinib).
- Läkemedel som kan påverkas av ett protein som heter P-gp (t ex aliskiren, kolkicin, digoxin, everolimus, fexofenadin) eller ett protein som heter BCRP (t ex metotrexat, mitoxantron, rosuvastatin).
- Läkemedel som stimulerar det metaboliserande proteinet som kallas CYP3A4 eller en metaboliseringsprocess som kallas glukoronidering (t ex rifampicin, rifabutin, karbamazepin, fenytoin eller Johannesört)
- Ett läkemedel som används för att förhindra blodproppar som heter warfarin.
- Ett läkemedel som heter ipilimumab, som är ett annat läkemedel för behandling av melanom. Kombinationen av detta läkemedel och Zelboraf rekommenderas inte på grund av ökad toxicitet för levern.

Om du tar något av dessa läkemedel (eller om du är osäker), tala om det för din läkare innan du tar Zelboraf.

Graviditet och amning

- **Använd en lämplig preventivmetod under din behandling** och under minst 6 månader efter att du avslutat din behandling. Zelboraf kan minska effekten av vissa p-piller. Tala om för din läkare om du använder ett oralt preventivmedel.
- Zelboraf är inte rekommenderat att använda under graviditet om inte din läkare anser att nyttan för modern överväger risken för barnet. Det finns ingen information om säkerheten av Zelboraf hos gravida kvinnor. Tala om för din läkare om du är gravid eller planerar att bli gravid.
- Det är inte känt huruvida innehållet i Zelboraf går över i modersmjölken. Amning rekommenderas inte under behandling med Zelboraf.

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du använder detta läkemedel.

Körförmåga och användning av maskiner

Zelboraf har biverkningar som kan påverka din förmåga att köra bil eller använda maskiner. Var medveten om att trötthet eller ögonproblem kan vara skäl för att inte köra.

3. Hur du tar Zelboraf

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare om du är osäker.

Hur många tabletter du ska ta

- Den rekommenderade dosen är 4 tabletter två gånger dagligen (totalt 8 tabletter).
- Ta 4 tabletter på morgonen. Ta sedan 4 tabletter på kvällen.
- Om du upplever biverkningar kan din läkare besluta att fortsätta behandlingen men sänka din dos. Ta alltid Zelboraf enligt läkarens anvisningar.
- Om du kräks ska du fortsätta ta Zelboraf som vanligt och inte ta en ytterligare dos.

Hur du tar dina tabletter

- Ta inte Zelboraf regelbundet på fastande mage.
- Svälj tabletterna hela med ett glas vatten. Tugga eller krossa inte tablett

Om du har tagit för stor mängd av Zelboraf

Om du tar mer Zelboraf än du borde, kontakta omedelbart din läkare. Att ta för mycket Zelboraf kan öka risken för och svårighetsgraden av biverkningar. Inga fall av överdosering har observerats med Zelboraf.

Om du har glömt att ta Zelboraf

- Om du har glömt en dos och det är mer än 4 timmar kvar till din nästa dos, ska du ta din dos så snart du kommer ihåg det. Ta nästa dos vid vanlig tid.
- Om det är mindre än 4 timmar kvar till din nästa dos, ska du hoppa över den missade dosen. Ta nästa dos vid vanlig tid.
- Ta inte dubbel dos för att kompensera för en glömd dos.

Om du slutar att ta Zelboraf

Det är viktigt att du fortsätter att ta Zelboraf så länge som din läkare förskriver det till dig. Om du har ytterligare frågor om hur detta läkemedel ska tas, kontakta din läkare.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan Zelboraf orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Allvarliga allergiska reaktioner

Om du får något av detta:

- Svullnad av ansikte, läppar eller tunga
- Svårigheter att andas
- Hudutslag
- Svimmingskänsla

Kontakta läkare omedelbart. Ta inte mer Zelboraf förrän du talat med en läkare.

Försämring av biverkningar orsakade av strålbehandling kan förekomma hos patienter som behandlats med strålning före, under eller efter behandling med Zelboraf. Detta kan uppstå på området som behandlades med strålning såsom huden, matstrupen, urinblåsa, lever, ändtarm och lungor.

Tala omedelbart om för din läkare om du upplever något av följande symtom:

- Hudutslag, blåsbildning, fjällning eller missfärgning av huden
- Andfäddhet som kan åtföljas av hosta, feber eller frossa (pneumonit)
- Svårigheter eller smärta vid sväljning, bröstsmärta, halsbränna eller sura uppstötningar (esofagit).

Tala så fort som möjligt om för din läkare om du märker några förändringar i din hud.

Biverkningarna nedan är listade efter frekvens:

Mycket vanliga biverkningar (kan påverka fler än 1 av 10 användare):

- Hudutslag, klåda, torr eller flagande hud
- Hudproblem, inklusive vårtor
- En typ av hudcancer (kutant skivepitelscarinom)
- Solbränna, ökad känslighet mot solljus
- Aptitlöshet
- Huvudvärk
- Smakförändringar
- Diarré
- Förstoppning
- Illamående, kräkningar
- Håravfall
- Led- eller muskelsvärk, muskuloskeletal smärta
- Smärta i armar och ben
- Ryggsmärta
- Trötthet
- Feber
- Svullnad vanligen i benen (perifert ödem)
- Förändringar i levertestresultat (GGT-ökning)
- Hosta.

Vanliga biverkningar (kan påverka upp till 1 av 10 användare):

- Typer av hudcancer (basalcellscarcinom, nytt primärt melanom)
- Handfotsyndromet (rodnad, huden flagnar eller blåsor på händer och fötter)
- Förtjockning av vävnader under handflatan vilket kan orsaka åtstramning av fingrarna inåt; vid allvarliga fall kan det vara handikappande
- Inflammation i ögat (uveit)
- Bells pares (en form av ansiktsförlamning som ofta är reversibel (övergående))
- Stickningar eller en brännande känsla i händer och fötter
- Ledinflammation
- Inflammation i hårrötterna
- Viktminskning
- Förändringar i levertestresultat (ökning av ALAT, alkaliska fosfataser, bilirubin)
- Yrsel
- Förändringar i hjärtats elektriska aktivitet (QT-förlängning)
- Inflammation i fettvävnaden under huden
- Onormala njurtestresultat (kreatininökning i blodet).

Mindre vanliga biverkningar (kan påverka upp till 1 av 100 användare):

- Allergisk reaktion som kan inkludera svullnad i ansiktet och svårigheter att andas
- Blockering av blodflödet till delar av ögats näthinna (retinal venocklusion)
- Problem med nerver som kan ge smärta, känselbortfall och/eller muskelsvaghet (perifer neuropati)
- Inflammation av blodkärlen
- Inflammation i bukspottkörteln (pankreas)
- Förändringar i testresultat av levervärden eller leverskada, inklusive allvarlig leverskada där levern är skadad i sådan utsträckning så att den inte fungerar helt
- En typ av cancer (icke-kutan skivepitelcancer)
- Förtjockning av djupliggande vävnader under fotsulan som kan vara handikappande i allvarliga fall

- Minskat antal vita blodkroppar (neutropeni).

Sällsynta biverkningar (kan påverka upp till 1 av 1 000 användare):

- Fortskridande (progression) av en typ av tidigare existerande cancer med RAS-mutationer (kronisk myelomonocytisk leukemi, pankreatiskt adenocarcinom)
- En typ av allvarlig hudreaktion som utmärks av hudutslag tillsammans med feber och inflammation av inre organ såsom lever och njurar
- Njurskador karakteriserade av inflammation (akut interstitiell nefrit) eller skada på njurkanalerna (akut tubulär nekros).

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).*. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Zelboraf ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och blisterförpackningen efter Utg. dat./EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar mediciner som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är vemurafenib. Varje filmdragerad tablett innehåller 240 milligram (mg) vemurafenib (som en kombinerad fällning av vemurafenib och hypromellosacetatsuccinat).
- Övriga innehållsämnen är:
 - Kärna: kiseldioxid, kolloidal, vattenfri, kroskarmellosnatrim, hydroxipropylcellulosa och magnesiumstearat
 - Filmdragering: röd järnoxid, makrogol 3350, polyvinylalkohol, talk och titandioxid.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Zelboraf 240 mg filmdragerade tabletter är ljusrosa till ljusorange. De är ovala med 'VEM' ingraverat på ena sidan.

De finns tillgängliga i aluminiumperforerade endosblister i förpackningar om 56 x 1 tabletter.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

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

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

Hrvatska

Roche d.o.o.
Tel: + 385 1 47 22 333

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Magyarország

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

Malta

(See United Kingdom)

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

Roche România S.R.L.
Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 - 1 360 26 00

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

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

Denna bipacksedel ändrades senast <MM/ÅÅÅÅ>

Information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>

BILAGA IV

VETENSKAPLIGA SLUTSATSER OCH SKÄL TILL ÄNDRING AV VILLKOREN FÖR GODKÄNNANDENA FÖR FÖRSÄLJNING

Vetenskapliga slutsatser

Med hänsyn till PRAC:s utredningsprotokoll om den periodiska säkerhetsrapporten (de periodiska säkerhetsrapporterna) för vemurafenib är CHMP:s slutsatser följande:

Signalen av Dupuytrens kontraktur/fibromatos/Peyronies sjukdom har granskats av Innehavaren av godkännandet för försäljning. Från en uppskattad exponering av 46000 patienter, fanns totalt 11 fall av Dupuytrens kontraktur och 4 fall av plantar fibromatos där det ansågs finnas en möjlig koppling till behandling med vemurafenib. Produktinformationen uppdateras för att ge varningar och försiktighetsmått vid Dupuytrens kontraktur och plantar fascia fibromatos. Båda biverkningarna har inkluderats i produktinformationen med frekvensen vanliga respektive mindre vanliga.

Med anledning av de data som presenteras i den granskade periodiska säkerhetsrapporten ansåg PRAC att ändringar i produktinformationen för läkemedel som innehåller vemurafenib var berättigade.

CHMP instämmer i PRAC:s vetenskapliga slutsatser.

Skäl att ändra villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för vemurafenib anser CHMP att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller vemurafenib är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CHMP rekommenderar att villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning ändras.