

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Zelboraf 240 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 240 mg вемурафениб (vemurafenib) (като копреципитат на вемурафениб и хипромелозен ацетат сукцинат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

Розово-бели до оранжево-бели, овални, двойноизпъкнали филмирани таблетки с размер приблизително 19 mm, с гравирани надпис "VEM" от едната страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Вемурафениб е показан като монотерапия за лечение на възрастни пациенти с положителен за BRAF V600 мутация неоперабилен или метастазирал меланом (вж. точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с вемурафениб трябва да се започва и провежда под наблюдението на квалифициран лекар с опит в използването на противоракови лекарствени продукти.

Преди да приемат вемурафениб, пациентите трябва да имат положителен за BRAF V600 мутация туморен статус, потвърден от валидиран тест (вж. точки 4.4 и 5.1).

Дозировка

Препоръчителната доза вемурафениб е 960 mg (четири таблетки от 240 mg) два пъти дневно (еквивалентна на обща дневна доза от 1 920 mg). Вемурафениб може да се приема със или без храна, но винаги по един и същи начин два пъти дневно, както и да се избягва приема му на гладен стомах (вж. точка 5.2).

Продължителност на лечението

Лечението с вемурафениб трябва да продължи до прогресия на заболяването или до развитието на неприемлива токсичност (вж. таблици 1 и 2 по-долу).

Пропуснати дози

Ако се пропусне доза, тя може да се приеме до 4 часа преди следващата доза, за да се спази схемата на лечение два пъти дневно. Двете дози не трябва да се приемат по едно и също време.

Повръщане

В случай на повръщане след приложение на вемурафениб, пациентът не трябва да приема допълнителна доза от лекарствения продукт, а лечението трябва да продължи както обикновено.

Коригиране на дозата

Лечението на нежелани лекарствени реакции или удължаването на QTc интервала може да наложи намаляване на дозата, временно прекъсване и/или преустановяване на лечението (вж. таблици 1 и 2). Не се препоръчват корекции на дозировката, водещи до доза под 480 mg два пъти дневно.

В случай, че пациентът развие кожен сквамозноклетъчен карцином (кСКК), препоръчва се продължаване на лечението без промяна на дозата на вемурафениб (вж. точки 4.4 и 4.8).

Таблица 1: Схема на промяна на дозата въз основа на степента на всяко нежелано събитие (НС)

Степен (СТС-АЕ) ^(а)	Препоръчителна промяна на дозата
Степен 1 или Степен 2 (поносими)	Да се поддържа вемурафениб в доза от 960 mg два пъти дневно.
Степен 2 (непоносими) или Степен 3	
1 ^{ва} поява на всяко НС степен 2 или 3	Да се прекъсне лечението до степен 0 – 1. Да се поднови приложението с доза от 720 mg два пъти дневно (или 480 mg два пъти дневно, ако дозата вече е намалявана).
2 ^{ра} поява на всяко НС степен 2 или 3 или персистиране след прекъсване на лечението	Да се прекъсне лечението до степен 0 – 1. Да се поднови приложението с доза от 480 mg два пъти дневно (или да се преустанови окончателно, ако дозата вече е намалявана до 480 mg два пъти дневно).
3 ^{та} поява на всяко НС степен 2 или 3, или персистиране след 2-ро намаление на дозата	Да се преустанови окончателно.
Степен 4	
1 ^{ва} поява на всяко НС степен 4	Да се преустанови окончателно или да се прекъсне лечението с вемурафениб до степен 0 – 1. Да се поднови приложението с доза от 480 mg два пъти дневно (или да се преустанови окончателно, ако дозата вече е намалявана до 480 mg два пъти дневно).
2 ^{ра} поява на всяко НС степен 4 или персистиране на всяко НС степен 4 след 1-во намаление на дозата	Да се преустанови окончателно.

^(а)Интензитетът на клиничните нежелани събития се степенува според Общи критерии за терминология на нежеланите събития (Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0) (СТС-АЕ).

При едно неконтролирано, открито клинично проучване фаза II е наблюдавано зависимо от експозицията удължаване на QTc интервала при лекувани преди това пациенти с метастазирал меланом. Лечението на удължаването на QTc може да наложи специални мерки за мониториране (вж. точка 4.4).

Таблица 2: Схема на промяна на дозата въз основа на удължаването на QT интервала

Стойност на QTc	Препоръчителна промяна на дозата
QTc>500 ms на изходно ниво	Не се препоръчва лечение.
Удължаването на QTc отговаря едновременно на стойности > 500 ms и >60 ms промяна от стойностите преди лечението	Да се преустанови окончателно.
1-ва поява на QTc >500 ms по време на лечение, като промяната от стойностите преди лечението остава <60 ms	Временно да се прекъсне лечението до намаляване на QTc под 500 ms. Вижте мерки за мониториране в точка 4.4. Да се поднови приложението при 720 mg два пъти дневно (или 480 mg два пъти дневно, ако дозата вече е намалявана).
2-ра поява на QTc >500 ms по време на лечение, като промяната от стойностите преди лечението остава <60 ms	Временно да се прекъсне лечението до намаляване на QTc под 500 ms. Вижте мерки за мониториране в точка 4.4. Да се поднови приложението при 480 mg два пъти дневно (или да се преустанови окончателно, ако дозата вече е намалявана до 480 mg два пъти дневно).
3-та поява на QTc >500 ms по време на лечение, като промяната от стойностите преди лечението остава <60 ms	Да се преустанови окончателно.

Специални популации

Старческа възраст

Не се налага специално коригиране на дозата при пациенти на възраст > 65 години.

Бъбречно увреждане

При пациенти с бъбречно увреждане има ограничени данни. Не може да бъде изключен риск от повишена експозиция при пациенти с тежко бъбречно увреждане. Пациентите с тежко бъбречно увреждане трябва да се мониторират внимателно (вж. точки 4.4 и 5.2).

Чернодробно увреждане

При пациенти с чернодробно увреждане има ограничени данни. Тъй като вемурафениб се елиминира чрез черния дроб, при пациенти с умерено или тежко чернодробно увреждане може да има повишена експозиция и трябва да се мониторират внимателно (вж. точки 4.4 и 5.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на вемурафениб при деца под 18-годишна възраст не са установени. Наличните понастоящем данни са описани в точки 4.8, 5.1 и 5.2, но препоръки за дозировката не могат да бъдат дадени.

Неевропейска раса

Безопасността и ефикасността на вемурафениб не е установена при пациенти от раса, различна от бялата. Липсват данни.

Начин на приложение

Вемурафениб е за перорално приложение. Таблетките трябва да се поглъщат цели с вода. Те не трябва да се дъвчат или разчупват.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Преди да приемат вемурафениб, пациентите трябва да имат положителен за BRAF V600 мутация туморен статус, потвърден от валидиран тест. Ефикасността и безопасността на вемурафениб не са убедително установени при пациенти с тумори, експресиращи редки BRAF мутации, различни от V600E и V600K (вж. точка 5.1). Вемурафениб не трябва да се използва при пациенти с див тип BRAF малигнен меланом.

Реакция на свръхчувствителност

Сериозни реакции на свръхчувствителност, включително анафилаксия, се съобщават във връзка с вемурафениб (вж. точки 4.3 и 4.8). Тежките реакции на свръхчувствителност може да включват синдром на Stevens-Johnson, генерализиран обрив, еритема или хипотония. При пациенти, получили тежки реакции на свръхчувствителност, лечението с вемурафениб трябва окончателно да се преустанови.

Кожни реакции

Тежки кожни реакции са докладвани в основното клинично изпитване при пациенти, приемащи вемурафениб, които включват редки случаи на синдром на Stevens – Johnson и токсична епидермална некролиза. При постмаркетинговата употреба се съобщава за лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS) във връзка с вемурафениб (вж. точка 4.8). Пациенти, които са имали проява на тежки кожни реакции, трябва да спрат окончателно лечението с вемурафениб.

Потенциране на радиационна токсичност

Съобщавани са случаи на късни токсични прояви след облъчване и радиационна свръхчувствителност при пациенти, лекувани с йонизиращо лъчение преди, по време на или след лечение с вемурафениб. Повечето случаи по същество засягат кожата, но някои случаи, свързани с вътрешните органи, са имали летален изход (вж. точки 4.5 и 4.8). Вемурафениб трябва да се използва с повишено внимание, когато се прилага едновременно или след лъчетерапия.

Удължаване на QT интервала

Зависещо от експозицията удължаване на QT интервала е наблюдавано при едно неконтролирано, открито клинично проучване фаза II при вече лекувани пациенти с метастазирал меланом (вж. точка 4.8). Удължаването на QT интервала може да доведе до повишен риск от вентрикуларни аритмии, включително torsade de pointes. Лечение с вемурафениб не се препоръчва при пациенти с електролитни отклонения (включително магнезий), които не могат да се коригират, синдром на удължения QT интервал или при пациенти, приемащи лекарствени продукти, за които е известно, че удължават QT интервала.

Електрокардиограмата (ЕКГ) и електролитите (включително магнезий) трябва да се проследяват при всички пациенти преди лечението с вемурафениб, след един месец от началото на лечението и след промяна на дозата. Препоръчва се допълнително мониториране, особено при пациенти с умерено до тежко чернодробно увреждане, ежемесечно по време на първите 3 месеца от лечението и на всеки 3 месеца след това или по-често според клиничните показания. Започване на лечение с вемурафениб не се препоръчва при пациенти с QTc >500 милисекунди (ms). Ако по време на лечение QTc надхвърли 500 ms, лечението с вемурафениб трябва да се прекъсне временно, електролитните отклонения (включително магнезий) трябва да се коригират и сърдечните рискови фактори за удължаване на QT (напр. застойна сърдечна недостатъчност, брадиаритмии) трябва да се контролират. Лечението трябва да се поднови след намаляване на QTc под 500 ms и при по-ниска доза, както е описано в таблица 2. Препоръчва се окончателно преустановяване на лечението с вемурафениб, ако удължаването на QTc отговаря едновременно на стойности >500 ms и >60 ms промяна от стойностите преди лечението.

Очни реакции

Съобщавани са тежки очни реакции като увеит, ирит и оклузия на ретиналните вени. Рутинно пациентите трябва да се проследяват за очни реакции.

Кожен сквамозноклетъчен карцином (кСКК)

Има съобщения за случаи на кСКК (които включват тези, класифицирани като подвид кератоакантом или смесен кератоакантом) при пациенти, лекувани с вемурафениб (вж. точка 4.8).

Препоръчва се на всички пациенти да се направи дерматологична оценка преди започване на терапията и те да се проследяват рутинно, докато се лекуват. Всички съмнителни кожни лезии трябва да се ексцизират, да се изпратят за дерматопатологична оценка и да се лекуват според местния стандарт за грижи. Предписващият лекар трябва да преглежда пациента всеки месец по време на и до 6 месеца след лечение за кСКК. Препоръчва се пациенти, които развият кСКК, да продължат лечението без коригиране на дозата. Мониторирането трябва да продължи 6 месеца след преустановяване на вемурафениб или до започване на друга антинеопластична терапия. Пациентите трябва да се инструктират да уведомяват своите лекари за появата на всякакви кожни промени.

Некожен сквамозноклетъчен карцином (не-кСКК)

Докладвани са случаи на не-кСКК по време на клиничните изпитвания, когато пациентите са приемали вемурафениб. Пациентите трябва да се подложат на преглед на главата и шията, състоящ се поне от визуално инспектиране на устната лигавица и палпация на лимфните възли преди започване на лечение и на всеки 3 месеца по време на лечението.

Освен това, на пациентите трябва да се прави компютърна томография (КТ) на гръден кош преди и на всеки 6 месеца по време на лечението.

Препоръчват се анален преглед и преглед на тазовите органи (за жени) преди и след края на лечението или когато е клинично показано.

След преустановяване на вемурафениб, проследяването за не-кСКК трябва да продължи до 6 месеца или до започване на друга антинеопластична терапия. Абнормните находки трябва да се оценяват както е клинично показано.

Новопоявил се първичен меланом

Има съобщения за новопоявили се първични меланоми по време на клиничните изпитвания.

Случаите са лекувани с ексцизия и пациентите са продължили лечението без коригиране на дозата. Трябва да се извършва проследяване за кожни лезии, както е посочено по-горе за кожен сквамозноклетъчен карцином.

Други злокачествени заболявания

Въз основа на механизма на действие, вемурафениб може да причини прогресия на тумори, свързани с RAS мутации (вж. точка 4.8). Необходимо е внимателно обмисляне на ползите и рисковете преди прилагането на вемурафениб при пациенти с предшестващ или едновременно развиващ се тумор, свързан с RAS мутация.

Панкреатит

Съобщени са случаи на панкреатит при пациенти, лекувани с вемурафениб. Всяка необяснима коремна болка трябва да се изследва незабавно (включва измерване на серумното ниво на амилаза и липаза). Пациентите трябва да се проследяват много внимателно при възобновяване на лечението с вемурафениб след епизод на панкреатит.

Засягане на черния дроб

Има съобщения за чернодробно увреждане, включително случаи на тежко чернодробно увреждане с вемурафениб (вж. точка 4.8). Чернодробните ензими (трансаминази и алкална фосфатаза) и билирубин трябва да се измерват преди започване на лечение и да се проследяват ежемесечно по време на лечението или според клиничните показания. Лабораторните отклонения трябва да се коригират с намаляване на дозата, прекъсване или преустановяване на лечението (вж. точки 4.2 и 4.8).

Бъбречна токсичност

При приложението на вемурафениб се съобщава за бъбречна токсичност, варираща от повишение на серумния креатинин до остър интерстициален нефрит и остра тубулна некроза. Серумният креатинин трябва да се измери преди започване на лечение и да се проследява по време на лечението според клиничните показания (вж. точки 4.2 и 4.8).

Чернодробно увреждане

Не е необходимо коригиране на началната доза при пациенти с чернодробно увреждане. Пациентите с леко чернодробно увреждане, дължащо се на чернодробни метастази, без хипербилирубинемия, могат да се проследяват според общите препоръки. Налични са само много ограничени данни при пациенти с умерено до тежко чернодробно увреждане. При такива пациенти може да има повишена експозиция (вж. точка 5.2). Това налага внимателно мониториране, особено след първите няколко седмици на лечение, тъй като след продължителен период (няколко седмици) може да настъпи кумулиране. Освен това през първите три месеца се препоръчва ежемесечен ЕКГ контрол.

Бъбречно увреждане

Не е необходимо коригиране на началната доза при пациенти с леко или умерено бъбречно увреждане. Има само ограничени данни при пациенти с тежко бъбречно увреждане (вж. точка 5.2). Вемурафениб трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с тежко бъбречно увреждане и пациентите трябва да бъдат строго мониторирани.

Фоточувствителност

Съобщава се за лека до тежка фоточувствителност при пациенти, които са получавали вемурафениб по време на клиничните проучвания (вж. точка 4.8). Всички пациенти трябва да се съветват да избягват излагане на слънце, докато приемат вемурафениб. Докато приемат лекарствения продукт, пациентите трябва да се съветват да носят защитно облекло и да използват широкоспектърни UVA/UVB слънцезащитни средства и балсам за устни (слънцезащитен фактор ≥ 30), когато са навън, за да се предпазят от слънчево изгаряне. При фоточувствителност от степен 2 (непоносима) или по-голяма се препоръчва промяна на дозата (вж. точка 4.2).

Контрактура на Dupuytren и плантарна фасциална фиброматоза

Има съобщения за случаи на контрактура на Dupuytren и плантарна фасциална фиброматоза при употреба на вемурафениб. Повечето случаи са степен 1 или 2, съобщават се обаче също и тежки, инвалидизиращи случаи на контрактура на Dupuytren (вж. точка 4.8).

Събитията трябва да се овладеят с намаляване на дозата, временно прекъсване или преустановяване на лечението (вж. точка 4.2).

Ефекти на вемурафениб върху други лекарствени продукти

Вемурафениб може да повиши плазмената експозиция на лекарства, метаболизиращи се предимно чрез CYP1A2 и да понижи плазмената експозиция на лекарства, метаболизиращи се предимно чрез CYP3A4. Не се препоръчва едновременната употреба на вемурафениб със средства, метаболизирани чрез CYP1A2 и CYP3A4, с тесен терапевтичен прозорец. Преди едновременно лечение с вемурафениб, трябва да се има предвид коригиране на дозата на лекарствени продукти, които се метаболизират предимно чрез CYP1A2 или CYP3A4, въз основа на тяхната терапевтична ширина (вж. точки 4.5 и 4.6).

Необходимо е повишено внимание и обмисляне на допълнително проследяване на INR (Международно нормализирано съотношение), когато вемурафениб се използва едновременно с варфарин.

Вемурафениб може да повиши плазмената експозиция на лекарствени продукти, които са субстрати на P-гр. Необходимо е повишено внимание, когато вемурафениб се прилага едновременно със субстрати на P-гр. Може да се обмисли намаляване на дозата и/или допълнително проследяване на кръвните нива на лекарствени продукти с тесен терапевтичен

индекс (NTI), които са субстрати на P-гр (напр. дигоксин, дабигатран етексилат, алискирен), ако тези лекарствени продукти се използват едновременно с вемурафениб (вж. точка 4.5).

Ефект на други лекарствени продукти върху вемурафениб

Съпътстващото приложение на мощни индуктори на CYP3A4, P-гр и глюкуронирането (напр. рифампицин, рифабутин, карбамазепин, фенитоин или жълт кантарион (хиперицин)) може да доведе до намалена експозиция на вемурафениб и трябва да се избягва, когато е възможно (вж. точка 4.5). Трябва да се обмисли алтернативно лечение с по-малък индуциращ потенциал, за да се поддържа ефикасността на вемурафениб. Необходимо е повишено внимание, когато вемурафениб се прилага с мощни инхибитори на CYP3A4/P-гр. Пациентите трябва да бъдат внимателно проследявани по отношение на безопасността и дозата да се коригира, ако е клинично показано (вж. Таблица 1 в точка 4.2).

Едновременно приложение с ипилимумаб

При едно изпитване фаза I са съобщени асимптомни повишения от степен 3 на трансаминазите (ALT/AST >5 x ГГН) и билирубина (общ билирубин >3x ГГН) при едновременно приложение на ипилимумаб (3 mg/kg) и вемурафениб (960 mg два пъти дневно или 720 mg два пъти дневно). Въз основа на тези предварителни данни, не се препоръчва едновременно приложение на ипилимумаб и вемурафениб.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ефекти на вемурафениб върху лекарство-метаболизиращите ензими

Резултатите от едно проучване *in vivo* на взаимодействията лекарство-лекарство при пациенти с метастазирал меланом показват, че вемурафениб е умерен CYP1A2 инхибитор и CYP3A4 индуктор.

Не се препоръчва едновременната употреба на вемурафениб със средства, метаболизирани чрез CYP1A2, с тесен терапевтичен прозорец (напр. агомелатин, алосетрон, дулоксетин, мелатонин, рамелтеон, такрин, тизанидин, теофилин). Ако едновременното приложение не може да се избегне, трябва да се внимава, тъй като вемурафениб може да повиши плазмената експозиция на лекарства, субстрати на CYP1A2. Може да се обмисли намаление на дозата на едновременно прилаганото лекарство, субстрат на CYP1A2, ако е клинично показано. Едновременното приложение на вемурафениб повишава плазмената експозиция (AUC) на кофеин (субстрат на CYP1A2) 2,6 пъти. В друго клинично изпитване вемурафениб повишава C_{max} и AUC на единична доза тизанидин 2 mg (субстрат на CYP1A2) приблизително съответно 2,2 пъти и 4,7 пъти.

Не се препоръчва едновременната употреба на вемурафениб със средства, метаболизирани чрез CYP3A4, с тесен терапевтичен прозорец. Ако едновременното приложение не може да се избегне, трябва да се внимава, тъй като вемурафениб може да понижи плазмената концентрация на лекарства, субстрати на CYP3A4 и от там може да се повлияе тяхната ефикасност. Въз основа на това ефикасността на контрацептивни таблетки, метаболизиращи се чрез CYP3A4, използвани едновременно с вемурафениб, може да бъде намалена. Може да се обмисли корекция на дозата на субстратите на CYP3A4 с тесен терапевтичен прозорец, ако е клинично показано (вж. точки 4.4 и 4.6). В едно клинично изпитване, едновременната употреба на вемурафениб понижава AUC на мидазолам (CYP3A4 субстрат) с приблизително 39 % (максимално понижение до 80 %).

Леко индуциране на CYP2B6 от вемурафениб е наблюдавано *in vitro* при концентрация на вемурафениб 10 μ M. Все още не е известно дали вемурафениб при плазмено ниво 100 μ M, наблюдавано при пациенти в стационарно състояние (приблизително 50 μ g/ml), може да понижи плазмените концентрации на едновременно приложени CYP2B6 субстрати, напр. бупропион.

Едновременно приложение на вемурафениб води до повишение с 18 % на AUC на S-варфарин (субстрат на CYP2C9). Трябва да се внимава и да се има предвид допълнително проследяване

на INR (международно нормализирано съотношение), когато вемурафениб се прилага едновременно с варфарин (вж. точка 4.4).

Вемурафениб умерено инхибира CYP2C8 *in vitro*. Значението *in vivo* на този ефект не е известно, но не може да се изключи риск с клинично значение при едновременно приложение със субстрати на CYP2C8. Едновременно приложение на субстрати на CYP2C8 с тесен терапевтичен прозорец трябва да се извършва внимателно, тъй като вемурафениб може да повиши техните концентрации.

Поради дългия полуживот на вемурафениб, пълният му инхибиторен ефект върху съпътстващия лекарствен продукт не трябва да се изследва преди осмия ден на лечението с вемурафениб.

След спиране на лечение с вемурафениб е необходим период на очистване най-малко 8 дни преди започване на следващо лечение.

Лъчетерапия

Съобщава се за потенциране на токсичността на лъчетерапията при пациенти, получаващи вемурафениб (вж. точки 4.4 и 4.8). В повечето случаи, пациентите са получавали схеми на лъчетерапия, по-големи или равни на 2 Gy/ден (хипофракционирани схеми).

Ефект на вемурафениб върху лекарствените транспортни системи

Проучвания *in vitro* показват, че вемурафениб е инхибитор на ефлуксните транспортери Р-гликопротеин (Р-gr) и протеина на резистентност на рак на гърдата (BCRP).

Клинично проучване за лекарствените взаимодействия показва, че многократното перорално приложение на вемурафениб (960 mg два пъти дневно) увеличава експозицията на единична перорална доза на субстрата на Р-gr дигоксин с приблизително 1,8 и 1,5 пъти съответно за AUC_{last} и C_{max} на дигоксин.

Необходимо е повишено внимание при приложение на вемурафениб едновременно със субстрати на Р-gr (напр. алискирен, амбризентан, колхицин, дабигатран етексилат, дигоксин, еверолимус, фексофенадин, лапатиниб, мававирик, нилотиниб, позаконазол, ранолазин, сиролимус, ситаглиптин, талинолол, топотекан) и да се обмисли намаляване на дозата на съпътстващия лекарствен продукт, ако е клинично показано. Да се обмисли допълнително проследяване на лекарственото ниво на лекарствените продукти субстрати на Р-gr с тесен терапевтичен индекс (NTI) (напр. дигоксин, дабигатран етексилат, алискирен) (вж. точка 4.4).

Не са известни ефектите на вемурафениб върху лекарствени продукти, които са субстрати на BCRP. Не може да се изключи фактът, че вемурафениб може да повиши експозицията на лекарства, които се транспортират от BCRP (напр. метотрексат, митоксантрон, розувастатин). Много лекарствени продукти за лечение на рак са субстрати на BCRP и поради това съществува теоретичен риск за взаимодействие с вемурафениб.

Възможният ефект на вемурафениб върху други транспортери до момента не е известен.

Ефекти на съпътстващо прилагани лекарства върху вемурафениб

Проучвания *in vitro* предполагат, че метаболизирането чрез CYP3A4 и глюкуронирането са отговорни за метаболизма на вемурафениб. Изглежда, че билиарната екскреция е друг важен път за елиминиране. Проучвания *in vitro* показват, че вемурафениб е субстрат на ефлуксните транспортери Р-gr и BCRP. Към момента не е известно дали вемурафениб е субстрат и на други транспортни протеини. Съпътстващото приложение на силни инхибитори или индуктори на CYP3A4 или инхибитори/индуктори на активността на транспортен протеин може да промени концентрациите на вемурафениб.

Съпътстващото приложение на итраконазол, мощен инхибитор на CYP3A4 и Р-gr, е повишило AUC на вемурафениб в стационарно състояние с приблизително 40%. Вемурафениб трябва да се използва с повишено внимание в комбинация със силни инхибитори на CYP3A4, глюкуронирането и/или транспортните протеини (напр. ритонавир, саквинавир, телитромицин, кетоназол, итраконазол, вориконазол, посаконазол, нефазодон, атазанавир). Пациентите,

лекувани по едно и също време с тези лекарства, трябва да бъдат внимателно проследявани по отношение на безопасността и дозата да се коригира, ако е клинично показано (вж. Таблица 1 в точка 4.2).

В клинично проучване съпътстващото приложение на единична доза 960 mg вемурафениб с рифампицин, значително понижава плазмената експозиция на вемурафениб с приблизително 40 %.

Съпътстващото приложение на мощни индуктори на P-гр, глюкуронирането и/или CYP3A4 (напр. рифампицин, рифабутин, карбамазепин, фенитоин или жълт кантарион (*Hypericum perforatum*)) може да доведе до субоптимална експозиция на вемурафениб и трябва да се избягва.

Ефектите на тези P-гр и BCRP инхибитори, които не са същевременно и мощни инхибитори на CYP3A4, не са известни. Не може да се изключи, че фармакокинетиката на вемурафениб може да се повлияе от такива лекарства чрез въздействие върху P-гр (напр. верапамил, циклоспорин, хинидин) или BCRP (напр. циклоспорин, гефитиниб).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал / Контрацепция при жени

Жените с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението и поне 6 месеца след него.

Вемурафениб може да намали ефикасността на хормоналните контрацептиви (вж. точка 4.5).

Бременност

Няма данни за употребата на вемурафениб при бременни жени.

Вемурафениб не показва данни за тератогенност върху ембриони/фетуси на плъхове или зайци (вж. точка 5.3). В проучванията с животни е установено, че вемурафениб преминава през плацентата. Поради своя механизъм на действие вемурафениб би могъл да причини фетално увреждане, когато се прилага на бременна жена. Вемурафениб не трябва да се прилага при бременни жени, освен ако възможната полза за майката надхвърля евентуалния риск за плода.

Кърмене

Не е известно дали вемурафениб се екскретира в кърмата при човека. Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата. Трябва да се вземе решение дали да се спре кърменето, или да се преустанови терапията с вемурафениб, като се има предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

Фертилитет

Не са провеждани конкретни проучвания с вемурафениб при животни за оценка на ефекта върху фертилитета. При проучвания за токсичност при многократно прилагане при плъхове и кучета обаче не са наблюдавани хистопатологични находки в репродуктивните органи на мъжките и женските животни (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Вемурафениб повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини.

Пациентите трябва да бъдат уведомени за потенциална умора или проблеми с очите, които може да са причина да не се шофира.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-честите нежелани лекарствени реакции (НЛР) от всяка степен (> 30 %), съобщени при вемурафениб, включват артралгия, умора, обрив, реакция на фоточувствителност, алоpecia, гадене, диария, главоболие, сърбеж, повръщане, кожен папилом и хиперкератоза. Най-честите ($\geq 5\%$) НЛР степен 3 са кожен сквамозно-клетъчен карцином (кСКК), кератоакантом, обрив, артралгия и повишена гама-глутамилтрансфераза (GGT). кСКК най-често се лекува чрез локална екscизия.

Таблично представяне на нежеланите реакции

НЛР, които се съобщават при пациенти с меланом са изброени по-долу по системо-органен клас по MedDRA, честота и степен на тежест. Следната конвенция е използвана за класификацията по честота:

Много чести $\geq 1/10$

Чести $\geq 1/100$ до $< 1/10$

Нечести $\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$

Редки $\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$

Много редки $< 1/10\,000$

В тази точка, НЛР се основават на резултатите при 468 пациенти от рандомизирано открито проучване фаза III при възрастни пациенти с положителен за BRAF V600 мутация неоперабилен или стадий IV меланом, както и проучване фаза II с едно рамо при пациенти с положителен за BRAF V600 мутация меланом стадий IV, които преди това са лекувани неуспешно с поне един вид системна терапия (вж. точка 5.1). В допълнение са докладвани НЛР, произхождащи от докладите за безопасност на всички проведени клинични изпитвания и постмаркетингови източници. Всички включени термини се основават на най-високия процент, наблюдаван при клиничните изпитвания фаза II и фаза III. При всяко групиране по честота, НЛР са представени в низходящ ред по отношение на тяхната тежест и при съобщаването им са използвани NCI-CTCAE v 4.0 (общи критерии за токсичност) за оценка на токсичността.

Таблица 3: НЛР, възникващи при пациенти, лекувани с вемурафениб при проучване фаза II или фаза III и събития произлизащи от докладите за безопасност при всички клинични изпитвания⁽¹⁾ и постмаркетингови източници⁽²⁾

Системо-органен клас	<u>Много чести</u>	<u>Чести</u>	<u>Нечести</u>	<u>Редки</u>
Инфекции и инфестации		Фоликулит		
Неоплазми - доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)	СКК на кожата ⁽¹⁾ , кератоакантом, себорейна кератоза, кожен папилом	Базалноклетъчен карцином, нововъзникнал първичен меланом ⁽³⁾	Не-кСКК ⁽¹⁾⁽³⁾	Хронична миеломоноцит на левкемия ⁽²⁾⁽⁴⁾ аденокарцином на панкреаса ⁽⁵⁾
Нарушения на кръвта и лимфната система		Неутропения, тромбоцитопения ⁽⁶⁾		
Нарушения на имунната система				Саркоидоза ^{(1)(2)(й)}
Нарушения на метаболизма и храненето	Намален апетит			

Системо-органен клас	<u>Много чести</u>	<u>Чести</u>	<u>Нечести</u>	<u>Редки</u>
Нарушения на нервната система	Главоболие, дисгеузия, замайване	Парализа на 7-ми черепно-мозъчен нерв, периферна невропатия		
Нарушения на очите		Увеит	Оклузия на ретинална вена, иридоциклит	
Съдови нарушения		Васкулит		
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Кашлица			
Стомашно-чревни нарушения	Диария, повръщане, гадене, запек	Стоматит	Панкреатит ⁽²⁾	
Хепатобилиарни нарушения			Чернодробно увреждане ⁽¹⁾⁽²⁾ (ж)	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Реакция на фоточувствителност, актинична кератоза, обрив, макуло-папулозен обрив, сърбеж, хиперкератоза, еритема, синдром на палмарно-плантарна еритродисестезия, алоpecia, сухота на кожата, слънчево изгаряне	Папулозен обрив, паникулит (включително еритема нодозум), кератозис pilaris	Токсична епидермална некролиза ^(a) , синдром на Stevens-Johnson ^(e)	Лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми ⁽¹⁾⁽²⁾
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Артралгия, миалгия, болка в крайник, мускулно-скелетна болка, болка в гърба	Артрит	Плантарна фасциална фиброматоза ⁽¹⁾⁽²⁾ , контрактура на Dupuytren ⁽¹⁾⁽²⁾	
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища				Остър интерстициален нефрит ⁽¹⁾⁽²⁾ ⁽³⁾ , остра тубулна некроза ⁽¹⁾⁽²⁾ ⁽³⁾
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Умора, пирексия, периферен оток, астения			

Системо-органен клас	<u>Много чести</u>	<u>Чести</u>	<u>Нечести</u>	<u>Редки</u>
Изследвания		Повишена ALT ^(в) , повишена алкална фосфатаза ^(в) , повишена AST ^(в) , повишен билирубин ^(в) , повишена GGT ^(в) , намалено тегло, удължен QT интервал на електрокардиограма та, повишен серумен креатинин ^{(1)(2) (з)}		
Нараняване, отравяне и усложнения при процедури		Потенциране на радиационна токсичност ^{(1)(2) (и)}		

(1) Събития произхождащи от доклади за безопасност при всички изпитвания.

(2) Събития произхождащи от постмаркетингови източници.

(3) Причинно-следствена връзка между лекарствения продукт и нежеланото събитие е основателна възможност.

(4) Прогресия на съществуваща хронична миеломоноцитна левкемия с NRAS мутация.

(5) Прогресия на съществуващ аденокарцином на панкреаса с KRAS мутация

(6) Изчислена въз основа на проучвания фаза II и III.

Описание на избрани нежелани реакции

Повишение на чернодробните ензими ^(в)

Отклоненията в чернодробните ензими, съобщени по време на клиничното изпитване фаза III, са изразени по-долу като процент пациенти, получили промяна от изходно ниво до отклонения на чернодробните ензими степен 3 или 4.

- Много чести: GGT
- Чести: ALT, алкална фосфатаза, билирубин
- Нечести: AST

Няма увеличение до степен 4 на ALT, алкална фосфатаза или билирубин.

Чернодробно увреждане ^(ж)

Въз основа на критериите за лекарство-индуцирано чернодробно увреждане, разработени от международна експертна работна група от клиницисти и учени, чернодробното увреждане се определя като едно от следните лабораторни отклонения:

- $\geq 5x$ ГГН ALT
- $\geq 2x$ ГГН АФ (без други причини за повишение на АФ)
- $\geq 3x$ ГГН ALT с едновременно повишение на концентрацията на билирубин $> 2x$ ГГН

Кожен сквамозноклетъчен карцином ^(г) (кСКК)

Има съобщения за случаи на кСКК при пациенти, лекувани с вемурафениб. Честотата на кСКК при пациентите, лекувани с вемурафениб в клиничните проучвания, е приблизително 20 %.

Повечето от ексцизираните лезии, изследвани от независима централна лаборатория по дерматопатология, са класифицирани като подвид СКК-кератоакантом или с характеристики на смесен кератоакантом (52 %) Повечето лезии, класифицирани като “други” (43 %), са доброкачествени кожни лезии (напр. верука вулгарис, актинична кератоза, доброкачествена кератоза, киста/доброкачествена киста). КСКК обикновено възниква рано в хода на лечението с

медиана на времето до първата поява 7 до 8 седмици. Приблизително 33 % от пациентите, получили кСКК, са имали > 1 поява с медиана на времето 6 седмици между отделните появи. Обикновено случаите на кСКК се лекуват чрез проста ексцизия, като пациентите обикновено продължават лечението без промяна на дозата (вж. точки 4.2 и 4.4).

Некожен сквамозноклетъчен карцином (не-кСКК)

Съобщава се за случаи на не-кСКК при пациенти, включени в клиничните изпитвания, приемащи вемурафениб. Наблюдението за не-кСКК трябва да се извършва, както е посочено в точка 4.4.

Новопоявил се първичен злокачествен меланом

Има съобщения за новопоявили се първични злокачествени меланоми по време на клиничните изпитвания. Тези случаи са лекувани с ексцизия и пациентите са продължили лечението без коригиране на дозата. Трябва да се извършва проследяване за кожни лезии, както е посочено в точка 4.4.

Потенциране на радиационна токсичност^(u)

Съобщените случаи включват феномен на късни токсични прояви след облъчване, радиационно увреждане на кожата, радиационен пневмонит, радиационен езофагит, радиационен проктит, радиационен хепатит, радиационен цистит и радиационна некроза.

В едно клинично изпитване фаза III (MO25515, N= 3219) се съобщава за по-висока честота на потенциране на радиационната токсичност при пациенти на вемурафениб, които са получили йонизиращо лъчение преди и по време на терапия с вемурафениб (9,1 %) в сравнение с тези пациенти, които са получили йонизиращо лъчение и вемурафениб едновременно (5,2 %) или с тези, при които лечението с йонизиращо лъчение е било преди вемурафениб (1,5 %).

Реакции на свръхчувствителност^(д)

Съобщавани са сериозни реакции на свръхчувствителност, включително анафилаксия във връзка с вемурафениб. Тежките реакции на свръхчувствителност може да включват синдром на Stevens-Johnson, генерализиран обрив, еритема или хипотония. При пациенти, които получат тежки реакции на свръхчувствителност, лечението с вемурафениб трябва окончателно да се преустанови (вж. точка 4.4).

Кожни реакции^(е)

Тежки кожни реакции са докладвани в основното клинично изпитване при пациенти на лечение с вемурафениб, включващи редки случай на синдром на Stevens –Johnson и токсична епидермална некролиза. При пациенти, които имат проява на тежки кожни реакции, лечението с вемурафениб трябва да се преустанови окончателно.

Удължаване на QT

Анализът на централизирани ЕКГ данни от едно открито неконтролирано фаза II подпроучване на QT интервала при 132 пациенти с приложен вемурафениб 960 mg два пъти дневно (NP22657) показва зависещо от експозицията удължаване на QT. Средният QTc ефект остава стабилен между 12-15 ms след първия месец на лечение, с най-голямо средно удължаване на QTc (15,1 ms; горен 95 % CI: 17,7 ms), наблюдавано в първите 6 месеца (n=90 пациенти). Двама пациенти (1,5 %) са развили абсолютни QTc стойности >500 ms (СТС степен 3) и са имали нужда от спешно лечение, и само при един пациент (0,8 %) е получена промяна на QTc от изходното ниво от > 60 ms (вж. точка 4.4).

Остро бъбречно увреждане^(з)

Съобщават се случаи на бъбречна токсичност с вемурафениб, вариращи от повишение на серумния креатинин до остър интерстициален нефрит и остра тубулна некроза, някои наблюдавани в условията на настъпила дехидратация. Повишението на серумния креатинин е предимно леко (> 1-1,5 x ГГН) до умерено (> 1,5-3 x ГГН) и е обратимо (вж. таблица 4).

Таблица 4: Промени на креатинина от изходно ниво в проучването фаза III

	Вемурафениб (%)	Дакарбазин (%)
Промяна ≥ 1 степен от изходното ниво до всяка степен	27,9	6,1
Промяна ≥ 1 степен от изходното ниво до степен 3 или по-висока	1,2	1,1
• До степен 3	0,3	0,4
• До степен 4	0,9	0,8

Таблица 5: Случаи на остро бъбречно увреждане в проучването фаза III

	Вемурафениб (%)	Дакарбазин (%)
Случаи на остро бъбречно увреждане*	10,0	1,4
Случаи на остро бъбречно увреждане свързани с епизоди на дехидратация	5,5	1,0
Промяна в дозата поради остро бъбречно увреждане	2,1	0

Всички проценти са представени като случаи от общия брой пациенти изложени на всеки лекарствен продукт.

* Включва остро бъбречно увреждане, бъбречна недостатъчност и промени в лабораторните показатели, съответстващи на остро бъбречно увреждане.

Саркоидоза⁽ⁱⁱ⁾

При пациенти, лекувани с вемурафениб, има съобщения за случаи на саркоидоза, засягаща най-вече кожата, белите дробове и очите. В повечето случаи приложението на вемурафениб не се прекратява, а събитията на саркоидоза или отшумява, или персистира.

Специални популации

Старческа възраст

При клиничното изпитване фаза III, деветдесет и четири (28 %) от 336 пациенти с неоперабилен или метастазирал меланом, лекувани с вемурафениб, са ≥ 65 години. Има по-голяма вероятност по-възрастните пациенти (≥ 65 години) да получат нежелани реакции, включително кСКК, намален апетит и сърдечни нарушения.

Пол

По време на клиничните изпитвания с вемурафениб, нежеланите реакции степен 3, които се съобщават по-често при жените отколкото при мъжете, са обрив, артралгия и фоточувствителност.

Педиатрична популация

Безопасността на вемурафениб при деца и юноши не е установена. В клинично проучване с шест пациенти в юношеска възраст не са наблюдавани нови сигнали за безопасност.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Няма специфичен антидот при предозиране на вемурафениб. Пациентите, които развият нежелани реакции, трябва да получат подходящо симптоматично лечение. Не са наблюдавани случаи на предозиране на вемурафениб по време на клиничните изпитвания. В случай на

позодирано предозиране вемурафениб трябва да се спре и да се предприемат поддържащи мерки.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични средства, инхибитори на протеин киназата, АТС код: L01EC01

Механизъм на действие и фармакодинамични ефекти

Вемурафениб е инхибитор на BRAF серин-треонин киназата. Мутациите в BRAF гена водят до конститутивно активиране на BRAF протеините, което може да причини клетъчна пролиферация без свързани растежни фактори.

Предклиничните данни, получени при биохимични тестове показват, че вемурафениб може мощно да инхибира BRAF киназите с активиращи мутации в кодон 600 (таблица 6).

Таблица 6: Киназа-инхибираща активност на вемурафениб срещу различни BRAF кинази

Киназа	Очаквана честота при положителен за V600 мутация меланом ^(*)	Инхибираща концентрация 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

^(*) Изчислена от 16 403 меланоми с анотирани BRAF мутации в кодон 600 в публичната база данни COSMIC, издание 71 (ноември 2014).

Този инхибиторен ефект е потвърден при тестове за ERK фосфорилиране и клетъчна антипролиферация върху съществуващи клетъчни линии на меланом, експресиращи V600-мутантен BRAF. В клетъчни антипролиферативни тестове, инхибиторната концентрация 50 (IC₅₀) срещу V600 мутантни клетъчни линии (V600E, V600R, V600D и V600K мутантни клетъчни линии) варира от 0,016 до 1,131 µM, докато IC₅₀ срещу BRAF див тип клетъчни линии е съответно 12,06 и 14,32 µM.

Определяне на BRAF мутационния статус

Преди да приемат вемурафениб, пациентите трябва да имат положителен за BRAF V600 мутация туморен статус, потвърден с валидиран тест. При клиничните изпитвания фаза II и фаза III, подходящите пациенти са идентифицирани с помощта на тест за полимераза верижна реакция в реално време (cobas® 4800 BRAF V600 мутационен тест). Този тест има CE маркировка и се използва за оценка на BRAF мутационния статус на ДНК, изолирана от фиксирана във формалин и включена в парафин (FFPE) туморна тъкан. Той е предназначен да открива преобладаващата BRAF V600E мутация с висока чувствителност (до 5 % V600E секвенция на фона на див тип секвенция от FFPE изолирана ДНК). Неклиничните и клиничните проучвания с ретроспективни секвенционни анализи показват, че тестът открива също не толкова честите BRAF V600D и V600K мутации с по-ниска чувствителност. В наличните проби от неклиничните и клиничните проучвания (n=920), които са били позитивни за мутация чрез cobas теста и допълнително анализирани чрез секвениране, не е установена проба от див тип, както чрез Sanger, така и чрез 454 секвениране.

Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасността на вемурафениб е оценена при 336 пациенти в клиничното изпитване фаза III (NO25026) и 278 пациенти в две клинични изпитвания фаза II (NP 22657 и MO25743). Всички пациенти са били с авансирал меланом с BRAF V600 мутация, според cobas 4800 BRAF V600 мутационен тест.

Резултати от клиничното изпитване фаза III (NO25026) при нелекувани преди това пациенти
Употребата на вемурафениб при нелекувани преди това пациенти с положителен за BRAF V600 мутация неоперабилен или метастазирал меланом се подкрепя от едно открито, многоцентрово, международно, рандомизирано клинично изпитване фаза III. Пациентите са рандомизирани за лечение с вемурафениб (960 mg два пъти дневно) или дакарбазин (1 000 mg/m² на ден 1 през 3 седмици).

Общо 675 пациенти са рандомизирани на лечение с вемурафениб (n=337) или дакарбазин (n=338). Повечето пациенти са мъже (56 %) и от бялата раса (99 %), медианата на възрастта е 54 години (24 % са ≥ 65 години), всички пациенти имат ECOG функционално състояние 0 или 1 и повечето от пациентите имат заболяване стадий M1c (65 %). Съвместните първични крайни точки за ефикасност в клиничното изпитване са обща преживяемост (OS) и преживяемост без прогресия (PFS).

При предварително определения междинен анализ със заключване на базата данни на 30 декември 2010 г. е наблюдавано значимо подобрение в съвместните първични крайни точки OS (p<0,0001) и PFS (p<0,0001) (нестратифициран log-rank тест). Според препоръките на борда за мониториране на данните за безопасност (DSMB) тези резултати са съобщени през януари 2011 г. и проучването е променено, за да позволи кръстосване – пациентите на дакарбазин да преминат на лечение с вемурафениб. След това са извършени *post hoc* анализи на преживяемостта, както е описано в таблица 7.

Таблица 7: Обща преживяемост при нелекувани преди това пациенти с меланом, положителен за BRAF V600 мутация към датата на заключване на базата данни на проучването (N=338 на дакарбазин, N=337 на вемурафениб)

Дата на заключване на базата данни	Лечение	Брой смъртни случаи (%)	Коефициент на риск (95 % CI)	Брой прехвърлени пациенти (%)
30 декември 2010	дакарбазин	75 (22)	0,37 (0,26; 0,55)	0 (неприложимо)
	вемурафениб	43 (13)		
31 март 2011	дакарбазин	122 (36)	0,44 (0,33; 0,59) ^(Ф)	50 (15 %)
	вемурафениб	78 (23)		
3 октомври, 2011	дакарбазин	175 (52)	0,62 (0,49; 0,77) ^(Ф)	81 (24 %)
	вемурафениб	159 (47)		
1 февруари, 2012	дакарбазин	200 (59)	0,70 (0,57; 0,87) ^(Ф)	83 (25 %)
	вемурафениб	199 (59)		
20 декември, 2012	дакарбазин	236 (70)	0,78 (0,64; 0,94) ^(Ф)	84 (25 %)
	вемурафениб	242 (72)		

^(Ф) Цензурирани резултати към времето на кръстосване

Нецензурирани резултати към времето на кръстосване: 31 март 2011: HR (95 % CI) = 0,47 (0,35, 0,62); 3 октомври 2011: HR (95 % CI) = 0,67 (0,54, 0,84); 1 февруари 2012: HR (95 % CI) = 0,76 (0,63, 0,93); 20 декември 2012: HR (95 % CI) = 0,79 (0,66, 0,95)

Фигура 1 Криви по Kaplan-Meier за обща преживяемост – нелекувани преди това пациенти (дата на заключване на базата данни 20 декември 2012)

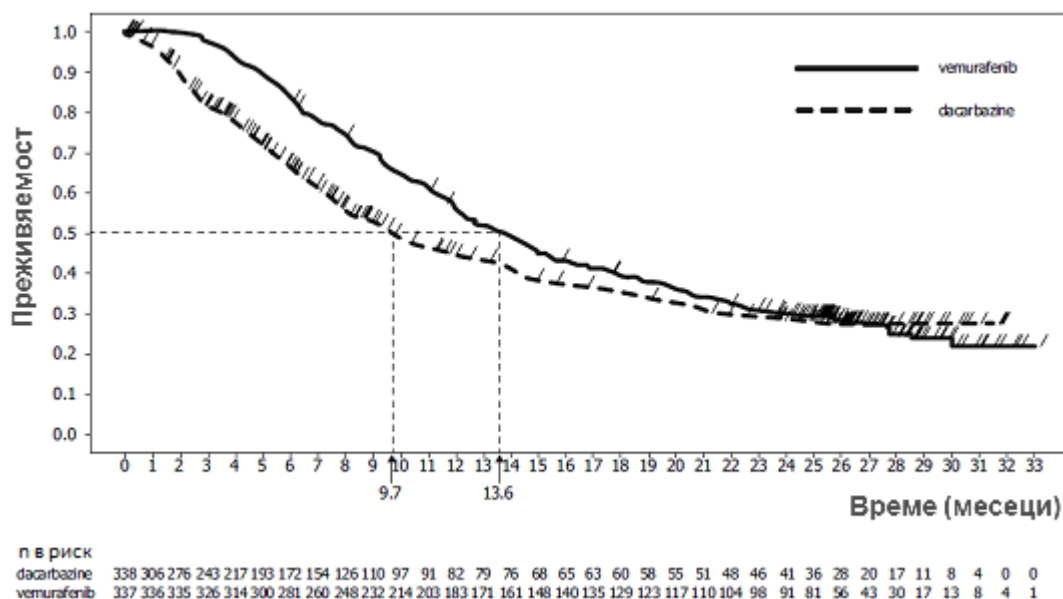


Таблица 8 показва терапевтичния ефект за всички предварително определени стратификационни променливи, които са установени като прогностични фактори.

Таблица 8: Обща преживяемост при нелекувани преди това пациенти с меланом, положителен за BRAF V600 мутация по LDH, стадий на тумора и ECOG стаус (post hoc анализ, крайна дата 20 декември 2012, цензурирани резултати към времето на кръстосване)

Стратификационна променлива	N	Коефициент на риск	95 % доверителен интервал
LDH в границите на нормата	391	0,88	0,67; 1,16
LDH >ULN	284	0,57	0,44; 0,76
Стадий IIIc/M1A/M1B	234	1,05	0,73; 1,52
Стадий M1C	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: Лактат дехидрогеназа, ECOG PS: Функционално състояние според Източна съвместна група по онкология (Eastern Cooperative Oncology Group)

Таблица 9 показва общата честота на отговор и преживяемостта без прогресия при нелекувани дотогава пациенти с меланом, положителен за BRAF V600 мутация.

Таблица 9: Обща честота на отговор и преживяемост без прогресия при нелекувани дотогава пациенти с меланом, положителен за BRAF V600 мутация

	вемурафениб	дакарбазин	p-стойност ^(x)
Данни за крайна дата 30 декември 2010 ^(y)			
Обща степен на повлияване (95 % CI)	48,4 % (41,6 %; 55,2 %)	5,5 % (2,8 %; 9,3 %)	<0,0001
Коефициент на риск при преживяемост без прогресия (95 % CI)	0,26 (0,20; 0,33)		<0,0001
Брой на събития (%)	104 (38 %)	182 (66 %)	
Медиана на PFS (месеци) (95 % CI)	5,32 (4,86; 6,57)	1,61 (1,58; 1,74)	
Данни за крайна дата 1 февруари 2012 ^(m)			
Коефициент на риск при преживяемост без прогресия 95 % CI)	0,38 (0,32; 0,46)		<0,0001
Брой на събития (%)	277 (82 %)	273 (81 %)	
Медиана на PFS (месеци) (95 % CI)	6,87 (6,14; 6,97)	1,64 (1,58; 2,07)	

(x) Нестратифициран log-rank тест за преживяемост без прогресия и Chi-квадрат тест за обща честота на отговор.

(y) Към 30 декември 2010, общо 549 пациенти са били оценявани за PFS, а 439 пациенти са били оценявани за обща честота за отговор.

(m) Към 1 февруари 2012 общо 675 пациенти са били оценявани чрез обновен post hoc анализ за PFS.

При общо 57 от 673 пациенти, чиито тумори са били анализирани чрез ретроспективно секвениране, е съобщен положителен за BRAF V600 мутация меланом в NO 25026. Макар и ограничени от малкия брой пациенти, анализите за ефикасност при пациентите с V600K позитивни тумори предполагат подобна полза от лечението с вемурафениб по отношение на OS и PFS и потвърждават най-добрия общ отговор. Липсват данни за пациенти с меланома с редки BRAF V600 мутации, различни от V600E и V600K.

Резултати от клиничното проучване фаза II (NP22657) при пациенти с неуспех на поне една предшестваща терапия

Проведено е многоцентрово, многонационално клинично проучване фаза II с едно рамо при 132 пациенти с положителен за BRAF V600E мутация метастазирал меланом според cobas 4800 BRAF V600 мутационен тест, получили поне една предшестваща терапия. Медианата на възрастта е 52 години, като 19 % от пациентите са по-възрастни от 65 години. Повечето от пациентите са мъже (61 %), от бялата раса (99 %) със заболяване в стадий M1c (61 %). Четиридесет и девет процента от пациентите са имали неуспех при ≥ 2 предишни терапии. Първичната крайна точка на потвърдена честота на най-добър общ отговор (Пълен отговор + Частичен отговор), оценена от независима надзорна комисия (ННК), е 53 % (95 % CI: 44 %, 62 %) с медиана на продължителност на проследяването 12,9 месеца (граница 0,6 до 20,1). Медианата на общата преживяемост е 15,9 месеца (95 % CI: 11,6, 18,3). Честотата на общата преживяемост на 6-я месец е 77 % (95 % CI: 70 %, 85 %) и на 12-я месец е 58 % (95 % CI: 49 %, 67 %).

Девет от 132 пациенти, включени в NP22657 са имали положителни за V600K мутация тумори според ретроспективното секвениране по Sanger. От тези пациенти 3-ма са имали Частичен отговор, 3-ма са имали Стабилно заболяване, 2-ма са имали Прогресия на заболяването и един не е бил оценяем.

Резултати от проучване фаза II (MO25743) при пациенти с метастази в мозъка

Многоцентрово проучване с едно рамо (N = 146) на вемурафениб е проведено при възрастни пациенти с хистологично потвърден метастазирал меланом с BRAF V600 мутация (съгласно cobas® 4800 BRAF V600 мутационен тест) и с метастази в мозъка. Проучването включва две едновременно участващи кохорти:

- Кохорта 1 с нелекувани дотогава пациенти (N = 90): Пациенти, които не са получавали предишно лечение за мозъчни метастази; разрешена е предшестваща системна терапия за метастазирал меланом, с изключение на BRAF инхибитори и MEK инхибитори.
- Кохорта 2 с лекувани преди това пациенти (N = 56): Пациенти, които са лекувани преди това за мозъчните метастази и са прогресирали след това лечение. След тази предшестваща терапия пациентите, лекувани със стереотактична лъчетерапия (stereotactic radiotherapy, SRT) или оперативно, трябва да са развили нова мозъчна лезия, подаваща се на оценка с RECIST.

Включени са общо 146 пациенти. Повечето от пациентите са мъже (61,6 %) и от бялата раса (92,5 %), а медианата на възрастта е 54 години (граници 26 до 83 години), сходно разпределени между двете кохорти. Медианата на броя на таргетните мозъчни лезии в двете кохорти, на изходно ниво е 2 (граници 1 до 5).

Първичната цел за ефикасност на проучването е честотата на най-добра обща степен на повлияване (stereotactic radiotherapy best overall response rate, BORR) в мозъка на пациентите с метастазирал меланом с нелекувани дотогава мозъчни метастази, оценена от независима комисия по преглед на данните (independent review committee, IRC).

Вторичните цели включват оценка на ефикасността на вемурафениб с помощта на BORR в мозъка на лекувани преди това пациенти, продължителност на отговора (duration of response, DOR), преживяемост без прогресия (progression-free survival, PFS) и обща преживяемост (ОП) при пациентите с меланом, метастазирал в мозъка (вж. таблица 10).

Таблица 10: Ефикасност на вемурафениб при пациенти с метастази в мозъка

	Кохорта 1 Без предишно лечение n = 90	Кохорта 2 Лекувани преди това n = 56	Общо n = 146
BORR ^a в мозъка Отговарящи n (%) (95 % CI) ^b	16 (17,8 %) (10,5; 27,3)	10 (17,9 %) (8,9; 30,4)	26 (17,8 %) (12,0; 25,0)
DOR ^b в мозъка (n) Медиана (месеци) (95 % CI) ^г	(n = 16) 4,6 (2,9; 6,2)	(n = 10) 6,6 (2,8; 10,7)	(n = 26) 5,0 (3,7; 6,6)
BORR екстракраниална n (%) ^a	26 (32,9 %)	9 (22,5 %)	35 (29,4 %)
PFS - обща Медиана (месеци) ^д (95 % CI) ^г	3,7 (3,6; 3,7)	3,7 (3,6; 5,5)	3,7 (3,6; 3,7)
PFS – само в мозъка Медиана (месеци) ^д (95 % CI) ^г	3,7 (3,6; 4,0)	4,0 (3,6; 5,5)	3,7 (3,6; 4,2)
ОП Медиана (месеци) (95 % CI) ^г	8,9 (6,1; 11,5)	9,6 (6,4; 13,9)	9,6 (6,9; 11,5)

^a Честота на най-добра потвърдена обща степен на повлияване, оценена от независима комисия по преглед на данните, брой отговарящи n (%)

^b Двустранен 95 % доверителен интервал (CI) по Clopper-Pearson

^в Продължителност на отговора, оценена от независима комисия по преглед на данните

^г Изчисления по Kaplan-Meier

^д Според оценката на изследователя

Педиатрична популация

Резултати от проучване фаза I (NO25390) при педиатрични пациенти

Проведено е едно проучване фаза I с ескалация на дозата, оценяващо употребата на вемурафениб при шест пациенти в юношеска възраст с меланом стадий IIIС или IV, положителен за BRAF V600 мутация. Всички лекувани пациенти са най-малко на 15-годишна възраст и тежат най-малко 45 kg. Трима пациенти са лекувани с вемурафениб 720 mg два пъти дневно, а трима с вемурафениб 960 mg два пъти дневно. Не е възможно да се определи максималната поносима доза. Въпреки че са наблюдавани преходни туморни регресии, честотата на най-добра обща степен на повлияване (BORR) въз основа на потвърдени отговори е 0 % (95 % CI: 0 %, 46 %). Проучването е прекратено поради малкия брой участници. Вижте точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията.

5.2 Фармакокинетични свойства

Вемурафениб е вещество от клас IV (ниска разтворимост и пермеабилитет) според критериите, описани в Системата за класификация на биофармацевтичните средства. Фармакокинетичните показатели на вемурафениб са определени с помощта на некомпартиментен анализ при проучвания фаза I и фаза III (20 пациенти след 15 дни приложение на 960 mg два пъти дневно и 204 пациенти в стационарно състояние на ден 22), както и чрез популационен PK анализ на сборни данни от 458 пациенти. От тези пациенти, 457 са от бялата раса.

Абсорбция

В проучване фаза I с неконтролирани хранителни условия при 4 пациенти с положителни за BRAF V600 злокачествени заболявания, бионаличността в стационарно състояние варира между 32 % и 115 % (средно 64 %) по отношение на една интравенозна микродоза.

Вемурафениб се абсорбира с медиана на T_{max} приблизително 4 часа след единична доза 960 mg (четири таблетки от 240 mg). Вемурафениб показва висока вариабилност между пациентите. При изпитване фаза II, AUC_{0-8h} и C_{max} на Ден 1 са $22,1 \pm 12,7 \mu g \cdot h/ml$ и $4,1 \pm 2,3 \mu g \cdot h/ml$. Кумулиране настъпва при многократно приложение на вемурафениб два пъти дневно.

При некомпартиментния анализ, след приложение на вемурафениб в доза 960 mg два пъти дневно, съотношението Ден 15 / Ден 1 варира от 15 до 17 пъти за AUC и 13 до 14 пъти за C_{max} , което води до AUC_{0-8h} и C_{max} съответно $380,2 \pm 143,6 \mu g \cdot h/ml$ и $56,7 \pm 21,8 \mu g/ml$ в стационарно състояние.

Храната (с високо съдържание на мазнини) увеличава относителната бионаличност на единична доза 960 mg вемурафениб. Средните геометрични на съотношенията между стойностите след нахранване и на гладно на C_{max} и AUC са съответно 2,5 и 4,6 до 5,1 пъти. Медианата на T_{max} се увеличава от 4 на 7,5 часа, когато единична доза вемурафениб се приема с храна.

Ефектът на храната върху експозицията на вемурафениб в стационарно състояние засега не е известен. Постоянният прием на вемурафениб на гладен стомах може да доведе до значимо по-ниска експозиция в стационарно състояние, отколкото постоянният прием на вемурафениб по време на или малко след хранене. При нередовен прием на вемурафениб на гладен стомах се очаква да има ограничено въздействие върху експозицията в стационарно състояние, което се дължи на високата степен на кумулиране на вемурафениб в стационарно състояние. Данните за безопасност и ефикасност в основните проучвания са събрани от пациенти, които са приемали вемурафениб със или без храна.

Може да възникне вариабилност на експозицията също и поради разлики в стомашно-чревното течено съдържимо, обема, рН, мотилитета и времето на преминаване, както и в състава на жлъчката.

В стационарно състояние средната експозиция на вемурафениб в плазмата е стабилна по време на 24-часовия интервал, както показва средното съотношение от 1,13 между плазмените концентрации преди и 2-4 часа след сутрешната доза. След перорално приложение константата на степента на резорбция за популацията пациенти с метастазирал меланом е изчислена на $0,19 \text{ hr}^{-1}$ (със 101 % вариабилност между отделните пациенти).

Разпределение

Популационният привиден обем на разпределение на вемурафениб при пациенти с метастазирал меланом е изчислен на 91 l (с 64,8 % вариабилност между отделните пациенти). Той е свързан в голяма степен с човешките плазмени протеини *in vitro* (>99 %).

Биотрансформация

Относителният дял на вемурафениб и неговите метаболити са характеризирани в едно проучване на метаболитния баланс при човека с единична доза ^{14}C белязан вемурафениб, приложен перорално. CYP3A4 е основният ензим, отговорен за метаболизма на вемурафениб *in vitro*. При хората са установени също и конюгатни метаболити (глюкурониране и гликозилиране). Обаче, изходното съединение е преобладаващият компонент (95 %) в плазмата. Въпреки че метаболизмът не води до получаване на съответно количество метаболити в плазмата, не може да се изключи значението на метаболизма за екскрецията.

Елиминиране

Популационният привиден клирънс на вемурафениб при пациенти с метастазирал меланом е изчислен на 29,3 l/ден (с 31,9 % вариабилност между отделните пациенти). Популационният елиминационен полуживот на вемурафениб, изчислен чрез популационен PK анализ е 51,6 часа (диапазона на 5-ия и 95-ия персентил на индивидуалните изчисления на полуживота е 29,8 – 119,5 часа).

При проучване на метаболитния баланс при човека с перорално приложен вемурафениб, средно 95 % от дозата се открива до 18 дни. По-голямата част (94 %) се открива във фекалиите, а <1 %

урината. Докато бъбречното елиминиране не изглежда да е от значение за елиминиране на вемурафениб, то жлъчната екскреция на непроменената съставка може да е важен път за елиминиране. Вемурафениб е субстрат и инхибитор на P-gp *in vitro*.

Специални популации

Старческа възраст

Въз основа на популационния РК анализ възрастта няма статистически значим ефект върху фармакокинетиката на вемурафениб.

Пол

Популационният фармакокинетичен анализ показва 17 % по-голям привиден клирънс (CL/F) и 48 % по-голям привиден обем на разпределение (V/F) при мъжете, отколкото при жените. Не е ясно дали това е ефект от пола или от телесната маса. Разликите в експозицията обаче не са достатъчно големи, за да налагат коригиране на дозата въз основа на телесните размери или пола.

Бъбречно увреждане

Данни от популационния РК анализ, получени от клинични изпитвания при пациенти с метастатичен меланом, показват че средно тежкото и тежкото бъбречно нарушение, не оказват съществено влияние върху екскрецията на вемурафениб (креатининов клирънс > 40 ml/min). Няма достатъчно данни при пациенти с тежко бъбречно нарушение (вж. точки 4.2 и 4.4).

Чернодробно увреждане

Въз основа на предклиничните данни и проучването на метаболитния баланс при човека се установява, че основната част от вемурафениб се елиминира през черния дроб. Данни от популационния фармакокинетичен анализ, получени от клинични изпитвания при пациенти с метастатичен меланом, показват че трикратно повишение на AST и ALT до три пъти горната граница на нормата не оказват влияние върху привидния клирънс на вемурафениб. Няма достатъчно данни за определяне на ефекта от нарушената метаболитна или екскреторна чернодробна функция върху фармакокинетиката на вемурафениб (вж. точки 4.2 и 4.4).

Педиатрична популация

Ограничени фармакокинетични данни от шест пациенти в юношеска възраст между 15 и 17 години с меланом стадий IIIc или IV, положителен за BRAF V600 мутация, показват, че фармакокинетичните характеристики на вемурафениб при юноши обикновено са подобни на тези при възрастните. Вижте точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничният профил на безопасност на вемурафениб е изследван при плъхове, кучета и зайци.

Токсикологичните проучвания при многократно прилагане идентифицират черния дроб и костния мозък като таргетни органи при кучета. Забелязват се обратими токсични ефекти (хепатоцелуларна некроза и дегенерация) в черния дроб при експозиции под очакваната клинична експозиция (въз основа на сравняване на AUC) при 13-седмично проучване при кучета. Установена е фокална некроза на костния мозък при едно куче при преждевременно прекъснато 39-седмично проучване при кучета с прилагане два пъти дневно при експозиции, подобни на очакваната клинична експозиция (въз основа на сравняване на AUC). При *in vitro* проучване за цитотоксичност за костния мозък е наблюдавана слаба цитотоксичност при някои лимфо-хематопоеични клетъчни популации от плъхове, кучета и хора при клинично значими концентрации.

Доказано е, че вемурафениб е фототоксичен *in vitro* върху култивирани миши фибробласти след UVA облъчване, но не и *in vivo*, в проучване при плъхове при дози до 450 mg/kg/ден (при експозиции под очакваната клинична експозиция въз основа на сравняване на AUC). Не са

провеждани конкретни проучвания с вемурафениб при животни за оценка на ефекта върху фертилитета. При проучванията за токсичност при многократно прилагане обаче не са забелязани хистопатологични находки в репродуктивните органи на мъжки и женски плъхове и кучета при дози до 450 mg/kg/ден (при експозиции под очакваната клиничната експозиция въз основа на AUC). Не е наблюдавана тератогенност при проучвания на ембрио-феталното развитие при плъхове и зайци при дози съответно до 250 mg/kg/ден и 450 mg/kg/ден, които водят до експозиции под очакваната клиничната експозиция (въз основа на сравняване на AUC). Въпреки това, проучванията за експозицията въз основа на сравнение на AUC върху фетоембрионалното развитие са под клиничната експозиция, и затова е трудно да се определи до каква степен тези резултати могат да бъдат съпоставими за хората. Следователно ефекта на вемурафениб върху фетуса не е изключен. Няма проучвания за пре- и постнаталното развитие.

Не са установени признаци на генотоксичност при проведени с вемурафениб тестове *in vitro* (бактериални мутации [тест на AMES], хромозомни аберации при човешки лимфоцити), както и при микронуклеарен тест *in vivo* на костен мозък при плъхове.

Не са провеждани проучвания за канцерогенност на вемурафениб.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Кроскармелоза натрий
Силициев диоксид, колоиден безводен
Магнезиев стеарат
Хидроксипропилцелулоза

Филмово покритие

Поливинилов алкохол
Титанов диоксид (E171)
Макрогол 3350
Талк
Червен железен оксид (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Алуминий/алуминиеви перфорирани еднодозови блистери.
Видове опаковки: 56 x 1 филмирани таблетки (7 блистери с 8 x 1 таблетка)

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/12/751/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 17 февруари 2012 г.
Дата на последно подновяване: 22 септември 2016 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

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

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Изискванията за подаване на периодични актуализирани доклади за безопасност за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

ПРУ трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Zelboraf 240 mg филмирани таблетки
вемурафениб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 240 mg вемурафениб (като копреципитат на вемурафениб и хипромелозен ацетат сукцинат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

56 x 1 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/12/751/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

zelboraf

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ ЕДНОДОЗОВ ПЕРФОРИРАН БЛИСТЕР
--

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Zelboraf 240 mg таблетки
вемурафениб

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА
--

Roche Registration GmbH

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ
--

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: Информация за потребителя

Zelboraf 240 mg филмирани таблетки вемурафениб (vemurafenib)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар.
- Това лекарство е предписано единствено и лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо, че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Zelboraf и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете преди да приемете Zelboraf
3. Как да приемате Zelboraf
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Zelboraf
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Zelboraf и за какво се използва

Zelboraf е противораково лекарство, което съдържа активното вещество вемурафениб. То се използва за лечение на възрастни пациенти с меланом, който се е разпространил в други части на организма или не може да се отстрани оперативно.

Той може да се прилага само при пациенти, чийто рак има промяна (мутация) в „BRAF” гена. Тази промяна може да е довела до развитието на меланом.

Zelboraf атакува белтъците, произвеждани от този променен ген, и забавя или спира развитието на рака.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Zelboraf

Не приемайте Zelboraf:

- ако сте **алергични** към вемурафениб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6 на тази листовка). Симптомите на алергични реакции може да включват подуване на лицето, устните или езика, затруднено дишане, обрив или прималяване

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да приемете Zelboraf.

Алергични реакции

- **Докато приемате Zelboraf може да възникнат алергични реакции, които може да са тежки.** Спрете приема на Zelboraf и потърсете незабавно медицинска помощ, ако имате някакви симптоми на алергична реакция, като подуване на лицето, устните или езика, затруднено дишане, обрив или прималяване.

Тежки кожни реакции

- **Докато приемате Zelboraf могат да възникнат тежки кожни реакции.** Спрете приема на Zelboraf и говорете с Вашия лекар незабавно, ако получите кожен обрив с някой от следните симптоми: мехури по кожата, мехури или ранички в устата, лющене на кожата, повишена температура, зачервяване или подуване на лицето, ръцете или ходилата.

Анамнеза за рак

- **Кажете на Вашия лекар, ако сте имали друг вид рак, различен от меланом,** тъй като Zelboraf може причини прогресия на някои видове рак.

Реакции от лъчетерапията

- **Кажете на Вашия лекар, ако сте имали или Ви предстои да провеждате лъчетерапия,** тъй като Zelboraf може да влоши нежеланите реакции от лъчетерапията.

Сърдечно нарушение

- **Кажете на Вашия лекар, ако имате сърдечно нарушение, напр. промяна на електрическата активност на сърцето, наречена „удължаване на QT интервала“.** Преди и по време на лечението Ви със Zelboraf Вашият лекар ще направи изследвания, за да провери дали сърцето Ви работи добре. Ако е необходимо, Вашият лекар може да реши да прекъсне временно лечението Ви или да го спре напълно.

Очни проблеми

- **Трябва редовно да преглеждате очите си, ако сте на лечение със Zelboraf.** Кажете незабавно на Вашия лекар, ако почувствате очна болка, подуване или зачервяване, замъглено зрение или други зрителни промени, по време на Вашето лечение.

Нарушения на мускулно-скелетната система/съединителната тъкан

- **Кажете на Вашия лекар, ако наблюдавате необичайно удебеляване на дланите на ръцете,** придружено от свиване на пръстите навътре, или някакво необичайно удебеляване на стъпалата на краката, което може да бъде болезнено.

Прегледи на кожата Ви преди, по време на лечението и след това

- **Ако забележите някакви промени по кожата си, докато приемате това лекарство, моля, говорете с Вашия лекар възможно най-скоро.**
- Редовно по време на лечението Ви и до 6 месеца след това Вашият лекар ще трябва да проверява кожата Ви за един вид рак, наречен „кожен сквамозноклетъчен карцином“.
- Обикновено това поражение се появява върху увредена от слънцето кожа, остава локално и може да се излекува чрез оперативно отстраняване.
- Ако Вашият лекар открие този вид кожен рак, ще го лекува или ще Ви изпрати при друг лекар за лечение.
- Освен това Вашият лекар трябва да огледа главата Ви, шията, устата, лимфните възли и редовно ще Ви се прави КТ изследване със скенер. Това е предпазна мярка в случай на развитие на сквамозноклетъчен карцином вътре в тялото. Препоръчват се също изследване на половите органи (при жените) и изследване на ануса преди и в края на лечението Ви.
- Докато приемате Zelboraf, при Вас може да се появят нови поражения от меланом. Те обикновено се отстраняват оперативно и след това пациентите продължават своето лечение. Проследяването на тези поражения се извършва както е посочено по-горе за кожен сквамозноклетъчен карцином.

Бъбречни или чернодробни проблеми

- **Кажете на Вашия лекар, ако имате бъбречни или чернодробни проблеми.** Това може да повлияе действието на Zelboraf. Вашият лекар ще направи също някои кръвни изследвания, за да провери чернодробната и бъбречната Ви функция, преди да започнете да приемате Zelboraf и по време на лечението.

Защита от слънцето

- Ако приемате Zelboraf, може да станете по-чувствителни към слънчевата светлина и да получите слънчево изгаряне, което може да бъде тежко. По време на лечението **избягвайте излагане на кожата на пряка слънчева светлина.**
- Ако все пак възнамерявате да излезете на слънце:
 - носете облекло, което защитава кожата Ви, включително главата и лицето, ръцете и краката;
 - използвайте балсам за устни и слънцезащитни средства с широк спектър на действие (минимум слънцезащитен фактор (SPF) 30, като ги прилагате през 2 до 3 часа).
- Това ще Ви помогне да се предпазите от слънчево изгаряне.

Деца и юноши

Zelboraf не се препоръчва при деца и юноши. Ефектите на Zelboraf при хора, по-млади от 18-годишна възраст, не са известни.

Други лекарства и Zelboraf

Преди да започнете лечението, информирайте Вашия лекар, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да използвате други лекарства (включително и такива, които сте си купили сами от аптека, супермаркет или дрогерия). Това е много важно, тъй като използването на повече от едно лекарство по едно и също време може да засили или да отслаби ефекта на лекарствата.

По-специално, кажете на Вашия лекар, ако приемате:

- Лекарства, които повлияват сърдечната дейност:
 - лекарства за проблеми със сърдечния ритъм (напр. хинидин, амиодарон)
 - лекарства за депресия (напр. амитриптилин, имипрамин)
 - лекарства за бактериални инфекции (напр. азитромицин, кларитромицин)
 - лекарства за гадене и повръщане (напр. ондансетрон, домперидон).
- Лекарства, които се елиминират основно чрез метаболизиращи ензими, наречени CYP1A2 (напр. кофеин, оланзапин, теофилин), CYP3A4 (напр. някои перорални контрацептиви) или наречени CYP 2C8.
- Лекарства, които въздействат на белтък, наречен P-гр или BCRP (напр. верапамил, циклоспорин, ритонавир, хинидин, итраконазол, гефитиниб).
- Лекарства, които биха могли да се повлияят от протеин, наречен P-гр (напр. алискирен, колхицин, дигоксин, еверолимус, фексофенадин) или протеин, наречен BCRP (напр. метотрексат, митоксантрон, розувастатин).
- Лекарства, стимулиращи метаболизиращите ензими CYP3A4 или метаболитния процес глюкурониране (напр. рифампицин, рифабутин, карбамазепин, фенитоин или жълт кантарион).
- Лекарства, които мощно потискат действието на метаболизиращите ензими CYP3A4 (напр. ритонавир, саквинавир, телитромицин, кетоназол, итраконазол, вориконазол, позаконазол, нефазодон, атазанавир).
- Лекарство, използвано за предотвратяване на образуването на кръвни съсиреци, наречено варфарин.
- Лекарство, наречено ипилимумаб, друго лекарство за лечение на меланом. Комбинацията на това лекарство със Zelboraf не се препоръчва поради повишена токсичност за черния дроб.

Ако приемате някое от тези лекарства (или ако не сте сигурни), моля говорете с Вашия лекар преди да приемете Zelboraf.

Бременност и кърмене

- **Използвайте подходящ метод срещу забременяване по време на лечението** и най-малко 6 месеца след края му. Zelboraf може да намали ефикасността на някои перорални контрацептиви. Моля, кажете на Вашия лекар, ако приемате перорален контрацептив.
- Zelboraf не се препоръчва за употреба по време на бременност, освен ако Вашият лекар не смята, че ползата за майката надхвърля риска за бебето. Няма информация относно безопасността на Zelboraf при бременни жени. Кажете на Вашия лекар, ако сте бременна или планирате да забременеете.
- Не е известно дали съставките на Zelboraf преминават в кърмата. Не се препоръчва кърмене по време на лечение със Zelboraf.

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство.

Шофиране и работа с машини

Zelboraf има нежелани реакции, които могат да повлияят способността Ви да шофирате или да работите с машини. Трябва да сте наясно, че може да се появят умора или проблеми с очите, които може да бъдат причина да не шофирате.

Важна информация за някои от съставките на Zelboraf

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате Zelboraf

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар.

Колко таблетки трябва да приемате

- Препоръчителната доза е 4 таблетки два пъти дневно (общо 8 таблетки).
- Вземете 4 таблетки сутринта. След това вземете 4 таблетки вечерта.
- Ако получите нежелани реакции, Вашият лекар може да реши да продължи лечението Ви, но с по-ниска доза. Винаги приемайте Zelboraf точно както Ви е казал Вашият лекар.
- В случай на повръщане, продължете да приемате Zelboraf както обикновено и не приемайте допълнителна доза.

Прием на Вашите таблетки

- Не приемайте Zelboraf на гладен стомах.
- Гълтайте таблетките цели, с чаша вода. Не дъвчете или разчупвайте таблетките.

Ако сте приели повече от необходимата доза Zelboraf

Ако сте приели повече от необходимата доза Zelboraf, говорете незабавно с Вашия лекар. Приемът на твърде висока доза Zelboraf може да увеличи вероятността за настъпване и тежестта на нежеланите реакции. Не са наблюдавани случаи на предозиране на Zelboraf.

Ако сте пропуснали да приемете Zelboraf

- Ако пропуснете доза и остават повече от 4 часа преди следващата Ви доза, просто приемете дозата веднага след като се сетите. Вземете следващата доза в обичайното време.
- Ако остават по-малко от 4 часа преди следващата Ви доза, пропуснете забравената доза. След това вземете следващата доза в обичайното време.
- Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако сте спрели приема на Zelboraf

Важно е да продължавате да приемате Zelboraf толкова дълго, колкото Вашият лекар Ви е предписал. Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, Zelboraf може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Сериозни алергични реакции

Ако получите някой от тези симптоми:

- подуване на лицето, устните или езика
- затруднено дишане
- обрив
- прималвяване.

Повикайте незабавно лекар. Не приемайте повече Zelboraf, докато не говорите с лекар.

Влошаване на нежеланите реакции, свързани с лъчетерапия, може да възникне при пациенти, които са лекувани с йонизиращо лъчение преди, по време на или след лечението със Zelboraf. То може да възникне в областта, която е третирана с йонизиращо лъчение, като кожата, хранопровода, пикочния мехур, черния дроб, ректума и белите дробове.

Кажете на Вашия лекар незабавно, ако получите някой от следните симптоми:

- Кожен обрив, мехури, лющене или промяна на цвета на кожата
- Задух, който може да бъде придружен от кашлица, повишена температура или втрисане (пневмонит)
- Затруднение или болка при преглъщане, болка в гърдите, стомашни киселини или киселинен рефлукс (езофагит).

Моля, говорете с Вашия лекар възможно най-скоро, ако забележите някакви промени по кожата си.

Нежеланите реакции са изброени по-долу по честота:

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души):

- Обрив, сърбеж, суха или лющеща се кожа
- Кожни проблеми, включително брадавици
- Вид кожен рак (кожен сквамозноклетъчен карцином)
- Синдром ръка-крак (зачервяване, обелване на кожата или образуване на мехури по дланите и стъпалата)
- Слънчево изгаряне, повишена чувствителност към слънчева светлина
- Загуба на апетит
- Главоболие
- Промени във вкуса
- Диария
- Запек
- Гадене, повръщане
- Косопад
- Ставна или мускулна болка, мускулно-скелетна болка
- Болка в крайниците
- Болка в гърба
- Чувство на умора
- Замайване
- Повишена температура
- Подуване, обикновено в краката (периферен оток)

- Кашлица.

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души):

- Видове кожен рак (базалноклетъчен карцином, нововъзникнал първичен меланом)
- Удебеляване на подлежащи тъкани на дланта, което може да причини свиване на пръстите навътре, при обостряне може да е инвалидизиращо
- Възпаление на окото (увеит)
- Парализа на Бел (парализа на лицевия нерв, която често е обратима)
- Усещане за изтръпване или парене в ръцете и краката
- Възпаление на ставите
- Възпаление на космените фоликули
- Загуба на тегло
- Възпаление на кръвоносните съдове
- Проблем с нервите, който може да причини болка, загуба на сетивност и/или мускулна слабост (периферна невропатия)
- Промяна в чернодробните показатели (повишаване на ALT, алкална фосфатаза и билирубин)
- Промяна в електрическата активност на сърцето (удължен QT интервал)
- Възпаление на подкожната мастна тъкан
- Отклонения в резултатите от кръвните изследвания на бъбреците (повишен креатинин)
- Промяна в чернодробни показатели (покачване на GGT)
- Намаляване на броя на белите кръвни клетки (неутропения)
- Нисък брой на тромбоцитите в кръвта (тромбоцитопения)
- Рани или язви в устата, възпаление на лигавиците (стоматит)

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души):

- Алергични реакции, които може да включват подуване на лицето и затруднено дишане
- Блокиране на кръвотока към част на окото (запушване на ретинална вена)
- Възпаление на панкреаса
- Промяна в чернодробните лабораторни показатели или чернодробно увреждане, включително тежко чернодробно увреждане, при което черният дроб е увреден до такава степен, че не може напълно да изпълнява своята функция
- Вид рак (некожен сквамозноклетъчен карцином)
- Удебеляване на дълбоки подлежащи тъкани на ходилото, което при обостряне може да е инвалидизиращо

Редки (може да засегнат до 1 на 1 000 души):

- Прогресия на вид съществуващи ракови заболявания с RAS мутации (хронична миеломоноцитна левкемия, аденокарцином на панкреаса)
- Вид тежка кожна реакция, която се характеризира с обрив, придружен от повишена температура и възпаление на вътрешни органи, като черен дроб и бъбрек
- Възпалително заболяване засягащо основно кожата, белите дробове и очите (саркоидоза)
- Видове бъбречно увреждане, характеризиращи се с възпаление (остър интерстициален нефрит) или увреждане на тубулите на бъбреците (остра тубулна некроза).

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Zelboraf

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте Zelboraf след срока на годност, отбелязан на картонената опаковка и на блистера след „Годен до:” и „EXP“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Zelboraf

- Активното вещество е вемурафениб. Всяка филмирана таблетка съдържа 240 милиграма (mg) вемурафениб (като копреципитат на вемурафениб и хипромелозен ацетат сукцинат).
- Другите съставки са:
 - Ядро на таблетката: силициев диоксид, колоиден безводен, кроскармелоза натрий, хидроксипропилцелулоза, магнезиев стеарат
 - Филмово покритие: червен железен оксид (E172), макрогол 3350, поливинилов алкохол, талк и титанов диоксид (E172).

Как изглежда Zelboraf и какво съдържа опаковката

Zelboraf 240 mg са розово-бели до оранжево-бели, овални филмирани таблетки, с гравирани надпис “VEM” от едната страна.

Налични са в алуминиеви, перфорирани, еднодозови блистери, в опаковки 56 x 1 таблетки.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

**België/Belgique/Belgien,
Luxembourg/Luxemburg**
N.V. Roche S.A.
België/Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

Lietuva
UAB “Roche Lietuva”
Tel: +370 5 2546799

Česká republika

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

Danmark

Roche Pharmaceuticals 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, Κύπρος

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

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

Ireland, Malta

Roche Products (Ireland) Ltd.
Ireland/L-Irlanda
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.
Tel: +39 - 039 2471

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 1 279 4500

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Дата на последно преразглеждане на листовката <{MM /ГГГГ}>.

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>.

МР препоръчва промяна на условията на разрешението(ята) за употреба.