

BILAG I
PRODUKTRESUME

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Zelboraf 240 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver tablet indeholder 240 mg vemurafenib (som co-præcipitat af vemurafenib og hypromelloseacetatsuccinat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet (tablet).

Lyserøde-hvide til orange-hvide, ovale, bikonvekse filmovertrukne tabletter på ca. 19 mm, mærket med "VEM" på den ene side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Vemurafenib er indiceret i monoterapi til behandling af voksne patienter med BRAF-V600-mutationspositivt ikke-operabelt eller metastatisk melanom (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administration

Behandling med vemurafenib bør initieres og overvåges af en kvalificeret læge med erfaring i anvendelse af kræftlægemidler.

Før anvendelse af vemurafenib skal patienterne have en BRAF-V600-mutationspositiv tumorstatus bekræftet ved en valideret test (se pkt. 4.4 og 5.1).

Dosering

Den anbefalede dosis af vemurafenib er 960 mg (4 tabletter á 240 mg) to gange dagligt (svarende til en total daglig dosis på 1.920 mg). Vemurafenib kan indtages med eller uden mad, men konsekvent indtagelse af begge daglige doser på tom mave bør undgås (se pkt. 5.2).

Behandlingsvarighed

Behandling med vemurafenib bør fortsætte indtil sygdomsprogression eller udvikling af uacceptabel toksicitet (se tabel 1 og 2 nedenfor).

Glemte doser

Hvis en dosis bliver glemt, kan den tages i op til 4 timer før den næste dosis for at opretholde et doseringsregime på to gange dagligt. Begge doser bør ikke indtages samtidig.

Opkastning

I tilfælde af opkastning efter administration af vemurafenib bør patienten ikke tage en yderligere dosis af lægemidlet, men bør fortsætte behandlingen som normalt.

Dosisjusteringer

Håndtering af bivirkninger eller QTc-forlængelse kan kræve en dosisreduktion, midlertidig afbrydelse og/eller seponering af behandlingen (se tabel 1 og 2). Dosisjusteringer, som resulterer i en dosis på under 480 mg to gange dagligt, anbefales ikke.

I tilfælde af at patienten udvikler kutant planocellulært karcinom (cuSCC), anbefales det at fortsætte behandlingen uden at ændre dosis af vemurafenib (se pkt. 4.4 og 4.8).

Tabel 1: Dosisjusteringsskema baseret på graden af enhver bivirkning

Grad (CTC-AE) ^(a)	Anbefalet dosisjustering
Grad 1 eller grad 2 (acceptabel)	Fasthold vemurafenib-dosis på 960 mg to gange dagligt.
Grad 2 (uacceptabel) eller grad 3	
1. forekomst af enhver grad 2 eller 3 bivirkning	Afbryd behandling indtil grad 0-1. Genoptag dosering på 720 mg to gange dagligt (eller 480 mg to gange dagligt, hvis dosis i forvejen er blevet reduceret).
2. forekomst af enhver grad 2 eller 3 bivirkning eller vedvarende bivirkning efter afbrydelse af behandling	Afbryd behandling indtil grad 0-1. Genoptag dosering på 480 mg to gange dagligt (eller seponer permanent, hvis dosis i forvejen er blevet reduceret til 480 mg to gange dagligt).
3. forekomst af enhver grad 2 eller 3 bivirkning eller vedvarende bivirkning efter 2. dosisreduktion	Seponer permanent.
Grad 4	
1. forekomst af enhver grad 4 bivirkning	Seponer permanent eller afbryd behandling med vemurafenib indtil grad 0-1. Genoptag dosering på 480 mg to gange dagligt (eller seponer permanent, hvis dosis i forvejen er blevet reduceret til 480 mg to gange dagligt).
2. forekomst af enhver grad 4 bivirkning eller enhver vedvarende grad 4 bivirkning efter 1. dosisreduktion	Seponer permanent.

^(a)Intensiteten af de kliniske bivirkninger graderet efter Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 (CTC-AE).

Der blev observeret eksponeringsafhængig QT-forlængelse i et ukontrolleret, open-label, fase II-studie hos tidligere behandlede patienter med metastatisk melanom. Håndtering af QTc-forlængelse kan kræve specifikke monitoreringstiltag (se pkt. 4.4).

Tabel 2: Dosisjusteringsskema baseret på forlængelse af QT-intervallet

QTc-værdi	Anbefalet dosisjustering
QTc > 500 ms ved <i>baseline</i>	Behandling anbefales ikke.
QTc-stigning er både > 500 ms og ændring fra værdier før behandlingsstart > 60 ms	Seponer permanent.
1. forekomst af QTc > 500 ms under behandling og ændring fra værdier før behandlingsstart forbliver < 60 ms	Afbryd behandling midlertidigt indtil QTc falder til under 500 ms. Se monitoreringstiltag i pkt. 4.4. Genoptag dosering på 720 mg to gange dagligt (eller 480 mg to gange dagligt, hvis dosis i forvejen er blevet reduceret).
2. forekomst af QTc > 500 ms under behandling og ændring fra værdier før behandlingsstart forbliver < 60 ms	Afbryd behandling midlertidigt indtil QTc falder til under 500 ms. Se monitoreringstiltag i pkt. 4.4. Genoptag dosering på 480 mg to gange dagligt (eller seponer permanent, hvis dosis i forvejen er blevet reduceret til 480 mg to gange dagligt).
3. forekomst af QTc > 500 ms under behandling og ændringen fra værdier før behandlingsstart forbliver < 60 ms	Seponer permanent.

Særlige populationer

Ældre

Ingen speciel dosisjustering er påkrævet hos patienter over 65 år.

Nedsat nyrefunktion

Begrænsede data er tilgængelige for patienter med nedsat nyrefunktion. Der kan ikke udelukkes en risiko for øget eksponering hos patienter med svær nedsat nyrefunktion. Patienter med svær nedsat nyrefunktion bør monitoreres tæt (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsat leverfunktion

Begrænsede data er tilgængelige for patienter med nedsat leverfunktion. Da vemurafenib elimineres via leveren kan patienter med moderat til svær nedsat leverfunktion have en øget eksponering og de bør monitoreres tæt (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pædiatrisk population

Vemurafenibs sikkerhed og virkning hos børn under 18 år er ikke klarlagt. De foreliggende data er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

Patienter af ikke-kaukasisk herkomst

Sikkerhed og virkning af vemurafenib er ikke blevet klarlagt hos patienter af ikke-kaukasisk herkomst. Der foreligger ingen data.

Administration

Vemurafenib er til oral anvendelse. Tabletterne skal sluges hele med vand. Tabletterne bør ikke tygges eller knuses.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Før anvendelse af vemurafenib skal patienterne have en BRAF-V600-mutationspositiv tumorstatus bekræftet ved en valideret test. Vemurafenibs virkning og sikkerhed er ikke blevet klarlagt overbevisende hos patienter med tumorer, som udtrykker sjældne BRAF-V600-mutationer andre end V600E og V600K (se pkt. 5.1). Vemurafenib bør ikke anvendes hos patienter med vildtype BRAF malignt melanom.

Overfølsomhedsreaktion

Der er blevet rapporteret alvorlige overfølsomhedsreaktioner, inklusive anafylaksi, i forbindelse med behandling med vemurafenib (se pkt. 4.3 og 4.8). Alvorlige overfølsomhedsreaktioner kan inkludere Stevens-Johnsons syndrom, generaliseret udslæt, erytem eller hypotension. Behandling med vemurafenib bør seponeres permanent hos patienter, som oplever alvorlige overfølsomhedsreaktioner.

Hudreaktioner

Der er blevet rapporteret svære hudreaktioner, herunder sjældne tilfælde af Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse, i de pivotale kliniske studier hos patienter, som får vemurafenib. Efter markedsføring er en medikamentel reaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) rapporteret i forbindelse med vemurafenib (se pkt. 4.8). Behandling med vemurafenib bør seponeres permanent hos patienter, som oplever en svær hudreaktion.

Forværring af stråletoksicitet

Der er rapporteret tilfælde af *radiation recall* syndrom og øget følsomhed for stråling hos patienter, som har fået strålebehandling enten før, under eller efter vemurafenib-behandling. De fleste tilfælde var kutane. Nogle tilfælde, hvor indre organer var involveret, havde dødelig udgang (se pkt. 4.5 og 4.8). Vemurafenib skal anvendes med forsigtighed, når det anvendes samtidig med eller sekventielt med strålebehandling.

QT-forlængelse

Der blev observeret eksponeringsafhængig QT-forlængelse i et ukontrolleret, open-label, fase II-studie hos tidligere behandlede patienter med metastatisk melanom (se pkt. 4.8). QT-forlængelse kan medføre øget risiko for ventrikulære arytmier inklusive torsades de pointes-takykardi. Behandling med vemurafenib anbefales ikke hos patienter med ukorrigerbare elektrolytanormaliteter (inklusive magnesium), langt QT-syndrom, eller som tager lægemidler, der er kendt for at forlænge QT-intervallet.

Elektrokardiogram (ekg) og elektrolytter (inklusive magnesium) skal monitoreres hos alle patienter før igangsættelse af behandling med vemurafenib, efter én måneds behandling og efter dosisjustering. Yderligere monitorering anbefales især hos patienter med moderat til svær nedsat leverfunktion månedligt under de første 3 måneder af behandlingen, derefter efterfulgt af hver 3. måned eller oftere, som klinisk indiceret. Igangsættelse af behandling med vemurafenib anbefales ikke hos patienter med QTc > 500 millisekunder (ms). Hvis QTc overstiger 500 ms under behandling, bør behandling med vemurafenib afbrydes midlertidigt, elektrolytanormaliteter (inklusive magnesium) bør korrigeres og kardielle risikofaktorer for QT-forlængelse (f.eks. kongestiv hjerteinsufficiens, bradyarytmier) bør kontrolleres. Genoptagelse af behandling bør forekomme, så snart QTc er faldet til under 500 ms og ved en lavere dosis, som beskrevet i tabel 2. Permanent seponering af behandling med vemurafenib anbefales, hvis QTc-stigningen når værdier på både > 500 ms og > 60 ms ændring fra værdier før behandlingsstart.

Øjenreaktioner

Der er blevet rapporteret alvorlige øjenreaktioner, herunder uveitis, iritis og retinal veneokklusion. Patienter skal monitoreres rutinemæssigt for øjenreaktioner.

Kutant planocellulært karcinom (cuSCC)

Der er blevet rapporteret tilfælde af cuSCC (som inkluderer tilfælde klassificeret som keratoakantom eller blandet keratoakantom-undertype) hos patienter behandlet med vemurafenib (se pkt. 4.8).

Det anbefales, at alle patienter får en dermatologisk vurdering før igangsættelse af behandling og at patienterne monitoreres rutinemæssigt under behandlingen. Alle mistænkelige hudlæsioner bør ekscideres, sendes til dermatopatologisk vurdering og behandles efter lokale behandlingsvejledninger. Den ordinerende læge bør undersøge patienten for cuSCC månedligt under og i op til 6 måneder efter behandlingen. Det anbefales at fortsætte behandling uden dosisjustering hos patienter, som udvikler cuSCC. Monitorering bør fortsætte i 6 måneder efter seponering af vemurafenib eller indtil igangsættelse af anden antineoplastisk behandling. Patienter bør instrueres i, at informere lægen ved enhver forekomst af hudændringer.

Non-kutant planocellulært karcinom (non-cuSCC)

Der er rapporteret tilfælde af non-cuSCC i kliniske studier, hvor patienter fik vemurafenib. . Patienterne bør have foretaget en hoved- og halsundersøgelse, der som minimum består af en visuel inspektion af den orale slimhinde og palpering af lymfeknuder før igangsættelse af behandling og hver 3. måned under behandlingen.

Yderligere bør patienterne få foretaget en computer tomografi (CT)-scanning af brystkassen før igangsættelse af behandling og hver 6. måned under behandlingen.

Analundersøgelser og bækkenundersøgelser (for kvinder) anbefales før og ved afslutning af behandling eller når det anses for klinisk indiceret.

Efter seponering af vemurafenib bør monitorering af non-cuSCC fortsættes i op til 6 måneder eller indtil igangsættelse af anden antineoplastisk behandling. Anormale fund bør håndteres som klinisk indiceret.

Nyt primært melanom

Der er blevet rapporteret nye primære melanomer i kliniske studier. Tilfælde blev håndteret med ekscision og patienter fortsatte behandlingen uden dosisjustering. Monitorering af hudlæsioner bør foretages, som beskrevet ovenfor for kutant planocellulært karcinom.

Andre maligniteter

Baseret på virkningsmekanismen kan vemurafenib forårsage progression af kræft associeret med RAS-mutationer (se pkt. 4.8). Overvej nøje fordele og risici for administration af vemurafenib til patienter med kræftsygdomme associeret med RAS-mutationer i anamnesen.

Pancreatitis

Pancreatitis er rapporteret hos patienter behandlet med vemurafenib. Uforklarlige abdominal-smerter bør straks undersøges (herunder måling af amylase og lipase i serum). Efter et tilfælde af pancreatitis bør patienten monitoreres tæt, når behandling med vemurafenib genoptages.

Leverpåvirkning

Der er rapporteret tilfælde af leverskade, inklusive tilfælde af svære leverskader, ved behandling med vemurafenib (se pkt. 4.8). Leverenzymer (aminotransferaser og alkalisk fosfatase) og bilirubin bør måles før behandlingsstart og monitoreres månedligt under behandlingen eller som klinisk indiceret. Abnorme analyseresultater bør håndteres med dosisreduktion, afbrydelse af behandling eller med seponering af behandling (se pkt. 4.2 og 4.8).

Nyretoksicitet

Der har været rapporteret nyretoksicitet med vemurafenib, spændende fra stigning i serumkreatinin til akut interstitiel nefritis og akut tubulær nekrose. Serumkreatinin måles før behandlingsstart og monitoreres under behandlingen som klinisk indiceret (se pkt. 4.2 og 4.8).

Nedsat leverfunktion

Det er ikke nødvendigt at justere startdosis for patienter med nedsat leverfunktion. Patienter med let nedsat leverfunktion på grund af levermetastaser uden hyperbilirubinæmi kan monitoreres i henhold til generelle anbefalinger. Der er kun meget begrænsede data tilgængelige for patienter med moderat til svær nedsat leverfunktion. Patienter med moderat til svær nedsat leverfunktion kan have øget eksponering (se pkt. 5.2). Tæt monitorering er derfor påkrævet, især efter de første uger af behandling, da akkumulation kan forekomme over en længere periode (adskillige uger). Endvidere anbefales ekg-monitorering hver måned under de første tre måneders behandling.

Nedsat nyrefunktion

Det er ikke nødvendigt at justere startdosis for patienter med let eller moderat nedsat nyrefunktion. Der er kun begrænsede data tilgængelige hos patienter med svær nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2). Vemurafenib bør anvendes med forsigtighed hos patienter med svært nedsat nyrefunktion, og patienterne bør monitoreres tæt.

Lysfølsomhed

Der er blevet rapporteret let til svær lysfølsomhed hos patienter, som fik vemurafenib i kliniske studier (se pkt. 4.8). Alle patienter bør rådes til at undgå soleksponering, mens de tager vemurafenib. Under behandlingen bør patienterne rådes til at ikklæde sig beskyttende tøj og bruge en bredspektret ultraviolet A (UVA)/ultraviolet B (UVB) solcreme og læbepomade (solbeskyttelsesfaktor ≥ 30), når de er udendørs, for at beskytte mod solskoldning.

Dosisjusteringer anbefales ved lysfølsomhed af grad 2 (uacceptabel) eller højere (se pkt. 4.2).

Dupuytren's kontraktur og plantar fasciitis fibromatosis

Dupuytren's kontraktur og plantar fasciitis fibromatosis er rapporteret med vemurafenib. Størstedelen af tilfældene var milde til moderate, men svære, invaliderende tilfælde af Dupuytren's kontraktur har også været rapporteret (se pkt. 4.8).

Bivirkningerne skal håndteres med dosisreduktion ved midlertidig afbrydelse af behandlingen eller med permanent seponering af behandlingen (se pkt. 4.2).

Vemurafenib's virkning på andre lægemidler

Vemurafenib kan øge plasmaeksponeringen af lægemidler, som hovedsageligt metaboliseres af CYP1A2 og nedsætte plasmaeksponeringen af lægemidler, som hovedsageligt metaboliseres af CYP3A4. Samtidig anvendelse af vemurafenib med midler, som er metaboliseret af CYP1A2 og CYP3A4 med smalt terapeutisk vindue, kan ikke anbefales. Dosisjusteringer for lægemidler, der hovedsageligt metaboliseres via CYP1A2 eller CYP3A4 bør overvejes, baseret på deres terapeutiske vinduer, før samtidig behandling med vemurafenib (se pkt. 4.5 og 4.6).

Forsigtighed skal udvises og yderligere INR (international normaliseret ratio)-monitorering overvejes, når vemurafenib anvendes samtidig med warfarin.

Vemurafenib kan øge plasma-eksponeringen af lægemidler, som er P-gp-substrater. Der skal udvises forsigtighed når vemurafenib anvendes samtidig med P-gp substrater. Dosisnedsættelse og/eller supplerende monitorering af lægemiddelkoncentrationen skal overvejes for lægemidler, som er P-gp substrater, og som har et smalt terapeutisk vindue (såsom digoxin, dabigatran etexilat, aliskiren), hvis disse lægemidler gives samtidig med vemurafenib (se pkt. 4.5).

Virkning af andre lægemidler på vemurafenib

Samtidig administration af kraftige CYP3A4 induktorer, P-gp og glukoronidering (f.eks. rifampicin, rifabutin, carbamazepin, phenytoin eller perikon [hypericin]) kan forårsage nedsat eksponering af vemurafenib og bør undgås, når det er muligt (se pkt. 4.5). Alternativt, bør behandling med mindre inducerende potentiale overvejes for at opretholde virkningen af vemurafenib.

Samtidig administration af ipilimumab

Asymptomatiske grad 3-stigninger i aminotransferaser (ALAT/ASAT $> 5x$ ULN) og bilirubin (total-bilirubin $> 3x$ ULN) er rapporteret i et fase I-studie, hvor ipilimumab (3 mg/kg) og vemurafenib (960 mg to gange dagligt eller 720 mg to gange dagligt) blev administreret samtidigt. Baseret på disse foreløbige data anbefales det ikke at administrere ipilimumab og vemurafenib samtidigt.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Vemurafenib's virkning på enzymer, som metaboliserer lægemidler

Resultater fra et *in vivo* lægemiddelinteraktionsstudie hos patienter med metastatisk melanom viste at vemurafenib er en moderat CYP1A2-hæmmer og en CYP3A4 induktor.

Samtidig anvendelse af vemurafenib med midler, som metaboliseres af CYP1A2, med smalt terapeutisk vindue (f.eks. agomelatin, alosetron, duloxetin, melatonin, ramelteon, tacrin, tizanidin, theophyllin) kan ikke anbefales. Hvis samtidig anvendelse ikke kan undgås skal der udvises forsigtighed eftersom vemurafenib kan øge plasma eksponeringen af CYP1A2 substrat lægemidler. Dosisreduktion af det samtidig anvendte CYP1A2 substrat lægemiddel kan overvejes, hvis det er klinisk relevant.

Samtidig anvendelse af vemurafenib øgede plasma eksponeringen (AUC) for koffein (CYP1A2 substrat) 2,6-gange. I et andet klinisk studie øgede vemurafenib C_{max} og AUC_{inf} af en enkelt 2 mg dosis af tizanidin (CYP1A2 substrat) henholdsvis ca. 2,2 gange og ca. 4,7 gange.

Samtidig anvendelse af vemurafenib med midler, som metaboliseres af CYP3A4, med smalt terapeutisk vindue kan ikke anbefales. Hvis samtidig anvendelse ikke kan undgås skal det tages i betragtning, at vemurafenib kan nedsætte plasma koncentrationen af CYP3A4 substrater og derved kan deres virkning nedsættes. Virkningen af p-piller, som metaboliseres af CYP3A4, og som anvendes samtidig med vemurafenib, kan nedsættes på grund af dette. Dosis modifikationer for CYP3A4 substrater med smalt terapeutisk vindue kan overvejes, hvis det er klinisk relevant (se pkt. 4.4 og 4.6). I et klinisk forsøg nedsatte samtidig anvendelse af vemurafenib AUC for midazolam (CYP3A4 substrat) med gennemsnitlig 39% (maksimal nedsættelse var på 80%).

Der blev observeret en mild induktion af CYP2B6 *in vitro* ved en vemurafenib-koncentration på 10 μ M. Det vides ikke på nuværende tidspunkt om plasmakoncentrationer af vemurafenib på 100 μ M, observeret hos patienter ved *steady-state* (ca. 50 μ g/ml), kan formindske plasmakoncentrationerne af samtidig administrerede CYP2B6-substrater, såsom bupropion.

Samtidig administration af vemurafenib resulterede i en 18 % stigning i AUC for S-warfarin (CYP2C9 substrat). Forsigtighed bør udvises og yderligere INR (international normaliseret ratio) monitorering bør overvejes, når vemurafenib anvendes samtidig med warfarin (se pkt. 4.4).

Vemurafenib hæmmede CYP2C8 *in vitro* moderat. Relevansen af dette fund *in vivo* er ukendt, men risiko for en klinisk relevant virkning på samtidigt administrerede CYP2C8-substrater kan ikke udelukkes. Forsigtighed bør udvises ved samtidig anvendelse med CYP2C8 substrater med smalt terapeutisk vindue, eftersom vemurafenib kan øge koncentrationerne af disse stoffer.

På grund af vemurafenibs lange halveringstid kan den fulde hæmmende effekt af vemurafenib på et samtidig administreret lægemiddel ikke observeres før dag 8 af behandlingen med vemurafenib. Efter ophør af behandlingen med vemurafenib, kan en udvaskningsperiode på 8 dage være nødvendig, for at forhindre en interaktion med en efterfølgende behandling.

Strålebehandling

Der er rapporteret forværring af toksiciteten af strålebehandling hos patienter, som fik vemurafenib (se pkt. 4.4 og 4.8). I størstedelen af tilfældene havde patienterne fået strålebehandlingsregimer, som var større eller lig med 2 Gy/dag (hypofraktionerede regimer).

Vemurafenibs påvirkning af lægemiddeltransportsystemer

In vitro-studier har vist, at vemurafenib hæmmer efflux-transportørene P-glykoprotein (P-gp) og brystkræft resistent protein (BCRP).

Et klinisk lægemiddelinteraktionsstudie viste, at gentagne orale doser af vemurafenib (960 mg to gange dagligt) øgede eksponeringen af en enkelt oral dosis af P-gp-substratet digoxin henholdsvis ca. 1,8 gange for AUC_{last} og 1,5 gange for C_{max} .

Der bør udvises forsigtighed, hvis vemurafenib anvendes samtidig med P-gp-substrater (f.eks. aliskiren, ambrisentan, colchicin, dabigatran etexilat, digoxin, everolimus, fexofenadin, lapatinib, maraviroc, nilotinib, posaconazol, ranolazin, sirolimus, sitagliptin, talinolol, topotecan). Dosisnedsættelse af det samtidigt indgivne lægemiddel kan overvejes, hvis det er klinisk relevant.

Supplerende monitorering af lægemiddelkoncentrationen skal overvejes for lægemidler, som er P-gp-substrater, og som har et smalt terapeutisk vindue (såsom digoxin, dabigatran etexilat, aliskiren) (se pkt. 4.4).

Vemurafenibs virkning på lægemidler, som er substrater for BCRP, er ukendt.

Det kan ikke udelukkes, at vemurafenib kan øge eksponeringen af lægemidler, der transporteres af BCRP (f.eks. methotrexat, mitoxantron, rosuvastatin).

Mange kræftlægemidler er substrater for BCRP, og der er derfor en teoretisk risiko for interaktion med vemurafenib.

Den mulige virkning af vemurafenib på andre transportere er ikke kendt på nuværende tidspunkt.

Virkning af samtidig brug af lægemidler på vemurafenib

In vitro-studier indikerer, at CYP3A4-metabolisering og glukuronidering er ansvarlige for metabolisering af vemurafenib. Galdeudskillelse synes at være en anden vigtig eliminationsvej. Samtidig administration af kraftige CYP3A4 hæmmere eller induktorer eller hæmmere/induktorer af transport protein aktiviteten kan ændre vemurafenibs koncentrationer.

Der foreligger ingen kliniske data, som viser indvirkningen af kraftige hæmmere af CYP3A4 og/eller transportproteinaktivitet på vemurafenib-eksponeringen. Vemurafenib bør anvendes med forsigtighed i kombination med kraftige hæmmere af CYP3A4, glukuronidering og/eller transportproteiner (f.eks. ritonavir, saquinavir, telithromycin, ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, nefazodon, atazanavir). I et klinisk studie faldt plasma-eksponeringen af vemurafenib signifikant med omkring 40 % ved administration af en enkelt dosis på 960 mg vemurafenib sammen med rifampicin.

Samtidig administration af kraftige induktorer af P-gp, glukuronidering og/eller CYP3A4 (f.eks. rifampicin, rifabutin, carbamazepin, phenytoin eller perikon [*Hypericum perforatum*]) kan medføre en suboptimal eksponering af vemurafenib og bør undgås.

In vitro-studier har vist, at vemurafenib er et substrat for efflux-transporterne P-gp og BCRP. Indvirkningen af P-gp- og BCRP-induktorer og -hæmmere på vemurafenib-eksponeringen er ikke kendt. Det kan ikke udelukkes, at vemurafenibs farmakokinetik kan blive påvirket af lægemidler, der påvirker P-gp (f.eks. verapamil, ciclosporin, ritonavir, kinidin, itraconazol) eller BCRP (f.eks. ciclosporin, gefitinib).

Det vides ikke på nuværende tidspunkt om vemurafenib også er substrat for andre transportproteiner.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder/Kontraktion til kvinder

Kvinder i den fertile alder skal bruge effektiv prævention under behandling og i mindst 6 måneder efter behandlingen.

Vemurafenib kan nedsætte virkningen af hormonelle præventionsmidler (se pkt. 4.5).

Graviditet

Der foreligger ingen data vedrørende anvendelse af vemurafenib hos gravide kvinder.

Vemurafenib udviste ingen tegn på teratogenicitet hos rotte- eller kaninembryo/fostre (se pkt. 5.3).

Dyrestudier viste, at vemurafenib passerer placenta. Baseret på virkningsmekanismen kan vemurafenib forårsage fosterskader, når det gives til en gravid kvinde. Vemurafenib bør ikke administreres til gravide kvinder, medmindre den mulige fordel for moderen opvejer den mulige risiko for fosteret.

Amning

Det vides ikke om vemurafenib udskilles human mælk. En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes. Der skal tages en beslutning om, hvorvidt amning eller behandling med vemurafenib skal opføre, idet der tages hensyn til fordelene af amning for barnet og fordelene af behandling for kvinden.

Fertilitet

Der er ikke blevet udført specifikke studier med vemurafenib i dyr for at vurdere virkningen på fertilitet. I studier af toksicitet hos rotter og hunde efter gentagne doser blev der dog ikke bemærket histopatologiske fund i forplantningsorganer hos hanner og hunner (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Vemurafenib påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Patienter bør gøres opmærksomme på de potentielle trætheds- eller øjenproblemer, som kan være en årsag til ikke at føre motorkøretøj.

4.8 Bivirkninger

Oversigt over sikkerhedsprofilen

De mest almindelige bivirkninger af alle grader (> 30 %) rapporteret ved behandling med vemurafenib inkluderer artralgi, træthed, udslæt, lysfølsomhedsreaktion, alopeci, kvalme, diarré, hovedpine, kløe, opkastning, hudpapillom og hyperkeratose. De mest almindelige bivirkninger ($\geq 5\%$) af grad 3 var cuSCC, keratoakantom, udslæt, artralgi og øget gamma-glutamyltransferase (GGT). CuSCC blev sædvanligvis behandlet ved lokal eksicision.

Tabuleret sammenfatning af bivirkninger

Bivirkninger, som blev rapporteret hos patienter med melanom, er anført nedenfor efter MedDRA systemorganklasse, hyppighed og grad af alvorlighed. Følgende opdeling er blevet brugt til klassificering af hyppighed:

Meget almindelig $\geq 1/10$

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

Ikke almindelig $\geq 1/1.000$ til $< 1/100$

Sjælden $\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$

Meget sjælden $< 1/10.000$

I dette afsnit er bivirkningerne baseret på resultater fra 468 patienter fra et fase III, randomiseret, open-label studie hos voksne patienter med BRAF-V600-mutationspositivt ikke-operabelt eller stadium IV melanom, samt fra et fase II, enkelt-arm studie hos patienter med BRAF-V600-mutationspositivt stadium IV melanom. Patienterne havde mindst en mislykket forudgående tidligere systemisk behandling (se pkt. 5.1). Derudover er der rapporteret bivirkninger, som stammer fra sikkerhedsrapporter på tværs af alle kliniske studier samt fra indberetninger efter markedsføring. Alle inkluderede termer er baseret på højeste procent observeret blandt kliniske fase II- og fase III-studier. Inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkninger præsenteret i rækkefølge efter faldende alvorlighed og blev rapporteret ved anvendelse af NCI-CTCAE v. 4.0 (fælles toksicitetskriterium) for vurdering af toksicitet.

Tabel 3: Bivirkninger, som forekom hos patienter behandlet med vemurafenib i fase II- og fase III-studiet og bivirkninger, som stammer fra sikkerhedsrapporter på tværs af alle studier⁽¹⁾ samt fra indberetninger efter markedsføring⁽²⁾.

Systemorganklasse	<i>Meget almindelig</i>	<i>Almindelig</i>	<i>Ikke almindelig</i>	<i>Sjælden</i>
Infektioner og parasitære sygdomme		Follikulitis		
Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)	SCC af huden ^(d) , keratoakantom, seboroisk keratose, hudpapillom	Basalcellekræft, nyt primært melanom ⁽³⁾	Non-cuSCC ⁽¹⁾⁽³⁾	Kronisk myelomonocytær leukæmi ⁽²⁾⁽⁴⁾ , pankreatisk adenokarcinom ⁵
Blod og lymfesystem		Neutropeni		
Immunsystemet				Sarcoidose ^{(1)(2)(j)}
Metabolisme og ernæring	Nedsat appetit			
Nervesystemet	Hovedpine, dysgeusi, svimmelhed	Lammelse af 7. nerve (nervus facialis), perifer neuropati		
Øjne		Uveitis	Retinal veneokklusion, iridocyclitis	
Vaskulære sygdomme		Vaskulitis		
Luftveje, thorax og mediastinum	Hoste			
Mave-tarm-kanalen	Diarré, opkastning, kvalme, konstipation		Pancreatitis ⁽²⁾	
Lever og galdeveje			Lever-skade ^{(1)(2)(g)}	
Hud og subkutane væv	Lysfølsomhedsreaktion, aktinisk keratose, udslæt, makulo-papuløst udslæt, kløe, hyperkeratose, erytem, palmoplantar erythrodysestesi-syndrom, alopeci, tør hud, solskoldning	Papuløst udslæt, panniculit (inklusive erythema nodosum), keratosis pilaris	Toksisk epidermal nekrolyse ^(e) , Stevens-Johnsons syndrom ^(f)	Medikamentel reaktion med eosinofili og systemiske symptomer ⁽¹⁾⁽²⁾

Systemorganklasse	<u>Meget almindelig</u>	<u>Almindelig</u>	<u>Ikke almindelig</u>	<u>Sjælden</u>
Knogler, led, muskler og bindevæv	Artralgi, myalgi, smerter i ekstremiteter, muskuloskeletal smerte, ryg-smerter	Arthritis	Plantar fasciitis fibromatosis ⁽¹⁾⁽²⁾ , Dupuytren's kontraktur ⁽¹⁾⁽²⁾	
Nyrer og urinveje				Akut interstitiel nefritis ^{(1)(2)(h)} , akut tubulær nekrose ^{(1)(2)(h)}
Almene symptomer og reaktioner på administrations-stedet	Træthed, pyreksi, perifert ødem, asteni			
Undersøgelser		Stigning i ALAT ^(c) , stigning i ASAT ^(c) , stigning i alkalisk fosfatase ^(c) , stigning i bilirubin ^(c) , stigning i GGT ^(c) , vægttab, elektrokardiogram QT forlænget, stigning i blodkreatinin ^{(1)(2)(h)}		
Traumer, forgiftninger og behandlings-komplikationer		Forværring af stråletoksicitet ⁽¹⁾⁽²⁾⁽ⁱ⁾		

⁽¹⁾ Bivirkning, som stammer fra sikkerhedsrapporter på tværs af alle studier

⁽²⁾ Bivirkning, som stammer fra indberetninger efter markedsføring

⁽³⁾ En kausal sammenhæng mellem lægemidlet og bivirkningen er i det mindste sandsynlig

⁽⁴⁾ Progression af præeksisterende kronisk myelomonocytær leukæmi med NRAS-mutation

⁽⁵⁾ Progression af præeksisterende pankreatisk adenokarcinom med KRAS-mutation

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Stigning i leverenzzymer^(c)

Leverenzymanormaliteter rapporteret i det kliniske fase III-studie er udtrykt nedenfor som den andel af patienter, som oplevede en ændring fra *baseline* til grad 3 eller 4 leverenzymanormaliteter:

- Meget almindelig: GGT
- Almindelig: ALAT, alkalisk fosfatase, bilirubin
- Ikke almindelig: ASAT

Der var ingen stigninger til grad 4 for ALAT, alkalisk fosfatase eller bilirubin.

Lever-skade^(g)

Baseret på kriterierne for lægemiddelinduceret lever-skade, fastlagt af en international ekspertgruppe bestående af klinikere og forskere, blev lever-skade defineret som en af følgende laboratorieabnormiteter:

- ≥ 5 x ULN ALAT
- ≥ 2 x ULN alkalisk fosfatase (ALP) (uden anden årsag til forhøjet ALP)
- ≥ 3 x ULN ALAT med samtidig forhøjet bilirubinkoncentration ≥ 2 x ULN

Kutant planocellulært karcinom^(d) (cuSCC)

Der er blevet rapporteret tilfælde af cuSCC hos patienter behandlet med vemurafenib. Hyppigheden af cuSCC hos patienter behandlet med vemurafenib var på tværs af studier ca. 20 %. Størstedelen af de eksicerede læsioner, som blev vurderet af et uafhængigt centralt dermatopatologisk laboratorium, blev klassificeret som SCC-keratoakantom-undertype eller med blandede keratoakantom egenskaber (52 %). De fleste læsioner, der blev klassificeret som ”andet” (43 %), var benigne hudlæsioner (f.eks. vorter, aktinisk keratose, benign keratose, cyste/benign cyste). CuSCC forekom sædvanligvis tidligt i behandlingsforløbet med en mediantid til første forekomst på 7 til 8 uger. Af de patienter, som oplevede cuSCC, oplevede ca. 33 % > 1 forekomst med en mediantid mellem forekomsterne på 6 uger. Tilfælde af cuSCC blev typisk håndteret med en enkel ekscision, og patienterne fortsatte generelt behandlingen uden dosisjustering (se pkt. 4.2 og 4.4).

Non-kutant planocellulært karcinom (non-cuSCC)

Der er blevet rapporteret tilfælde af non-cuSCC hos patienter, der fik vemurafenib, mens de deltog i kliniske studier. Kontrol for non-cuSCC bør foregå som beskrevet i pkt. 4.4.

Nyt primært melanom

Der er blevet rapporteret nye primære melanomer i kliniske studier. Disse tilfælde blev håndteret med ekscision og patienter fortsatte behandlingen uden dosisjustering. Monitorering for hudlæsioner bør forekomme, som beskrevet i pkt. 4.4.

Forværring af stråletoksicitet⁽ⁱ⁾

Det er rapporteret tilfælde af *radiation recall* syndrom, stråleskader på huden, stråle pneumonitis, stråle øsofagitis, stråle proktitis, stråle hepatitis, stråle cystitis og stråle nekrose

I et fase III-studie (MO25515, n=3.219) blev der rapporteret højere frekvens af forværring af stråletoksicitet når vemurafenib patienter fik strålebehandling før og under vemurafenib-behandling (9,1%) sammenlignet med patienter som fik strålebehandling samtidig med vemurafenib (5,2 %) eller med patienter som fik strålebehandling før vemurafenib-behandling (1,5%).

Overfølsomhedsreaktioner^(e)

Der er blevet rapporteret alvorlige overfølsomhedsreaktioner, inklusive anafylaksi, i forbindelse med vemurafenib. Alvorlige overfølsomhedsreaktioner kan inkludere Stevens-Johnsons syndrom, generaliseret udslæt, erytem eller hypotension. Behandling med vemurafenib bør seponeres permanent hos patienter, som oplever alvorlige overfølsomhedsreaktioner (se pkt. 4.4).

Hudreaktioner^(f)

Der er blevet rapporteret svære hudreaktioner, herunder sjældne tilfælde af Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse, i de pivotale kliniske studier hos patienter, som får vemurafenib. Behandling med vemurafenib bør seponeres permanent hos patienter, som oplever en svær hudreaktion.

QT-forlængelse

Analyse af centraliserede ekg-data fra et open-label, ukontrolleret, fase II QT-substudie hos 132 patienter doseret med vemurafenib 960 mg to gange dagligt (NP22657) viste en eksponeringsafhængig QTc-forlængelse. Den gennemsnitlige QTc-virkning forblev stabil mellem 12-15 ms efter den første behandlingsmåned, med den største gennemsnitlige QTc-forlængelse (15,1 ms; øvre 95 % konfidensinterval: 17,7 ms) observeret inden for de første 6 måneder (n=90 patienter). To patienter (1,5 %) udviklede behandlingskrævende absolutte QTc-værdier > 500 ms (CTC grad 3) og kun én patient (0,8 %) udviste en QTc-ændring fra *baseline* på > 60 ms (se pkt. 4.4).

Akut nyreskade^(h)

Der har været rapporteret tilfælde af nyretoksicitet med vemurafenib, spændende fra kreatininstigning til akut interstitiel nefritis og akut tubulær nekrose. Nogle af tilfældene blev observeret i forbindelse med dehydrering. Stigningerne i serumkreatinin var oftest lette (>1-1,5 x ULN) til moderate (>1,5-3 x ULN) og blev observeret som værende reversible (se tabel 4).

Tabel 4: Ændringer i kreatinin fra *baseline* i fase III-studiet

	Vemurafenib (%)	Dacarbazin (%)
Ændring \geq 1 grad fra <i>baseline</i> til alle grader	27,9	6,1
Ændring \geq 1 grad fra <i>baseline</i> til grad 3 eller højere	1,2	1,1
• Til grad 3	0,3	0,4
• Til grad 4	0,9	0,8

Tabel 5: Tilfælde af akutte nyreskader i fase III- studiet

	Vemurafenib (%)	Dacarbazin (%)
Tilfælde af akutte nyreskader*	10,0	1,4
Tilfælde af akutte nyreskader i forbindelse med dehydrering	5,5	1,0
Dosis modificeret på grund af akut nyreskade	2,1	0

Alle procenter er angivet som tilfælde hos det totale antal patienter, som har været eksponeret for hvert lægemiddel.

* Inkluderer akutte nyreskader, nedsat nyrefunktion og ændringer i laboratorieværdier, som er konsistente med akut nyreskade.

Sarcoidose ⁽¹⁾

Der har været rapporteret tilfælde af sarcoidose hos patienter, som var behandlet med vemurafenib, oftest med påvirkning af hud, lunger og øjne. I de fleste tilfælde fortsatte vemurafenib-behandlingen og sarcoidose enten forsvandt eller blev vedvarende.

Særlige populationer

Eldre

I fase III-studiet var 94 (28 %) ud af 336 patienter med ikke-operabelt eller metastatisk melanom behandlet med vemurafenib \geq 65 år. Der kan være en større sandsynlighed for, at ældre patienter (\geq 65 år) oplever bivirkninger, inklusive cuSCC, nedsat appetit og hjertesygdomme.

Pædiatrisk population

Vemurafenibs sikkerhed hos børn og unge er ikke klarlagt. Der blev ikke observeret nye sikkerhedssignaler i et klinisk studie med 6 unge patienter.

Køn

De grad 3 bivirkninger, som blev rapporteret hyppigere hos kvinder end mænd under de kliniske studier med vemurafenib, var udslæt, artralgi og lysfølsomhed.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via **det nationale rapporteringssystem** anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der er ingen specifik antidot for overdosering af vemurafenib. Patienter, som udvikler bivirkninger, bør modtage passende symptomatisk behandling. Der er ikke observeret tilfælde af overdosering med vemurafenib i de kliniske studier. I tilfælde af mistanke om overdosering, bør vemurafenib seponeres og understøttende behandling igangsættes.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antineoplastiske stoffer, proteinkinasehæmmer, ATC-kode: L01XE15

Virkningsmekanisme og farmakodynamisk virkning

Vemurafenib hæmmer BRAF-serin-treonin-kinase. Mutationer i BRAF-genet resulterer i konstitutiv aktivering af BRAF-proteiner, som kan forårsage celleproliferation uden associerede vækstfaktorer. Prækliniske data fra biokemiske analyser viser, at vemurafenib kraftigt kan hæmme BRAF-kinaser med aktiverede kodon 600-mutationer (tabel 6).

Tabel 6: Vemurafenibs kinasehæmmende aktivitet mod forskellige BRAF-kinaser

Kinase	Antaget hyppighed i V600-mutationspositivt melanom ⁽¹⁾	Hæmmende koncentration 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}	Ikke relevant	39

⁽¹⁾ Estimeret ud fra 16,403 melanomer med annoterede BRAF-kodon 600-mutationer i den offentlige COSMIC database, udgivelse 71 (november 2014).

Denne hæmmende virkning blev bekræftet i ERK-fosforylerings- og cellulære anti-proliferationsanalyser i tilgængelige melanom-cellelinjer, som udtrykte v600-mutert BRAF. I de cellulære anti-proliferationsanalyser var hæmmende koncentration 50 (IC₅₀) mod V600-muterede cellelinjer (V600E-, V600R-, V600D- og V600K-muterede cellelinjer) fra 0,016 til 1,131 µM, hvorimod IC₅₀ mod BRAF vildtype-cellelinjer var henholdsvis 12,06 og 14,32 µM.

Bestemmelse af BRAF-mutationsstatus

Før anvendelse af vemurafenib skal patienter have en BRAF-V600-mutationspositiv tumorstatus bekræftet ved en valideret test. I de kliniske fase II- og fase III-studier blev egnede patienter identificeret ved brug af real-time polymerase-kædereaktionsassay (cobas 4800 BRAF-V600-mutationstest). Denne test er CE-mærket og anvendes til at vurdere BRAF-mutationsstatus for DNA isoleret fra formalinfixeret, paraffin-indstøbt (FFPE) tumorbvæv. Den blev designet til at påvise den altdominerende BRAF-V600E-mutation med høj følsomhed (ned til 5 % V600E-sekvens i en baggrund af vildtype-sekvens DNA stammende fra FFPE). Ikke-kliniske og kliniske studier med retrospektive sekventeringsanalyser har vist, at testen også påviser de mindre almindelige BRAF-V600D-mutationer og V600K-mutationer med lavere følsomhed. Af de prøver, der var tilgængelige fra de ikke-kliniske og kliniske studier (n=920), og som var mutationspositive i cobas-testen samt yderligere analyseret ved sekventering, blev ingen identificeret som værende vildtype ved både Sanger og 454-sekventering.

Klinisk virkning og sikkerhed

Virksomheden af vemurafenib er blevet vurderet hos 336 patienter fra et klinisk fase III-studie (NO25026) og 278 patienter fra to kliniske fase II-studier (NP22657 og MO25743). Alle patienter skulle have fremskredet melanom med BRAF-V600-mutationer vist ved cobas 4800 BRAF-V600-mutationstest.

Resultater fra fase III-studiet (NO25026) i tidligere ubehandlede patienter

Et open-label, multicenter, internationalt, randomiseret fase III-studie understøtter anvendelse af vemurafenib i tidligere ubehandlede patienter med BRAF-V600E-mutationspositivt ikke-operabelt eller metastatisk melanom. Patienterne blev randomiseret til behandling med vemurafenib (960 mg to gange dagligt) eller dacarbazin (1000 mg/m² på dag 1 hver 3. uge).

Sammenlagt blev 675 patienter randomiseret til vemurafenib (n=337) eller dacarbazin (n=338). De fleste patienter var mænd (56 %) og kaukasiske (99 %). Den mediane alder var 54 år (24 % var \geq 65 år), alle patienter havde ECOG performance status på 0 eller 1, og størstedelen af patienterne havde stadie M1c-sygdom (65 %). Studiets co-primære effektendepunkter var samlet overlevelse (OS) og progressionsfri overlevelse (PFS).

Ved den præspecificerede interim-analyse med data *cut-off* den 30. december 2010, blev der observeret signifikante forbedringer for de co-primære endepunkter OS ($p < 0,0001$) og PFS ($p < 0,0001$) (ikke-stratificeret log-rank test). Efter anbefaling fra Drug Safety Monitoring Board (DSMB), blev disse resultater offentliggjort i januar 2011 og studiet blev modificeret for at tillade dacarbazin-patienter at krydse over til behandling med vemurafenib. *Post hoc*-overlevelsesevalueringer blev foretaget derefter, som beskrevet i tabel 7.

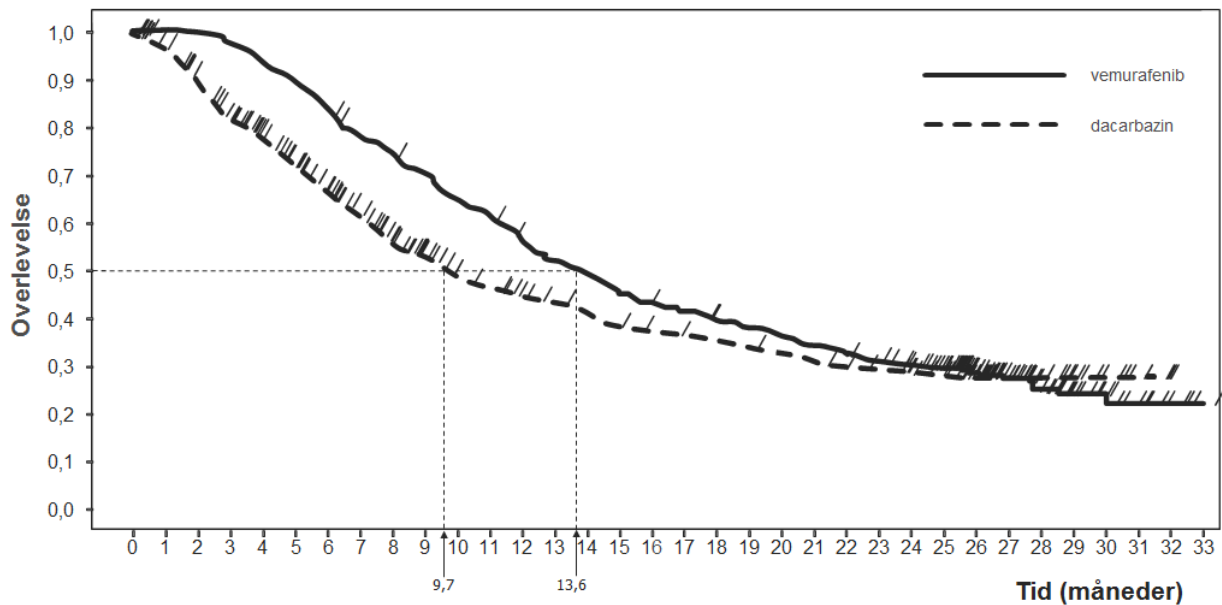
Tabel 7: Samlet overlevelse hos tidligere ubehandlede patienter med BRAF-V600-mutationspositivt melanom ved studie *cut-off* dato (n=338 dacarbazin, n=337 vemurafenib)

<i>Cut-off</i> datoer	Behandling	Antal dødsfald (%)	<i>Hazard ratio</i> (95 % konfidensinterval)	Antal af overkrydsende patienter (%)
30. december 2010	Dacarbazin	75 (22)	0,37 (0,26-0,55)	0 (ikke relevant)
	vemurafenib	43 (13)		
31. marts 2011	Dacarbazin	122 (36)	0,44 (0,33-0,59) ^(w)	50 (15 %)
	vemurafenib	78 (23)		
3. oktober 2011	Dacarbazin	175 (52)	0,62 (0,49-0,77) ^(w)	81 (24 %)
	vemurafenib	159 (47)		
1. februar 2012	Dacarbazin	200 (59)	0,70 (0,57-0,87) ^(w)	83 (25 %)
	vemurafenib	199 (59)		
20. december 2012	Dacarbazin	236 (70)	0,78 (0,64-0,94) ^(w)	84 (25 %)
	vemurafenib	242 (72)		

^(w) Censurerede resultater på overkrydsningstidspunktet

Ikke-censurerede resultater på overkrydsningstidspunktet [*Hazardratio* (95 % konfidensinterval)]: 31. marts 2011: 0,47 (0,35-0,62); 3. oktober 2011: 0,67 (0,54-0,84); 1. februar 2012: 0,76 (0,63-0,93); 20. december 2012: 0,79 (0,66-0,95)

Figur 1: Kaplan-Meier kurver over samlet overlevelse – tidligere ubehandlede patienter (*cut-off* 20. december 2012)



n i risiko																																		
Dacarbazin	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

Tabel 8 viser behandlingseffekt for alle præspecificerede stratificeringsvariabler, som er etablerede som prognostiske faktorer.

Tabel 8: Samlet overlevelse hos tidligere ubehandlede patienter med BRAF-V600-mutationspositivt melanom ud fra LDH, tumorstadium og ECOG-status (*post hoc*-analyse *cut-off* 20. december 2012, censurerede resultater på overkrydsningstidspunktet)

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

LDH: Laktatdehydrogenase, ECOG-PS: *Eastern Oncology Group Performance Status*

Tabel 9 viser den samlede responsrate og progressionsfri overlevelse hos tidligere ubehandlede patienter med BRAF-V600-mutationspositivt melanom.

Tabel 9: Samlet responsrate og progressionsfri overlevelse hos tidligere ubehandlede patienter med BRAF-V600-mutationspositivt melanom

	vemurafenib	dacarbazine	p-værdi ^(x)
<i>Cut-off</i> 30. december 2010 data ^(y)			
Samlet responsrate (95% konfidensinterval)	48,4% (41,6%-55,2%)	5,5% (2,8%-9,3%)	<0,0001
Progressionsfri overlevelse <i>Hazard ratio</i> (95% konfidensinterval)	0,26 (0,20-0,33)		<0,0001
Antal hændelser (%)	104 (38%)	182 (66%)	
Median progressionsfri overlevelse (måneder) (95% konfidensinterval)	5,32 (4,86-6,57)	1,61 (1,58-1,74)	
<i>Cut-off</i> 1. februar 2012 ^(z)			
Progressionsfri overlevelse <i>Hazard ratio</i> (95% konfidensinterval)	0,38 (0,32-0,46)		<0,0001
Antal hændelser (%)	277 (82%)	273 (81%)	
Median progressionsfri overlevelse (måneder) (95% konfidensinterval)	6,87 (6,14-6,97)	1,64 (1,58-2,07)	

^(x) Ikke-stratificeret log-rank test for PFS og Chi-kvadrat-test for samlet responsrate.

^(y) Per 30. december 2010 var i alt 549 patienter evaluerbare for PFS, og 439 patienter var evaluerbare for den samlede responsrate.

^(z) Per 1. februar 2012 var i alt 675 patienter evaluerbare for opdatering af *post hoc*-analyse af PFS.

I alt 57 patienter ud af 673, hvis tumorer retrospektivt blev analyseret ved sekventering, havde BRAF-V600K-mutationspositivt melanom i NO25026. Omend begrænset af det lave antal patienter tydede virkningsanalyser blandt disse patienter med V600K-positive tumorer på en lignende behandlingsfordel af vemurafenib med hensyn til OS, PFS og bekræftet bedste samlede responsrate. Der er ingen data tilgængelige for patienter med melanom med andre sjældne BRAF-V600-mutationer end V600E og V600K.

Resultater fra fase II- studiet (NP22657) hos patienter med mindst en mislykket tidligere behandling

Et fase II, enkelt-arm, multicenter, multinationalt studie blev udført med 132 patienter, som havde BRAF-V600E-mutationspositivt melanom vist ved cobas 4800 BRAF-V600-mutationstest, og som have modtaget mindst én tidligere behandling. Den mediane alder var 52 år, hvor 19 % af patienterne var ældre end 65 år. Størstedelen af patienterne var mænd (61 %), kaukasiske (99 %) og med stadie M1c-sygdom (61 %). 49 % af patienterne havde ≥ 2 mislykkede tidligere behandlinger. Med en median varighed af follow-up på 12,9 måneder (interval 0,6 til 20,1), var det primære endepunkt for bekræftet bedste samlede responsrate (komplet respons + partielt respons), som vurderet af en uafhængig vurderingskomité (IRC), 53 % (95 % konfidensinterval: 44 %, 62 %). Den mediane samlede overlevelse var 15,9 måneder (95 % konfidensinterval: 11,6, 18,3). Den samlede overlevelsesrate var ved 6 måneder 77 % (95 % konfidensinterval: 70 %, 85 %) og ved 12 måneder 58 % (95 % konfidensinterval: 49 %, 67 %). 9 ud af 132 patienter i NP22657 havde V600K-mutationspositive tumorer vist ved retrospektive Sanger-sekventering. Blandt disse patienter havde 3 partielt respons, 3 havde stabil sygdom, 2 havde progressiv sygdom og en var ikke evaluerbar.

Resultater fra fase II-studiet (MO25743) hos patienter med hjernemetastaser

Et multicenterstudie (n = 146) med vemurafenib med en enkelt arm blev udført hos voksne patienter med histologisk bekræftet metastatisk melanom, som havde BRAF V600 mutation (iht. cobas 4800 BRAF V600 mutationstest) og hjernemetastaser. Studiet havde to samtidigt rekrutterede kohorter:

- Kohort 1 med ikke-tidligere behandlede patienter (n = 90): Patienter, som ikke tidligere havde fået behandling for hjernemetastaser. Tidligere systemisk behandling for metastatisk melanom var tilladt undtagen med BRAF-hæmmere og MEK-hæmmere.
- Kohort 2 med tidligere behandlede patienter (n = 56): Patienter, som tidligere havde været behandlet for hjernemetastaser og havde progredieret efter denne behandling. Hos patienter, som havde fået stereotaktisk strålebehandling (SRT) eller operation, skulle en ny hjernelæsion, som kunne evalueres i henhold til RECIST, være opstået efter denne forudgående behandling.

I alt inkluderedes 146 patienter. Størstedelen af patienterne var mænd (61,6%), kaukasier (92,5%), medianalderen var 54 år (mellem 26 til 83 år), og fordelingen var lige mellem de to kohorter. Det mediane antal hjernelæsioner ved *baseline* var 2 (mellem 1 to 5) i begge kohorter.

Studiets primære effektmål var den bedste samlede responsrate i hjernen hos patienter med metastatisk melanom, som ikke tidligere havde fået behandling for hjernemetastaser, vurderet af en uafhængig vurderingskomité (IRC).

Det sekundære mål inkluderede vurdering af vemurafenibs effekt ud fra den bedste samlede responsrate i hjernen hos tidligere behandlede patienter, responsvarighed, progressionfri overlevelse og samlet overlevelse hos melanompatienter med hjernemetastaser (se tabel 9).

Tabel 10: Vemurafenibs effekt hos patienter med hjernemetastaser

	Kohort 1 Ingen tidligere behandling n = 90	Kohort 2 Tidligere behandling n = 56	Ialt n = 146
Bedste samlede responstrate ^a i hjernen Respondenter n (%) (95% konfidensinterval) ^b	16 (17,8%) (10,5 ; 27,3)	10 (17,9%) (8,9 ; 30,4)	26 (17,8%) (12,0 ; 25,0)
Varighed af respons ^c i hjernen (n) Median (måneder) (95% konfidensinterval) ^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)
Bedste samlede ekstrakraniel responstrate n (%) ^a	26 (32,9%)	9 (22,5%)	35 (29,4%)
Progressionsfri overlevelse - total Median (måneder) ^e (95% konfidensinterval) ^d	3,7 (3,6 ; 3,7)	3,7 (3,6 ; 5,5)	3,7 (3,6 ; 3,7)
Progressionsfri overlevelse – kun hjerne Median (måneder) ^e (95% konfidensinterval) ^d	3,7 (3,6 ; 4,0)	4,0 (3,6 ; 5,5)	3,7 (3,6 ; 4,2)
Samlet overlevelse Median (måneder) (95% konfidensinterval) ^d	8,9 (6,1 ; 11,5)	9,6 (6,4 ; 13,9)	9,6 (6,9 ; 11,5)

^a Bedste samlede bekræftede responstrate vurderet af en uafhængig komité (IRC); antal respondenter (%)

^b To-sidet 95% Clopper-Pearson konfidensinterval (KI)

^c Responsvarighed vurderet af en uafhængig komité (IRC)

^d Kaplan-Meier estimat

^e Vurderet af investigator

Pædiatrisk population

Resultater fra fase I-studiet (NO25390) hos pædiatriske patienter

Et fase I-dosiseskaleringsstudie undersøgte anvendelse af vemurafenib hos 6 unge patienter med stadie IIIC eller IV BRAF-V600-mutationspositivt melanom. Alle de behandlede patienter var mindst 15 år og vejede mindst 45 kg. 3 patienter blev behandlet med 720 mg vemurafenib to gange dagligt, og 3 patienter blev behandlet med 960 mg vemurafenib to gange dagligt. Den maksimale tolererede dosis kunne ikke fastsættes. Selvom der blev set midlertidig tumorregression, var den bedste samlede responstrate 0% (95% konfidensinterval: 0% ; 46%) baseret på konfirmerede responser. Studiet blev stoppet på grund af lav rekruttering. Se pkt. 4.2. for information om pædiatrisk anvendelse.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Vemurafenib er et klasse IV-stof (lav opløselighed og permeabilitet) ved anvendelse af de kriterier, der beskrives i Biopharmaceutics Classification System. De farmakokinetiske parameter for vemurafenib blev bestemt ved anvendelse af en non-kompartiment analyse i fase I- og fase III-studier (20 patienter efter 15 dages dosering på 960 mg to gange dagligt og 204 patienter i *steady-state* ved dag 22) såvel som ved populationsfarmakokinetisk analyse, som brugte sammenlagte data fra 458 patienter. Blandt disse patienter var 457 kaukasiske.

Absorption

I et fase-I studie med 4 patienter med BRAF V-600-positive maligniteter var biotilgængeligheden ved *steady-state* mellem 32 % og 115 % (gennemsnit 64 %) i forhold til intravenøs mikrodosis. Der var ikke taget hensyn til indtagelse af føde.

Vemurafenib absorberes med en median T_{max} på ca. 4 timer, efter en enkeltdosis på 960 mg (fire 240 mg tabletter). Vemurafenib udviser høj variabilitet mellem patienter. I fase II-studiet var AUC_{0-8t} og C_{max} ved dag 1 henholdsvis $22,1 \pm 12,7 \mu\text{g} \cdot \text{t}/\text{ml}$ og $4,1 \pm 2,3 \mu\text{g}/\text{ml}$. Akkumulering forekommer ved flere to-gange-dagligt-doseringer af vemurafenib. I non-kompartiment analysen efter dosering med 960 mg vemurafenib to gange dagligt vekslede dag 15/dag 1-forholdet fra 15- til 17-fold for AUC og 13- til 14-fold for C_{max} , hvilket gav AUC_{0-8t} og C_{max} på henholdsvis $380,2 \pm 143,6 \mu\text{g} \cdot \text{t}/\text{ml}$ og $56,7 \pm 21,8 \mu\text{g}/\text{ml}$ ved *steady-state* betingelser.

Mad (fedtrigt måltid) øger den relative biotilgængelighed af en enkelt 960 mg dosis vemurafenib. Ratio mellem de geometriske middelværdier af C_{max} og AUC i ikke-fastende *versus* fastende tilstand var henholdsvis 2,5-fold og 4,6 til 5,1 fold. T_{max} -medianen øgedes fra 4 til 7,5 timer, når en enkelt vemurafenib-dosis blev taget sammen med mad.

Virningen af mad på *steady-state* eksponeringen af vemurafenib er ikke kendt på nuværende tidspunkt. Konsekvent indtagelse af vemurafenib på tom mave kan føre til signifikant lavere *steady-state* eksponering end konsekvent indtagelse af vemurafenib med mad eller kort tid efter et måltid. På grund af den høje akkumulering af vemurafenib ved *steady-state* forventes det, at lejlighedsvis indtagelse af vemurafenib på tom mave har begrænset indflydelse på *steady-state* eksponeringen. Fra pivotale studier blev data omkring sikkerhed og effekt samlet fra patienter, som tog vemurafenib med eller uden mad.

Variabilitet i eksponering kan også forekomme på grund af forskelle i indholdet i den gastro-intestinale væske, volumen, pH, motilitet og transitionstid og galdesammensætning.

Ved *steady-state* er den gennemsnitlige vemurafenibeksponering i plasma stabil under 24-timers intervallet, som indikeret ved den gennemsnitlige ratio på 1,13 mellem plasmakoncentrationerne før og 2-4 timer efter morgendosis.

Efter oral dosering er absorptionshastighedskonstanten for populationen af patienter med metastatisk melanom estimeret til at være $0,19 \text{ t}^{-1}$ (med 101 % variabilitet mellem patienter).

Fordeling

Det tilsyneladende populationsfordelingsvolumen for vemurafenib hos patienter med metastatisk melanom er estimeret til at være 91 liter (med 64,8 % variabilitet mellem patienter). *In vitro* er vemurafenib stærkt bundet til humane plasmaproteiner (> 99 %).

Biotransformation

De relative andele af vemurafenib og dets metabolitter blev karakteriseret i et humant massebalance-studie med en enkeltdosis ^{14}C -mærket vemurafenib administreret oralt. CYP3A4 er det primære enzym ansvarligt for metabolisering af vemurafenib *in vitro*. Konjugerede metabolitter (glukuronidering og glykosylering) blev også identificeret hos mennesker. Moderstoffet var dog den overvejende komponent (95 %) i plasma. På trods af at metabolisering ikke synes, at resultere i relevante mængder af metabolitter i plasma, kan det ikke udelukkes, at metabolisering har en betydning for udskillelsen.

Elimination

Den tilsyneladende populationsclearance for vemurafenib hos patienter med metastatisk melanom er estimeret til at være 29,3 l/døgn (med 31,9 % variabilitet mellem patienter). Populations-eliminationshalveringstiden estimeret ved den populationsfarmakokinetiske analyse for vemurafenib

er 51,6 timer (det 5. og 95. percentil-interval for de individuelle estimater for halveringstid er 29,8 - 119,5 timer).

I det humane massebalancestudie med oralt administreret vemurafenib, var der i gennemsnittet udskilt 95 % af dosis inden for 18 dage. Størstedelen af vemurafenib-relateret materiale (94 %) blev udskilt i fæces og <1 % i urinen. Udskillelse via nyrerne ser ikke ud til at være vigtig for eliminationen af vemurafenib imens udskillelse af uomdannet stof via galden kan være en vigtig eliminationsvej. Vemurafenib er substrat for og hæmmer af P-gp *in-vitro*.

Særlige populationer

Aldre

Baseret på den populationsfarmakokinetiske analyse, havde alder ingen statistisk signifikant virkning på vemurafenibs farmakokinetik.

Køn

Den populationsfarmakokinetiske analyse indikerede en 17 % større tilsyneladende clearance (CL/F) og 48 % større tilsyneladende fordelingsvolumen (V/F) hos mænd i forhold til kvinder. Det vides ikke, om det er en køns- eller kropstørrelseseffekt. Forskellene i eksponering er dog ikke store nok til at berettigg en dosisjustering baseret på kropsstørrelse eller køn.

Nedsat nyrefunktion

Den populationsfarmakokinetiske analyse med data fra kliniske forsøg hos patienter med metastatisk melanom, viste at let og moderat nedsat nyrefunktion ikke påvirkede den tilsyneladende clearance af vemurafenib (kreatininclearance > 40 ml/min). Der er ingen data for patienter med svært nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2 og 4.4).

Nedsat leverfunktion

Baseret på prækliniske data og det humane massebalancestudie elimineres størstedelen af vemurafenib via leveren. Den populationsfarmakokinetiske analyse, som brugte data fra kliniske forsøg hos patienter med metastatisk melanom, viste at stigninger i ASAT og ALAT på op til tre gange den øvre normalgrænse ikke påvirkede den tilsyneladende clearance af vemurafenib. Data er utilstrækkelige til at bestemme effekten af nedsat metaboliserings- eller udskillelses-leverfunktion på vemurafenibs farmakokinetik (se pkt. 4.2 og 4.4).

Pædiatrisk population

Begrænsede farmakokinetiske data fra 6 unge patienter mellem 15 og 17 år med stadie IIIc eller IV BRAF-V600-mutationspositivt melanom tyder på, at vemurafenibs farmakokinetiske egenskaber hos unge generelt er sammenlignelige med de farmakokinetiske egenskaber hos voksne. Se pkt. 4.2. for information om pædiatrisk anvendelse.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Den prækliniske sikkerhedsprofil for vemurafenib blev vurderet i rotter, hunde og kaniner.

Studier af toksicitet efter gentagne doser identificerede leveren og knoglemarven som de organer, som toksicitet er rettet mod hos hunden. Reversible toksiske virkninger (hepatocellulær nekrose og degeneration) i leveren ved eksponeringer under den forventede kliniske eksponering (baseret på AUC sammenligninger) blev bemærket i et 13-ugers studie hos hunde. Fokal knoglemarvsnekrose blev bemærket i én hund i et for tidligt afsluttet 39-ugers to gange dagligt studie hos hunde ved eksponeringer tilsvarende den forventede kliniske eksponering (baseret på AUC sammenligninger). I et *in vitro* cytotoxicitetsstudie af knoglemarven blev der observeret mindre cytotoxicitet i nogle lymfo-hæmatopoietiske cellepopulationer hos rotte, hund og menneske ved klinisk relevante koncentrationer.

Vemurafenib udviste fototoksicitet *in vitro* på dyrkede murine fibroblaster efter UVA-bestråling, men ikke *in vivo* i et rottestudie ved doser på op til 450 mg/kg/døgn (ved eksponeringer under den forventede kliniske eksponering baseret på sammenligning af AUC). Ingen specifikke studier med vemurafenib er blevet udført i dyr for at vurdere virkningen på fertilitet. I studier af toksicitet efter gentagne doser blev der dog ikke bemærket histopatologiske fund i forplantningsorganerne hos han- og hunrotter og hunde ved doser på op til 450 mg/kg/døgn (ved eksponeringer under den forventede kliniske eksponering baseret på sammenligning af AUC). Der blev ikke observeret teratogenicitet i embryoføtale udviklingsstudier hos rotter og kaniner ved doser på henholdsvis 250 mg/kg/døgn og 450 mg/kg/døgn førende til eksponeringer under den forventede kliniske eksponering (baseret på sammenligning af AUC). Eksponering i de embryoføtale udviklingsstudier var dog under den kliniske eksponering baseret på sammenligning af AUC. Det er derfor svært at bestemme i hvilken grad disse resultater kan blive ekstrapoleret til mennesker. Effekt af vemurafenib på fostret kan derfor ikke udelukkes. Der blev ikke udført studier vedrørende præ- og postnatal udvikling.

Der blev ikke identificeret tegn på genotoksicitet i *in vitro* assays (bakteriel mutation [AMES Assay], human lymfocytchromosomaberration) eller i *in vivo* kernelegmetest af knoglemarv hos rotter udført med vemurafenib.

Carcinogenicitetsstudier er ikke blevet udført med vemurafenib.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletkerne

Croscarmellosematrik

Silica, kolloid vandfri

Magnesiumstearat

Hydroxypropylcellulose

Filmovertæk

Polyvinylalkohol

Titandioxid (E171)

Macrogol 3350

Talcum

Rød jernoxid (E172)

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Aluminium/aluminium perforeret enkeltdosis blister

Pakningsstørrelse: 56 x 1 filmovertrukket tablet (7 blister á 8 x 1 tablet).

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/12/751/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 17. februar 2012

Dato for seneste fornyelse: 22. september 2016

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om Zelboraf findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>

BILAG II

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé; pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Zelboraf 240 mg filmovertrukne tabletter
vemurafenib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 240 mg vemurafenib (som co-præcipitat af vemurafenib og hypromelloseacetatsuccinat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

56 x 1 filmovertrukket tablet

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/12/751/001

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batch

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Zelboraf

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIPS

ENKELTDOSIS PERFORERET BLISTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Zelboraf 240 mg tabletter
vemurafenib

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Roche Registration GmbH.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Zelboraf 240 mg filmovertrukne tabletter Vemurafenib

Læs denne indlægsseddel grundigt inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Zelboraf
3. Sådan skal du tage Zelboraf
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelse og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Zelboraf er et lægemiddel mod kræft, som indeholder det aktive indholdsstof vemurafenib. Det bruges til at behandle voksne patienter med melanom (modermærkekræft), som har spredt sig til andre dele af kroppen, eller som ikke kan fjernes ved en operation.

Det kan kun bruges til patienter, hvis kræftsygdom har en ændring (mutation) i "BRAF"-genet. Denne ændring kan have ført til udviklingen af modermærkekræft.

Zelboraf virker på proteiner, som er lavet af det ændrede gen og forsinker eller stopper udviklingen af din kræftsygdom.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Zelboraf

Tag ikke Zelboraf:

- hvis du er **allergisk** over for vemurafenib eller et af de øvrige indholdsstoffer i Zelboraf (angivet i punkt 6). Symptomer på allergiske reaktioner kan inkludere hævelse af ansigt, læber eller tunge, åndedrætsbesvær, udslæt eller besvimelsesfornemmelse.

Advarsler og forsigtighedsregler

Tal med lægen, før du tager Zelboraf.

Allergiske reaktioner

- **Allergiske reaktioner kan forekomme, mens du tager Zelboraf, og de kan være alvorlige.** Stop med at tage Zelboraf og søg omgående lægehjælp, hvis du har nogen symptomer på en allergisk reaktion, såsom hævelse af ansigt, læber eller tunge, åndedrætsbesvær, udslæt eller besvimelsesfornemmelse.

Alvorlige hudreaktioner

- **Alvorlige hudreaktioner kan forekomme, mens du tager Zelboraf.** Stop med at tage Zelboraf og tal omgående med din læge, hvis du får hududslæt med nogen af de følgende symptomer: Blister på din hud, blister eller sår i din mund, afskalning af din hud, feber, rødme eller hævelse af dit ansigt, dine hænder eller fodsåler.

Tidligere kræfttilfælde

- **Fortæl det til din læge, hvis du har haft en anden type kræft end melanom,** da Zelboraf kan forårsage udvikling af visse typer kræft.

Reaktioner i forbindelse med strålebehandling

- **Fortæl lægen, hvis du har fået eller skal have strålebehandling,** da Zelboraf kan forværre bivirkningerne ved strålebehandlingen

Hjertelidelser

- **Fortæl din læge, hvis du har en hjertelidelse, såsom en ændring i den elektriske aktivitet i dit hjerte kaldet "QT-forlængelse".** Lægen vil foretage nogle test for at undersøge, om dit hjerte fungerer ordentligt før og under din behandling med Zelboraf. Lægen kan om nødvendigt beslutte, at afbryde din behandling midlertidig eller stoppe den helt.

Øjenproblemer

- **Du bør få dine øjne undersøgt af din læge, mens du tager Zelboraf.** Fortæl omgående din læge, hvis du oplever øjensmerte, hævelse, rødme, sløret syn eller andre synsforandringer under din behandling.

Problemer i knogler, led, muskler og bindevæv

- Fortæl lægen, hvis du observerer en usædvanlig fortykkelse af håndfladerne ledsaget af, at fingrene trækkes indad, eller en usædvanlig fortykkelse af fodsålen, som kan være smertefuld.

Undersøgelser af din hud før, under og efter behandling

- **Fortæl det til lægen hurtigst muligt, hvis du bemærker nogen forandringer i din hud, mens du tager denne medicin.**
- Lægen vil under og i op til 6 måneder efter behandlingen regelmæssigt undersøge din hud for en type kræft, som kaldes "kutant planocellulært karcinom".
- Denne læsion forekommer normalt på solskadet hud, forbliver lokal og kan helbredes ved at blive fjernet ved en operation.
- Hvis lægen finder denne type af hudkræft, vil lægen behandle den eller sende dig til behandling hos en anden læge.
- Ydermere skal din læge undersøge dit hoved, din hals, din mund, dine lymfeknuder og du vil regelmæssigt få foretaget CT-scanninger. Dette er en sikkerhedsforanstaltning i tilfælde af, at et kutant planocellulært karcinom skulle udvikle sig i din krop. Undersøgelser af kønsorganer (for kvinder) og anale undersøgelser anbefales også før og ved afslutning af din behandling.
- Du kan udvikle nye melanom-læsioner, mens du tager Zelboraf. Disse læsioner bliver normalt fjernet ved en operation og patienter fortsætter deres behandling. Monitorering af disse læsioner forekommer som beskrevet ovenfor for kutant planocellulært karcinom.

Nyre- eller leverproblemer

- **Fortæl lægen, hvis du har nyre- eller leverproblemer.** Dette kan påvirke virkningen af Zelboraf. Din læge vil også tage nogle blodprøver for at undersøge din lever- og nyrefunktion før og under behandling med Zelboraf.

Solbeskyttelse

- Mens du tager Zelboraf, kan du blive mere følsom over for sollys, og få solskoldninger, som kan være alvorlige. **Undgå at udsætte din hud for direkte sollys** under behandlingen.
- Hvis du planlægger at være ude i solen:
 - brug tøj, som beskytter din hud, inklusive dit hoved og ansigt, arme og ben

- brug læbepomade og en solcreme med høj beskyttelsesfaktor (minimum solbeskyttelsesfaktor (SPF) på 30, smøres på hver 2. til 3. time).
- Dette vil hjælpe med at beskytte dig mod solskoldninger.

Børn og unge

Zelboraf anbefales ikke til børn og unge. Virkningen af Zelboraf er ikke kendt hos personer yngre end 18 år.

Brug af anden medicin sammen med Zelboraf

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin eller har gjort det for nylig (inklusive ikke-receptpligtig medicin købt på et apotek, et supermarked eller andre steder). Dette er meget vigtigt, da brug af flere slags medicin på samme tid kan forstærke eller mindske virkningen af medicinen.

Fortæl især lægen hvis du tager:

- Medicin, som er kendt for at påvirke måden, hvorpå dit hjerte slår:
 - medicin mod problemer med hjerterytmen (f.eks. quinidin, amiodaron)
 - medicin mod depression (f.eks. amitriptylin, imipramin)
 - medicin mod bakterielle infektioner (f.eks. azithromycin, clarithromycin)
 - medicin mod kvalme og opkastning (f.eks. ondansetron, domperidon).
- Medicin som primært udskilles af metaboliseringsproteiner kaldet CYP1A2 (f.eks. koffein, olanzapin, theophyllin), CYP3A4 (f.eks. nogle orale (indtaget gennem munden) præventionsmidler) eller CYP2C8.
- Medicin, som påvirker et protein kaldet P-gp eller BCRP (f.eks. verapamil, ciclosporin, ritonavir, quinidin, itraconazol, gefitinib).
- Medicin, som kan påvirkes af et protein kaldet P-gp (f.eks. aliskiren, colchicin, digoxin, everolimus, fexofenadin) eller et protein kaldet BCRP (f.eks. methotrexat, mitoxantron, rosuvastatin).
- Medicin, som stimulerer metaboliseringsproteiner kaldet CYP3A4 eller en metaboliseringsproces kaldet glukuronidering (f.eks. rifampicin, rifabutin, carbamazepin, phenytoin eller perikon).
- Medicin, som bruges til at forhindre blodpropper, kaldet warfarin.
- Lægemidlet ipilimumab, et andet lægemiddel, der bruges til at behandle melanom. Det anbefales, at dette lægemiddel og Zelboraf ikke bruges samtidigt på grund af øget risiko for skadelige virkninger på leveren.

Hvis du tager noget af ovenstående medicin (eller hvis du er i tvivl), så tal med lægen, før du tager Zelboraf.

Graviditet og amning

- **Brug en passende præventionsmetode under din behandling** og i mindst 6 måneder efter din behandling er afsluttet. Zelboraf kan mindske virkningen af nogle orale præventionsmidler. Fortæl din læge, hvis du tager orale præventionsmidler.
- Zelboraf anbefales ikke til brug under graviditet, medmindre din læge mener, at fordelen for moderen opvejer risikoen for barnet. Der er ingen information vedrørende sikkerheden af Zelboraf hos gravide kvinder. Fortæl lægen, hvis du er gravid eller planlægger at blive gravid.
- Det vides ikke om indholdsstofferne i Zelboraf udskilles i modermælken. Amning anbefales ikke under behandling med Zelboraf.

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du tager dette lægemiddel.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Zelboraf har bivirkninger som kan påvirke din evne til føre motorkøretøjer eller arbejde med maskiner. Vær opmærksom på træthed og øjenproblemer, som kan være årsagen til ikke at føre motorkøretøjer.

3. Sådan skal du tage Zelboraf

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen.

Hvor mange tabletter skal du tage

- Den anbefalede dosis er 4 tabletter to gange dagligt (sammenlagt 8 tabletter).
- Tag 4 tabletter om morgenen. Tag derefter 4 tabletter om aftenen.
- Hvis du oplever bivirkninger, kan lægen beslutte at fortsætte din behandling, men nedsætte din dosis. Tag altid Zelboraf nøjagtigt efter lægens anvisning.
- I tilfælde af opkastning, skal du fortsætte med at tage Zelboraf som normalt, og du må ikke tage en yderligere dosis.

Hvordan skal du tage tabletterne

- Tag ikke Zelboraf regelmæssigt på tom mave.
- Slug tabletterne hele med et glas vand. Tabletterne må ikke tygges eller knuses.

Hvis du har taget for mange Zelboraf

Hvis du har taget mere Zelboraf end foreskrevet, skal du omgående tale med din læge. Indtagelse af for meget Zelboraf kan øge risikoen og alvorligheden af bivirkninger. Der er ikke blevet observeret tilfælde af overdosering med Zelboraf.

Hvis du har glemt at tage Zelboraf

- Hvis du glemmer en dosis og der er mere end 4 timer til den næste dosis, skal du tage den glemte dosis ligeså snart du kommer i tanke om det. Tag den næste dosis til sædvanlig tid.
- Hvis der er mindre end 4 timer til den næste dosis, skal du springe den glemte dosis over. Tag derefter den næste dosis til sædvanlig tid.
- Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Hvis du holder op med at tage Zelboraf

Det er vigtigt, at du bliver ved med at tage Zelboraf, så længe som din læge har ordineret det til dig. Spørg lægen, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Alvorlige allergiske reaktioner

Hvis du oplever nogle af disse:

- Hævelse af ansigt, læber eller tunge
- Åndedrætsbesvær
- Udslæt
- Besvimelsesfornemmelse

Ring omgående til en læge. Tag ikke mere Zelboraf, før du har talt med en læge.

Forværring af bivirkninger af strålebehandling kan forekomme hos patienter, som får strålebehandling før, under og efter behandling med Zelboraf. Dette kan forekomme på områder, som er blevet behandlet med stråler, såsom huden, spiserøret, blæren, leveren, endetarmen og lungerne. Fortæl straks lægen, hvis du oplever følgende symptomer:

- Hududslæt, blisterdannelse, afskalning eller farveændringer i huden,
- Åndenød, som kan være ledsaget af hoste, feber eller kuldegysninger (betændelse i lungerne)
- Besvær med eller smerte ved synkning, brystsmertes, halsbrand eller sure opstød (betændelse i spiserøret)

Tal omgående med din læge, hvis du lægger mærke til forandringer i din hud.

Bivirkninger er anført nedenfor efter hyppighed:

Meget almindelige (kan påvirke flere end 1 ud af 10 behandlede):

- Udslæt, kløe, tør eller skælet hud
- Hudproblemer inklusive vorter
- En type af hudkræft (kutant planocellulært karcinom)
- Palmoplantar syndrom (dvs. rødme, hudafskalning eller blister på hænder og fødder)
- Solskoldning, øget følsomhed over for sollys
- Tab af appetit
- Hovedpine
- Smagsforstyrrelser
- Diarré
- Forstoppelse
- Kvalme, opkastning
- Hårtab
- Led- eller muskelsmerter, muskuloskeletale smerter
- Smerter i arme, hænder, ben og fødder
- Rygsmerter
- Træthed
- Svimmelhed
- Feber
- Hævelse normalt i benene (perifert ødem)
- Hoste.

Almindelige (kan påvirke op til 1 ud af 10 behandlede):

- Typer af hudkræft (basalcellekræft, nyt primært melanom)
- Fortykkelse af væv under håndfladen som kan forårsage at fingrene bliver trukket indad. Kan være invaliderende hvis tilstanden er alvorlig
- Regnbuehinde- og årehindebetændelse (uveitis)
- Bells parese (en form for lammelse i ansigtet, der ofte er reversibel)
- Prikkende eller brændende følelse i hænder og fødder
- Betændelse i led
- Betændelse i hårrødder
- Vægttab
- Betændelse i blodkar
- Problemer med nerver, der kan forårsage smerte, følelseløshed og/eller muskelsvaghed (perifer neuropati)
- Ændringer i resultater fra levertests (stigning i ALAT, alkalisk fosfatase og bilirubin)
- Ændring i den elektriske aktivitet i hjertet (QT-forlængelse)
- Betændelse i fedtvævet under huden.
- Unormale blodprøveresultater for nyrefunktionen (stigning i kreatinin).
- Ændringer i resultater fra levertests (stigning i GGT)
- Nedsat antal hvide blodlegemer (neutropeni).

Ikke almindelige (kan påvirke op til 1 ud af 100 behandlede):

- Allergiske reaktioner, som kan inkludere hævelse af ansigtet og åndedrætsbesvær
- Blokering af blodgennemstrømning til dele af øjet (retinal veneokklusion)
- Betændelse i bugspytkirtlen
- Ændringer i resultatet af laboratorieanalyser for leverfunktion eller leverskade, inklusive svær leverskade, hvor leveren er så skadet, at den ikke i fuldt omfang er i stand til at udføre dens funktion
- En kræfttype (non-kutant planocellulært karcinom)

- Fortykkelse af væv som ligger dybt under fodsålen. Kan være invaliderende hvis tilstanden er alvorlig

Sjældne (kan påvirke op til 1 ud af 1.000 behandlede):

- Forværring af allerede eksisterende typer kræft med RAS-mutationer (kronisk myelomonocytær leukæmi, adenokarcinom i bugspytkirtlen).
- En alvorlig hudreaktion kendetegnet ved udslæt sammen med feber og en betændelseslignende reaktion (inflammation) i de indre organer, såsom lever og nyre.
- Inflammatorisk sygdom, der hovedsagelig påvirker hud, lunger og øjne (sarcoidose).
- Nyreskader i form af inflammation (akut interstitiel nefritis) eller skader på nyretubuli (akut tubulær nekrose).

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke Zelboraf efter den udløbsdato, der står på pakningen og blister efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Zelboraf indeholder:

- Aktivt stof: Vemurafenib. Hver filmovertrukket tablet indeholder 240 mg vemurafenib (som co-præcipitat af vemurafenib og hypromelloseacetatsuccinat).
- øvrige indholdsstoffer:
 - Tabletkerne: Kolloid vandfri silica, croscarmellosenatrium, hydroxypropylcellulose og magnesiumstearat
 - Filmovertræk: Rød jernoxid, macrogol 3350, polyvinylalkohol, talcum og titandioxid.

Udseende og pakningsstørrelser

Zelboraf 240 mg filmovertrukne tabletter er lyserøde-hvide til orange-hvide. De er ovale og mærket med "VEM" på den ene side.

De fås i aluminium perforeret enkeltdosis blister i pakninger med 56 x 1 tablet.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller
Roche Pharma AG
Emil-Barel-Strasse
D-79639
Grenzach-Wyhlen
Tyskland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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

Lietuva
UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Luxembourg/Luxemburg
(Voir/siehe Belgique/Belgien)

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

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

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

Malta
(ara Renju Unit)

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

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

Eesti
Roche Eesti OÜ
Tel: +372 - 6 177 380

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

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

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

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

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

France
Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

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

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

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

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

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret <{MM/YYYY}>

Du kan finde yderligere oplysninger om Zelboraf på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.