

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zelboraf 240 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 240 mg vemurafenibia (vemurafenibin ja hypromelloosiasetaattisinaatin presipitaattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti).

Vaaleanpunavalkoisia tai oranssinvalkoisia, soikeita, kaksoiskuperia kalvopäällysteisiä, noin 19 mm:n pituisia tabletteja, joissa on toisella puolella merkintä VEM.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Vemurafenibi on tarkoitettu yksinään käytettynä leikkaukseen soveltumattoman tai etäpesäkkeisen melanooman hoitoon aikuisille potilaille, joiden kasvaimessa on BRAF V600 -mutaatio (ks. kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Syövän hoitoon perehtyneen lääkärin on aloitettava vemurafenibihoito ja valvottava sen toteuttamista.

Ennen vemurafenibihoiton aloittamista kasvaimen BRAF V600 -mutaatiostatus on vahvistettava validoidulla testillä (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Annostus

Suosittelut vemurafenibiannos on 960 mg (neljä 240 mg:n tablettia) kahdesti vuorokaudessa (vastaa 1920 mg:n kokonaisvuorokausiannosta). Vemurafenibi voidaan ottaa joko aterian yhteydessä tai ilman ateriaa, mutta molempien annosten jatkuva ottamista tyhjään mahaan on vältettävä (ks. kohta 5.2).

Hoidon kesto

Vemurafenibihoitoa jatketaan, kunnes tauti etenee tai ilmaantuu kestäättömiä haittavaikutuksia (ks. taulukot 1 ja 2 jäljempänä).

Annoksen unohtuminen

Jos annos unohtuu, se voidaan ottaa viimeistään neljä tuntia ennen seuraavaa annosta, jotta annostelu kahdesti vuorokaudessa voi toteutua. Molempia annoksia ei saa ottaa yhtä aikaa.

Oksentelu

Jos potilas oksentaa vemurafenibiannoksen jälkeen, ylimääräistä annosta ei pidä ottaa, vaan hoitoa on jatkettava normaaliin tapaan.

Annoksen muuttaminen

Haittavaikutukset tai QTc-ajan piteneminen saattavat vaatia annoksen pienentämistä tai hoidon keskeyttämistä tai lopettamista (ks. taulukot 1 ja 2). Pienennetyt annokset pitäisi kuitenkin olla vähintään 480 mg kahdesti vuorokaudessa.

Jos potilaalle kehittyy ihon okasolusyöpä (cuSCC), vemurafenibihoitoa tulisi jatkaa annostusta muuttamatta (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Taulukko 1: Annostuksen säätäminen haittatapahtumien vaikeusasteen mukaan

Vaikeusaste (CTC-AE)^(a)	Suositteltu annostuksen muutos
1. tai 2. aste (siedettävä)	Vemurafenibihoitoa jatketaan annostuksella 960 mg kahdesti vuorokaudessa.
2. aste (sietämätön) tai 3. aste	
Mikä tahansa 2. tai 3. asteen haittatapahtuma esiintyy 1. kerran	Hoito keskeytetään, kunnes vaikeusaste on laskenut tasolle 0–1. Hoito aloitetaan uudelleen annostuksella 720 mg kahdesti vuorokaudessa (tai 480 mg kahdesti vuorokaudessa, jos annosta on jo pienennetty).
Mikä tahansa 2. tai 3. asteen haittatapahtuma esiintyy 2. kerran tai jatkuu hoidon keskeyttämisen jälkeen	Hoito keskeytetään, kunnes vaikeusaste on laskenut tasolle 0–1. Hoito aloitetaan uudelleen annostuksella 480 mg kahdesti vuorokaudessa (tai lopetetaan pysyvästi, jos annos on jo pienennetty tasolle 480 mg kahdesti vuorokaudessa).
Mikä tahansa 2. tai 3. asteen haittatapahtuma esiintyy 3. kerran tai jatkuu toisen annosmuutoksen jälkeen	Hoito lopetetaan pysyvästi.
4. aste	
Mikä tahansa 4. asteen haittatapahtuma esiintyy 1. kerran	Vemurafenibihoito lopetetaan pysyvästi tai keskeytetään, kunnes vaikeusaste on laskenut tasolle 0–1. Hoito aloitetaan uudelleen annostuksella 480 mg kahdesti vuorokaudessa (tai lopetetaan pysyvästi, jos annos on jo pienennetty tasolle 480 mg kahdesti vuorokaudessa).
Mikä tahansa 4. asteen haittatapahtuma esiintyy 2. kerran tai mikä tahansa 4. asteen haittatapahtuma jatkuu ensimmäisen annosmuutoksen jälkeen	Hoito lopetetaan pysyvästi.

^(a) Kliinisten haittatapahtumien vaikeusaste on määritetty CTC-AE-kriteerien version 4 mukaan (Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0).

Avoimessa ei-vertailevassa toisen vaiheen tutkimuksessa, johon osallistui etäpesäkkeistä melanoomaa sairastavia aikaisemmin hoitoa saaneita potilaita, todettiin altistuksesta riippuvaa QT-ajan pitenemistä. QTc-ajan piteneminen saattaa vaatia erityisiä seurantatoimenpiteitä (ks. kohta 4.4).

Taulukko 2: Annostuksen säätäminen QT-ajan pitenemisen mukaan

QTc-aika	Suosittelut annostuksen muutos
QTc > 500 ms lähtötilanteessa	Hoitoa ei suositella.
QTc pidentynyt > 500 ms:iin ja muutos hoitoa edeltäneestä arvosta > 60 ms	Hoito lopetetaan pysyvästi.
QTc > 500 ms 1. kerran hoidon aikana ja muutos hoitoa edeltäneestä arvosta < 60 ms	Hoito keskeytetään, kunnes QTc laskee 500 ms:n alapuolelle. Ks. seurantatoimenpiteet kohdasta 4.4. Hoito aloitetaan uudelleen annostuksella 720 mg kahdesti vuorokaudessa (tai 480 mg kahdesti vuorokaudessa, jos annosta on jo pienennetty).
QTc > 500 ms 2. kerran hoidon aikana ja muutos hoitoa edeltäneestä arvosta < 60 ms	Hoito keskeytetään, kunnes QTc laskee 500 ms:n alapuolelle. Ks. seurantatoimenpiteet kohdasta 4.4. Hoito aloitetaan uudelleen annostuksella 480 mg kahdesti vuorokaudessa (tai lopetetaan pysyvästi, jos annos on jo pienennetty tasolle 480 mg kahdesti vuorokaudessa).
QTc > 500 ms 3. kerran hoidon aikana ja muutos hoitoa edeltäneestä arvosta < 60 ms	Hoito lopetetaan pysyvästi.

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat

Erityiset annosmuutokset eivät ole tarpeen yli 65-vuotiaita potilaita hoidettaessa.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidosta on vain vähän tietoja. Lääkeainealtistuksen suurenemisen riskiä ei voida sulkea pois, jos potilaalla on vaikea munuaisten vajaatoiminta. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden tilaa on seurattava tarkoin (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidosta on vain vähän tietoja. Koska vemurafenibi poistuu maksan kautta, lääkeainealtistus saattaa olla normaalia suurempi, jos potilaalla on kohtalainen tai vaikea maksan vajaatoiminta, ja näiden potilaiden tilaa on seurattava tarkoin (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Pediatriset potilaat

Vemurafenibin turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tällä hetkellä saatavissa olevat tiedot kuvataan kohdissa 4.8, 5.1 ja 5.2, mutta annostussuosituksia ei voida antaa.

Muut kuin valkoihoiset potilaat

Vemurafenibin turvallisuutta ja tehoa ei ole varmistettu muiden kuin valkoihoisten potilaiden hoidossa. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Vemurafenibi otetaan suun kautta. Tabletit niellään kokonaisina veden kera. Niitä ei saa pureskella eikä murskata.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Kasvaimen BRAF V600 -mutaatiostatus on vahvistettava validoidulla testillä ennen vemurafenibihoidon aloittamista. Vemurafenibihoidon tehoa ja turvallisuutta ei ole osoitettu vakuuttavasti potilailla, joiden kasvaimessa on muu harvinainen BRAF-mutaatio kuin V600E- tai V600K-mutaatio (ks. kohta 5.1). Vemurafenibihoitoa ei pidä antaa potilaille, joilla on villin tyyppin BRAF-geeniä ilmentävä maligni melanooma.

Yliherkkyysoireet

Vemurafenibihoidon yhteydessä on raportoitu vakavia yliherkkyysoireita, myös anafylaksiaa (ks. kohdat 4.3 ja 4.8). Vaikeita yliherkkyysoireita voivat olla Stevens-Johnsonin oireyhtymä, yleistynyt ihottuma, ihon punoitus tai verenpaineen lasku. Vemurafenibihoito on lopetettava pysyvästi, jos potilaalla todetaan vaikea yliherkkyysoire.

Ihoreaktiot

Keskeisessä kliinisessä tutkimuksessa vemurafenibia saaneilla potilailla on raportoitu vaikeita ihoreaktioita, harvinaisina tapauksina myös Stevens-Johnsonin oireyhtymää ja toksista epidermaalista nekrolyysiä. Vemurafenibin käytön yhteydessä on sen markkinoille tulon jälkeen raportoitu lääkeainereaktioita, joihin liittyy eosinofiliaa ja systeemioireita (DRESS) (ks. kohta 4.8). Vemurafenibihoito on lopetettava pysyvästi, jos potilaalla todetaan vaikea ihoreaktio.

Sädehoidon toksisuuden voimistuminen

Sädehoitoa joko ennen vemurafenibihoitoa tai sen aikana tai jälkeen saaneilla potilailla on raportoitu sädehoitoihottumaa ja herkistymistä sädehoidolle. Tällaiset vaikutukset liittyivät useimmiten ihoon, mutta joissakin tapauksissa ne kohdistuivat sisäelimiin ja johtivat potilaan kuolemaan (ks. kohdat 4.5 ja 4.8).

Vemurafenibin käytössä samanaikaisesti tai peräkkäin sädehoidon kanssa pitää olla varovainen.

QT-ajan piteneminen

Avoimessa ei-vertailevassa toisen vaiheen tutkimuksessa, johon osallistui etäpesäkkeistä melanoomaa sairastavia aikaisemmin hoitoa saaneita potilaita, todettiin altistuksesta riippuvaa QT-ajan pitenemistä (ks. kohta 4.8). QT-ajan piteneminen voi lisätä kammioperäisten rytmihäiriöiden, myös kääntyvien kärkien takykardian, riskiä. Vemurafenibihoitoa ei suositella, jos potilaalla on korjautumattomia poikkeavia elektrolyyttiarvoja (magnesium mukaan lukien) tai pitkä QT -oireyhtymä tai jos potilas käyttää lääkkeitä, joiden tiedetään pidentävän QT-aikaa.

Kaikilta potilailta on otettava elektrokardiografia (EKG) ja määritettävä elektrolyyttiarvot (myös magnesium) ennen vemurafenibihoidon aloittamista, kuukauden kuluttua hoidon alkamisesta ja annoksen muuttamisen jälkeen. Seuranta tulisi jatkaa kerran kuukaudessa kolmen ensimmäisen hoitokuukauden aikana ja sen jälkeen kolmen kuukauden välein tai useammin, jos se on kliinisesti perusteltua, varsinkin jos potilaalla on kohtalainen tai vaikea maksan vajaatoiminta.

Vemurafenibihoidon aloittamista ei suositella, jos QTc on > 500 millisekuntia (ms). Jos QTc on vemurafenibihoidon aikana yli 500 ms, hoito on keskeytettävä, poikkeavat elektrolyyttiarvot (myös magnesium) on korjattava ja QT-ajan pitenemisen sydänperäiset riskitekijät (esim. kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, bradyarytmiat) on saatava hallintaan. Kun QTc on laskenut 500 ms:n alapuolelle, hoito aloitetaan uudelleen pienemmällä annoksella taulukossa 2 annettuja ohjeita noudattaen. Jos QTc-aika on yli 500 ms ja muutos hoitoa edeltäneestä arvosta on yli 60 ms, vemurafenibihoito tulisi lopettaa pysyvästi.

Silmäoireet

Vakavia silmäoireita, kuten uveiittia, iriittiä ja verkkokalvon laskimotukoksia, on raportoitu. Potilaiden silmät on tutkittava säännöllisin välein silmäoireiden havaitsemiseksi.

Ihon okasolusyöpä

Vemurafenibia saaneilla potilailla on raportoitu joitakin ihon okasolusyöpätapauksia (joihin kuuluvat myös keratoakantooman tai sekamuotoisen keratoakantooman alatyypin luokitellut tapaukset) (ks. kohta 4.8).

Kaikille potilaille tulisi tehdä dermatologinen tutkimus ennen hoidon aloittamista, ja tilannetta on seurattava säännöllisin välein hoidon aikana. Kaikki epäilyttävät ihomuutokset on poistettava, lähetettävä ihopatologiseen tutkimukseen ja hoidettava normaalin käytännön mukaisesti. Hoitavan lääkärin on tutkittava potilas ihon okasolusyövän varalta kuukauden välein hoidon aikana ja enintään kuuden kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen. Jos potilaalle kehittyy ihon okasolusyöpä, suositellaan hoidon jatkamista annostusta muuttamatta. Seurantaa on jatkettava kuuden kuukauden ajan vemurafenibihoidon lopettamisen jälkeen tai kunnes aloitetaan jokin muu syöpälääkitys. Potilaita on kehoitettava kertomaan kaikista ihomuutoksista heti lääkärille.

Muu levyepiteelisyöpä kuin ihon okasolusyöpä

Vemurafenibia kliinisissä tutkimuksissa saaneilla potilailla on raportoitu muuta levyepiteelisyöpää kuin ihon okasolusyöpää. Potilaille on tehtävä pään ja kaulan alueen tutkimus, johon kuuluu ainakin suun limakalvon silmämääräinen tarkastelu ja imusolmukkeiden tunnustelu, ennen hoidon aloittamista ja kolmen kuukauden välein hoidon aikana.

Lisäksi on tehtävä rintakehän tietokonetomografiatutkimus (TT) ennen hoidon aloittamista ja kuuden kuukauden välein hoidon aikana.

Peräaukon tunnustelu ja silmämääräinen tarkastelu sekä gynekologinen sisätutkimus (naisille) tulisi tehdä ennen hoidon aloittamista ja hoidon päättyessä tai aina, kun se on kliinisesti perusteltua. Seurantaa muun levyepiteelisyövän kuin ihon okasolusyövän havaitsemiseksi on jatkettava enintään kuuden kuukauden ajan vemurafenibihoidon lopettamisen jälkeen tai kunnes jokin muu syöpälääkitys aloitetaan. Poikkeavat löydökset on hoidettava hoitosuosituksen mukaisesti.

Uusi primaarimelanooma

Kliinisissä tutkimuksissa on raportoitu uusia primaarisia melanoomia. Näissä tapauksissa melanooma poistettiin kirurgisesti, ja potilaat jatkoivat hoitoa samalla annostuksella. Ihomuutosten ilmaantumista on seurattava samalla tavoin kuin edellä ihon okasolusyövän yhteydessä on kuvattu.

Muut syövät

Vemurafenibi voi vaikutusmekanisminsa perusteella aiheuttaa RAS-mutaatioihin liittyvien syöpien etenemistä (ks. kohta 4.8). Vemurafenibi-hoidon hyödyt ja riskit on arvioitava tarkoin, jos sitä saavalla potilaalla on aiemmin ollut tai parhaillaan on RAS-mutaatioon liittyvä syöpä.

Pankreatiitti

Vemurafenibihoitoa saaneilla tutkittavilla on raportoitu pankreatiittejä. Selittämätön vatsakipu pitää tutkia viipymättä (seerumin amylaasi- ja lipaasimääritykset mukaan lukien). Potilaita tulee seurata huolellisesti jatkettaessa vemurafenibihoitoa pankreatiittiepisodein jälkeen.

Maksavaurio

Vemurafenibia käytettäessä on raportoitu maksavaurioita, mukaan lukien vaikea-asteisia maksavaurioita (ks. kohta 4.8). Maksaentsyymit (aminotransferaasit ja alkalinen fosfataasi) ja bilirubiiniarvo on määritettävä ennen hoidon aloittamista ja niitä on seurattava kuukauden välein hoidon aikana tai kliinisen tarpeen mukaan. Jos poikkeavia laboratorioarvoja havaitaan, annosta on pienennettävä tai hoito on keskeytettävä tai lopetettava (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

Munuaistoksisuus

Vemurafenibin käytön yhteydessä on raportoitu munuaistoksisuutta, joka vaihtelee kohonneista seerumin kreatiniinipitoisuuksista akuuttiin interstitiaalinfriittiin ja akuuttiin tubulusnekroosiin. Seerumin kreatiniinipitoisuus pitää määrittää ennen hoidon aloittamista ja sitä on seurattava hoidon aikana kliinisen tarpeen mukaan (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

Maksan vajaatoiminta

Aloituserästä ei tarvitse muuttaa maksan vajaatoiminnan vuoksi. Maksan etäpesäkkeiden aiheuttamaa lievää maksan vajaatoimintaa, johon ei liity hyperbilirubinemiaa, voidaan seurata yleisten suositusten mukaisesti. Kohtalaista tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidosta on vain hyvin vähän tietoja. Kohtalainen tai vaikea maksan vajaatoiminta saattaa suurentaa lääkeainealtistusta (ks. kohta 5.2). Siksi potilaiden tilaa on syytä seurata tarkoin, varsinkin ensimmäisten hoitoviikkojen jälkeen, sillä kumuloidumista saattaa tapahtua pitemmän ajan (useiden

viikkojen) kuluessa. Myös EKG-rekisteröinti tulisi tehdä kerran kuukaudessa kolmen ensimmäisen kuukauden aikana.

Munuaisten vajaatoiminta

Aloitusannosta ei tarvitse muuttaa lievän tai kohtalaisen munuaisten vajaatoiminnan vuoksi. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidosta on vain hyvin vähän tietoja (ks. kohta 5.2). Vemurafenibin käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on vaikea munuaisten vajaatoiminta, ja potilaan tilaa on seurattava tarkoin.

Valoyliherkkyys

Eriasteista valoyliherkkyyttä on raportoitu potilailla, jotka ovat saaneet vemurafenibia kliinisissä tutkimuksissa (ks. kohta 4.8). Kaikkia potilaita on kehoitettava välttämään auringonvaloaltistusta vemurafenihoidon aikana. Potilaita on neuvottava suojaamaan iho palamiselta hoidon aikana käyttämällä peittäviä vaatteita ja laajakirjoista ultravioletti A (UVA) / ultravioletti B (UVB) -auringsuojavoidetta ja huulivoidetta (suojakerroin ≥ 30) ulkona ollessaan. Annostuksen muuttamista suositellaan, jos valoyliherkkyuden vaikeusaste on vähintään 2 (sietämätön) (ks. kohta 4.2).

Dupuytrenin kontraktuura ja jalkapohjan kalvojänteen fibromatoosi

Vemurafenibin käytön yhteydessä on raportoitu Dupuytrenin kontraktuuraa ja jalkapohjan kalvojänteen fibromatoosia. Valtaosa oli 1. tai 2. asteen tapauksia, mutta myös vaikea-asteista, invalidisoivaa Dupuytrenin kontraktuuraa on raportoitu (ks. kohta 4.8).

Tapahtumat pitää hoitaa pienentämällä annosta tai keskeyttämällä tai lopettamalla hoito (ks. kohta 4.2).

Vemurafenibin vaikutukset muihin lääkevalmisteisiin

Vemurafenibi saattaa suurentaa pääasiassa CYP1A2-entsyymin välityksellä metaboloituvien ja pienentää pääasiassa CYP3A4:n välityksellä metaboloituvien lääkevalmisteiden pitoisuutta plasmassa. Vemurafenibin samanaikaista käyttöä ei suositella sellaisten CYP1A2:n ja CYP3A4:n välityksellä metaboloituvien lääkeaineiden kanssa, joiden terapeuttinen ikkuna on kapea. Pääasiassa CYP1A2:n tai CYP3A4:n välityksellä metaboloituvien lääkevalmisteiden annoksen muuttamista on harkittava niiden terapeuttisten pitoisuusalueiden perusteella ennen kuin niitä annetaan yhdessä vemurafenibin kanssa (ks. kohdat 4.5 ja 4.6).

Varovaisuutta on noudatettava, jos vemurafenibia annetaan yhtäaikaan varfariinin kanssa, ja ylimääräisiä INR (International Normalised Ratio) -mittauksia on harkittava.

Vemurafenibi saattaa suurentaa sellaisten lääkevalmisteiden altistusta plasmassa, jotka ovat P-gp:n substraatteja. Jos vemurafenibia käytetään samanaikaisesti P-gp:n substraattien kanssa, hoidossa on oltava varovainen. Jos P-gp:n substraatin terapeuttinen indeksi on kapea (esim. digoksiini, dabigatranieteksilatti, aliskireeni), hoidossa on oltava varovainen ja annoksen pienentämistä ja/tai lääkepitoisuuksien lisäseurantaa saattaa olla syytä harkita (ks. kohta 4.5).

Muiden lääkkeiden vaikutus vemurafenibiin

Voimakkaiden CYP3A4:n, P-gp:n ja glukuronidaation induktorien (esim. rifampisiiniin, rifabutiiniin, karbamatsepsiiniin, fenytoiiniin tai makikuisman [hyperisiiniin]) samanaikainen käyttö saattaa johtaa vemurafenibialtistuksen vähenemiseen. Samanaikaista käyttöä pitää välttää, mikäli mahdollista (ks. kohta 4.5). Vaihtoehtoisia hoitomuotoja, joiden indusoiva vaikutus on heikompi, on harkittava vemurafenibin tehon säilyttämiseksi.

Samanaikainen ipilimumabihoito

Ensimmäisen vaiheen tutkimuksessa raportoitiin ipilimumabia (3 mg/kg) ja vemurafenibia (960 mg kaksi kertaa vuorokaudessa tai 720 mg kaksi kertaa vuorokaudessa) samanaikaisesti käytettäessä transaminaasipitoisuuden (ALAT/ASAT >5 x viitealueen yläraja) ja bilirubiinipitoisuuden (kokonaisbilirubiini >3 x viitealueen yläraja) oireetonta 3. asteen suurenemista. Ipilimumabin ja vemurafenibin samanaikaista käyttöä ei näiden alustavien tietojen perusteella suositella.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Vemurafenibin vaikutukset lääkkeitä metaboloiviin entsyymeihin

Metastasoitunutta melanoomaa sairastavilla potilailla tehdyn lääkkeiden yhteisvaikutustutkimuksen *in vivo* -tulokset osoittivat, että vemurafenibi on CYP1A2:n kohtalainen estäjä ja CYP3A4:n induktori.

Vemurafenibin samanaikaista käyttöä ei suositella CYP1A2:n välityksellä metaboloituvien aineiden kanssa, joiden terapeutinen ikkuna on kapea (esim. agomelatiini, alosetroni, duloksetiini, melatoniini, ramelteoni, takriini, titsanidiini, teofylliini). Jos samanaikaista käyttöä ei voida välttää, hoidossa on oltava varovainen, koska vemurafenibi saattaa suurentaa CYP1A2:n substraattien pitoisuutta plasmassa. Samanaikaisesti käytettävän CYP1A2:n substraatin annoksen pienentämistä saattaa olla syytä harkita, jos se on kliinisesti aiheellista.

Vemurafenibin samanaikainen käyttö suurensi eräässä kliinisessä tutkimuksessa kofeiinialtistuksen (CYP1A2:n substraatti) plasmassa (AUC-arvon) 2,6-kertaiseksi. Toisessa kliinisessä tutkimuksessa vemurafenibi suurensi 2 mg:n titsanidiinikerta-annoksen (titsanidiini on CYP1A2:n substraatti) C_{\max} -arvon noin 2,2-kertaiseksi ja AUC-arvon 4,7-kertaiseksi.

Vemurafenibin samanaikaista käyttöä ei suositella CYP3A4:n välityksellä metaboloituvien aineiden kanssa, joiden terapeutinen ikkuna on kapea. Jos samanaikaista käyttöä ei voida välttää, on otettava huomioon, että vemurafenibi voi pienentää CYP3A4:n substraattien pitoisuutta plasmassa ja niiden teho voi siksi heikentyä. Tämän perusteella CYP3A4:n välityksellä metaboloituvien ehkäisytablettien teho voi heikentyä, jos niitä käytetään yhtä aikaa vemurafenibin kanssa. Jos CYP3A4:n substraattien terapeutinen ikkuna on kapea, niiden annoksen muuttamista saattaa olla syytä harkita, jos se on kliinisesti aiheellista (ks. kohdat 4.4 ja 4.6). Kliinisessä tutkimuksessa vemurafenibin samanaikainen anto pienensi midatsolaamin (CYP3A4:n substraatti) AUC-arvoa keskimäärin 39 % (pienenemä enintään 80 %).

Vemurafenibin havaittiin indusoivan heikosti CYP2B6-entsyymien toimintaa *in vitro*, kun vemurafenibipitoisuus oli 10 µM. Toistaiseksi ei tiedetä, pienentävätkö potilaiden plasmasta vakaan tilan aikana mitatut 100 µM:n (noin 50 µg/ml) vemurafenibipitoisuudet samanaikaisesti annettujen CYP2B6-substraattien, kuten bupropionin, pitoisuutta plasmassa.

Vemurafenibin samanaikainen käyttö suurensi S-varfariinin (CYP2C9:n substraatti) AUC-arvoa 18 %. Hoidossa pitää olla varovainen ja INR-arvon (international normalised ratio) seuranta pitää harkita, jos vemurafenibia annetaan samanaikaisesti varfariinin kanssa (ks. kohta 4.4).

Vemurafenibi inhiboi kohtalaisesti CYP2C8 -entsyymiä *in vitro*. Löydöksen *in vivo*-merkitystä ei tunneta, mutta kliinisesti merkitsevän vaikutuksen riskiä CYP2C8-substraatin toimintaan ei voida poissulkea. CYP2C8:n substraattien, joiden terapeutinen ikkuna on kapea, samanaikaisessa käytössä pitää olla varovainen, koska vemurafenibi saattaa suurentaa niiden pitoisuutta.

Koska vemurafenibin puoliintumisaika on pitkä, muiden samanaikaisesti annettujen lääkkeiden toimintaa estävä vaikutus saattaa tulla täydellisenä esiin vasta 8 vuorokautta jatkuneen vemurafenibihoiton jälkeen. Kahdeksan vuorokauden puhdistumisjakso ("wash out") saattaa olla tarpeen vemurafenibihoiton lopettamisen jälkeen, jotta vältetään mahdolliset yhteisvaikutukset myöhemmän lääkehoidon kanssa.

Sädehoito

Vemurafenibihoitoa saaneilla potilailla on raportoitu sädehoidon toksisuuden voimistumista (ks. kohdat 4.4 ja 4.8). Potilaan saama sädehoitoannos oli useimmiten 2 Gy/vrk tai suurempi (hypofraktioitu sädehoito).

Vemurafenibin vaikutus lääkeaineiden kuljetusjärjestelmiin

In vitro -tutkimukset ovat osoittaneet, että vemurafenibi on kuljetusproteiinien P-glykoproteiini (P-gp) ja rintasyövän resistenssiproteiinin (BCRP) estäjä.

Kliininen yhteisvaikutustutkimus osoitti, että suun kautta toistuvasti otetut vemurafenibiannokset (960 mg kaksi kertaa vuorokaudessa) suurentavat suun kautta otetun digoksiinikerta-annoksen aikaansaamaa altistusta siten, että digoksiinin (P-gp:n substraatti) AUC_{last} -arvo suurenee noin 1,8-kertaiseksi ja C_{max} -arvo noin 1,5-kertaiseksi.

Vemurafenibin samanaikaisessa käytössä P-gp:n substraattien (esim. aliskireeni, ambrisentaani, kolkisiini, dabigatraanieteksilähti, digoksiini, everolimuusi, feksofenadiini, lapatinibi, maraviroki, nilotinibi, posakonatsoli, ranolatsiini, sirolimuusi, sitagliptiini, talinololi, topotekaani) kanssa pitää olla varovainen. Samanaikaisesti käytettävän P-gp:n substraatin annoksen pienentämistä saattaa olla syytä harkita, jos se on kliinisesti aiheellista. Jos vemurafenibia käytetään samanaikaisesti sellaisen lääkevalmisteen kanssa, joka on P-gp:n substraatti ja jonka terapeuttinen indeksi on kapea (esim. digoksiini, dabigatraanieteksilähti, aliskireeni), harkitse P-gp:n substraatin lääkeainepitoisuuksien lisäseuranta (ks. kohta 4.4).

Vemurafenibin vaikutusta sellaisiin lääkkeisiin, jotka ovat BCRP:n substraatteja, ei tiedetä. Ei voida sulkea pois sitä, että vemurafenibi saattaa lisätä altistusta BCPR:n kuljettamille lääkeaineille (esim. metotreksaatti, mitoksantroni, rosuvastatiini).

Monet syöpälääkkeet ovat BCPR:n substraatteja, joten yhteisvaikutusten riski vemurafenibin kanssa on teoreettisesti olemassa.

Vemurafenibin mahdollisia vaikutuksia muihin kuljetusproteiineihin ei toistaiseksi tunneta.

Muiden samanaikaisesti käytettyjen lääkkeiden vaikutukset vemurafenibiin

In vitro -tutkimukset viittaavat siihen, että vemurafenibi metaboloituu CYP3A4-entsyymien ja glukuronidaation välityksellä. Erittyminen sappeen näyttää olevan toinen merkittävä eliminoitumistie. CYP3A4:n voimakkaiden estäjien tai induktorien tai kuljetusproteiinien toiminnan estäjien/induktorien samanaikainen käyttö saattaa muuttaa vemurafenibipitoisuutta.

Käytettävissä ei ole kliinistä tutkimustietoa CYP3A4:n ja/tai kuljetusproteiinien voimakkaiden estäjien vaikutuksista vemurafenibialtistukseen. Vemurafenibin käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos sitä annetaan yhdessä CYP3A4:n, glukuronidaation ja/tai kuljetusproteiinien voimakkaiden estäjien (esim. ritonaviirin, sakinaviirin, telitromysiinin, ketokonatsolin, itrakonatsolin, vorikonatsolin, posakonatsolin, nefatsodonin, atatsanaviirin) kanssa.

Kliinisessä tutkimuksessa 960 mg:n vemurafenibikerta-annoksen antaminen samaan aikaan rifampisiinin kanssa pienensi vemurafenibialtistusta plasmassa huomattavasti, noin 40 %. Vemurafenibin yhteiskäyttö P-gp:n, glukuronidaation ja/tai kuljetusproteiinien voimakkaiden induktorien (esim. rifampisiinin, rifabutiinin, karbamatsopiinin, fenytoiinin tai mäkikuisman [*Hypericum perforatum*]) kanssa voi johtaa suboptimaaliseen vemurafenibialtistukseen, ja sitä on vältettävä.

In vitro -tutkimukset ovat osoittaneet, että vemurafenibi on kuljetusproteiinien P-gp ja BCRP substraatti. P-gp:n ja BCRP:n induktorien ja estäjien vaikutuksia vemurafenibialtistukseen ei tunneta. P-gp:n toimintaan vaikuttavien lääkeaineiden (esim. verapamiilin, siklosporiinin, ritonaviirin, kinidiinin, itrakonatsolin) tai BCRP:n toimintaan vaikuttavien lääkeaineiden (esim. siklosporiinin, gefitinibin) mahdollista vaikutusta vemurafenibin farmakokinetiikkaan ei voida sulkea pois. Toistaiseksi ei tiedetä, onko vemurafenibi myös muiden kuljetusproteiinien substraatti.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Hedelmällisessä iässä olevat naiset / raskauden ehkäisy

Hedelmällisessä iässä olevien naisten on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja vähintään 6 kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen.

Vemurafenibi saattaa heikentää hormonaalisten ehkäisymenetelmien tehoa (ks. kohta 4.5).

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja vemurafenibin käytöstä raskaana oleville naisille.

Vemurafenibin ei havaittu aiheuttavan epämuodostumia rottien eikä kaniinien alkioille tai sikiöille (ks. kohta 5.3). Eläinkokeissa vemurafenibin on havaittu läpäisevän istukan. Jos vemurafenibia annetaan

raskaana olevalle naiselle, se voi vaikutusmekanisminsa perusteella vahingoittaa sikiötä. Vemurafenibia ei pidä antaa raskaana oleville naisille, paitsi jos hoidon odotettu hyöty äidille on suurempi kuin sikiölle mahdollisesti aiheutuva vaara.

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö vemurafenibi ihmisen rintamaitoon. Vastasyntyneisiin/imeväisiin kohdistuvaa riskiä ei voida sulkea pois. Kun harkitaan imetyksen tai vemurafenibihoidon lopettamista, on otettava huomioon toisaalta imetyksestä koituva hyöty lapselle ja toisaalta hoidon hyöty äidille.

Hedelmällisyys

Vemurafenibin vaikutuksia hedelmällisyyteen ei ole tutkittu spesifisillä eläinkokeilla. Uros- ja naarasrottien ja -koirien lisääntymiselimissä ei kuitenkaan havaittu histopatologisia muutoksia toistuvilla annoksilla tehdyissä toksisuustutkimuksissa (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Vemurafenibilla on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Potilaita on varoitettava mahdollisesta väsymyksestä ja silmäoireista, joiden vuoksi voi olla syytä välttää ajamista.

4.8 Haittavaikutukset

Tiivistelmä turvallisuustiedoista

Yleisimmin raportoituja (> 30 %) vemurafenibin kaikkien vaikeusasteiden haittavaikutuksia ovat nivelkipu, väsymys, ihottuma, valoyliherkkyysreaktio, hiustenlähtö, pahoinvointi, ripuli, päänsärky, kutina, oksentelu, ihon papilloomia ja hyperkeratoosi. Yleisimpiä ($\geq 5\%$) vaikeusasteen 3 haittavaikutuksia olivat ihon okasolusyöpä, keratoakantooma, ihottuma, nivelkipu ja suurentunut gammaglutamyyli transferaasipitoisuus (GGT). Ihon okasolusyövän hoitona oli useimmiten kasvaimen paikallinen poisto.

Haittavaikutusten yhteenveto

Alla luetellaan raportoidut melanoomapotilailla esiintyneet haittavaikutukset MedDRA-elinjärjestelmän, yleisyyden ja vaikeusasteen mukaan. Yleisyysluokituksessa on noudatettu seuraavaa käytäntöä:

Hyvin yleinen $\geq 1/10$

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

Melko harvinainen $\geq 1/1000$, $< 1/100$

Harvinainen $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$

Hyvin harvinainen $< 1/10\ 000$

Tässä luetellut haittavaikutukset perustuvat 468 potilaan tuloksiin kolmannen vaiheen avoimessa satunnaistetussa tutkimuksessa, johon osallistuneilla aikuisilla potilailla oli BRAF V600 -mutatoitunut leikkaukseen soveltumaton tai levinneisyysasteen IV melanooma, ja toisen vaiheen yhden hoitohaaran tutkimukseen, johon osallistuneilla potilailla oli BRAF V600 -mutatoitunut levinneisyysasteen IV melanooma ja joiden vähintään yksi aikaisempi systeeminen hoito oli osoittautunut tehottomaksi (ks. kohta 5.1). Lisäksi kaikkien kliinisten tutkimusten ja valmisteen markkinoille tulon jälkeisistä turvallisuusselvityksistä peräisin olevat haittavaikutukset on raportoitu. Kaikki käytetyt termit perustuvat suurimpaan prosentuaaliseen esiintyvyyteen toisen ja kolmannen vaiheen kliinisissä tutkimuksissa. Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa vaikeusasteen mukaan alenevassa järjestyksessä, ja ne on raportoitu käyttäen toksisuuden arvioinnissa yleisten toksisuuskriteerien versiota 4.0 (NCI-CTCAE v 4.0).

Taulukko 3: Vemurafenibia saaneilla potilailla esiintyneet haittavaikutukset toisen tai kolmannen vaiheen kliinisessä tutkimuksessa sekä kaikkien kliinisten tutkimusten⁽¹⁾ ja valmisteen markkinoille tulon jälkeisistä⁽²⁾ turvallisuusselvityksistä peräisin olevat tapahtumat

Elinjärjestelmä	<i>Hyvin yleinen</i>	<i>Yleinen</i>	<i>Melko harvinainen</i>	<i>Harvinainen</i>
Infektiot		Karvatupen-tulehdus		
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)	Ihon okasolusyöpä ^(d) , keratoakantooma, seborrooinen keratoosi, ihon papillooma	Tyvisolusyöpä, uusi primaari-melanooma ⁽³⁾	Muu levyepiteelisyöpä kuin ihon okasolusyöpä ⁽¹⁾⁽³⁾	Krooninen myelomonosyytti-leukemia ⁽²⁾⁽⁴⁾ , haiman adenokarsinooma ⁽⁵⁾
Veri ja imukudos		Neutropenia		
Immuunijärjestelmä				Sarkoidoosi ^{(1)(2)(j)}
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Heikentynyt ruokahalu			
Hermosto	Päänsärky, makuhäiriö, huimaus	Kasvohermo-halvaus, perifeerinen neuropatia		
Silmät		Uveiitti	Verkkokalvon laskimotukos, iridosykliitti	
Verisuonisto		Vaskuliitti		
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yskä			
Ruoansulatuselimistö	Ripuli, oksentelu, pahoinvointi, ummetus		Pankreatiitti ⁽²⁾	
Maksa ja sappi			Maksavaurio ^{(1)(2)(g)}	
Iho ja ihonalainen kudos	Valoyliherkkyys-reaktio, aktiivinen keratoosi, ihottuma, makulopapulaarinen ihottuma, kutina, hyperkeratoosi, punoitus, käsi-jalkaoireyhtymä, hiustenlähtö, kuiva iho, auringonpolttama	Papulaarinen ihottuma, pannikuliitti (kyhmyruusu mukaan lukien), keratosis pilaris	Toksinen epidermaalinen nekrolyysi ^(e) , Stevens-Johnsonin oireyhtymä ^(f)	Lääkeainereaktio, johon liittyy eosinofiliaa ja systeemioireita (DRESS) ⁽¹⁾⁽²⁾
Luusto, lihakset ja sidekudos	Nivelkipu, lihaskipu, raajakipu, lihas- ja luustokipu,	Niveltulehdus	Jalkapohjan kalvojänteen fibromatoosi ⁽¹⁾⁽²⁾ , Dupuytrenin	

Elinjärjestelmä	<i>Hyvin yleinen</i>	<i>Yleinen</i>	<i>Melko harvinainen</i>	<i>Harvinainen</i>
	selkäkipu		kontraktuura ⁽¹⁾⁽²⁾	
Munuaiset ja virtsatiet				Akuutti interstitiaali-nefriitti ^{(1)(2)(h)} , akuutti tubulusnekroosi ^{(1)(2)(h)}
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Väsytys, kuume, perifeerinen edeema, voimattomuus			
Tutkimukset		ALAT-arvon nousu ^(c) , alkalisen fosfataasiarvon nousu ^(c) , ASAT-arvon nousu ^(c) , bilirubiiniarvon nousu ^(c) , GGT-arvon nousu ^(c) , painon lasku, sydän-sähkökäyrässä todettava QT-ajan piteneminen, suurentunut veren kreatiniini-pitoisuus ^{(1)(2)(h)}		
Vammat ja myrkytykset		Sädehoidon toksisuuden voimistuminen ⁽¹⁾⁽²⁾⁽ⁱ⁾		

⁽¹⁾ Kaikkien kliinisten tutkimusten turvallisuusselvityksistä peräisin olevat tapahtumat.

⁽²⁾ Valmisteen markkinoille tulon jälkeisestä raportoinnista peräisin olevat tapahtumat.

⁽³⁾ Syy-yhteys lääkevalmisteen ja häiritsevän tapahtuman välillä on mahdollinen

⁽⁴⁾ Potilaan jo ennestään sairastaman NRAS-mutaatioon liittyvän kroonisen myelomonosyyttileukemian eteneminen.

⁽⁵⁾ Potilaan jo ennestään sairastaman KRAS-mutaatioon liittyvän haiman adenokarsinoman eteneminen.

Tärkeimpien häiritsevien vaikutusten kuvaus

Maksaentsyymiarvojen kohoaminen^(c)

Kolmannen vaiheen kliinisessä tutkimuksessa raportoidut maksaentsyymiarvojen muutokset ilmoitetaan seuraavassa niiden potilaiden osuuden perusteella, joilla todettiin 3. tai 4. asteen muutos lähtöarvoihin verrattuna:

- Hyvin yleiset: GGT
- Yleiset: ALAT, alkalinen fosfataasi, bilirubiini
- Melko harvinaiset: ASAT

ALAT, alkalinen fosfataasi ja bilirubiini eivät nousseet yhdessäkään tapauksessa 4. asteen muutosta vastaavalle tasolle.

Maksavaurio ^(g)

Kansainvälisen (lääkäreistä ja tutkijoista koostuvan) asiantuntijaryhmän kehittämien kriteereiden perusteella, potilaalla on lääkkeen aiheuttama maksavaurio, mikäli hänellä on todettu poikkeama jossakin seuraavista laboratorioarvoista:

- ALAT $\geq 5x$ ULN
- AFOS $\geq 2x$ ULN (ilman muuta syytä AFOS-arvon nousulle)
- ALAT $\geq 3x$ ULN ja samanaikainen bilirubiinipitoisuuden nousu $> 2x$ ULN

Ihon okasolusyöpä ^(d)

Vemurafenibihoitoa saaneilla potilailla on raportoitu ihon okasolusyöpää. Ihon okasolusyövän ilmaantuvuus oli vemurafenibia saaneilla potilailla noin 20 % kaikissa tutkimuksissa. Poistetut ihomuutokset tutkittiin riippumattomassa ihopatologian keskuslaboratoriossa, ja niistä suurin osa luokiteltiin alatyypin okasolusyöpä-keratoakantooma tai niihin liittyi sekamuotoisen keratoakantooman piirteitä (52 %). Luokkaan ”muut” sijoitetuista muutoksista suurin osa (43 %) oli hyvänlaatuisia ihomuutoksia (esim. tavallinen syylä, aktiivinen keratoosi, hyvänlaatuinen keratoosi, kysta / hyvänlaatuinen kysta). Ihon okasolusyöpä ilmaantui yleensä hoidon alkuvaiheessa, ja mediaaniaika sen ensimmäiseen ilmaantumiseen oli 7–8 viikkoa. Noin 33 prosentille niistä potilaista, joilla todettiin ihon okasolusyöpä, se ilmaantui useammin kuin kerran, ja ilmaantumiskertojen välisen ajan mediaani oli 6 viikkoa. Ihon okasolusyövän tyypillinen hoitomuoto oli kirurginen poisto, ja potilaat jatkoivat yleensä hoitoa ilman annosmuutoksia (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Muu levyepiteelisyöpä kuin ihon okasolusyöpä

Vemurafenibia saaneilla kliinisiin tutkimuksiin osallistuneilla potilailla on raportoitu muuta levyepiteelisyöpää kuin ihon okasolusyöpää. Siksi seurantaa on jatkettava kohdassa 4.4. kuvatulla tavalla.

Uusi primaarimelanooma

Kliinisissä tutkimuksissa on raportoitu uusia primaarisia melanoomia. Näissä tapauksissa melanooma poistettiin kirurgisesti, ja potilaat jatkoivat hoitoa samalla annostuksella. Ihomuutosten ilmaantumista on seurattava kohdassa 4.4 kuvatulla tavalla.

Sädehoidon toksisuuden voimistuminen ⁽ⁱ⁾

Raportoituja tapauksia ovat olleet sädehoitohottuma, sädehoidosta aiheutuva ihovaurio, sädepneumoniitti, sädehoidon aiheuttama esofagiitti, sädehoidon aiheuttama peräsuolitulehdus, sädehoidon aiheuttama hepatiitti, sädehoidon aiheuttama virtsarakkotulehdus ja sädenekroosi.

Sädehoidon toksisuuden voimistumista raportoitiin vaiheen III kliinisessä tutkimuksessa (MO25515, N = 3219) yleisemmin vemurafenibipotilailla, jotka saivat sädehoitoa ennen vemurafenibihoitoa ja sen aikana (9,1 %), verrattuna potilaisiin, jotka saivat sädehoitoa ja vemurafenibia samanaikaisesti (5,2 %) tai jotka saivat sädehoitoa ennen vemurafenibihoitoa (1,5 %).

Yliherkkyysoireet ^(e)

Vemurafenibihoiton yhteydessä on raportoitu vakavia yliherkkyysoireita, myös anafylaksiaa. Vaikeita yliherkkyysoireita voivat olla Stevens-Johnsonin oireyhtymä, yleistynyt ihottuma, ihon punoitus tai verenpaineen lasku. Vemurafenibihoito on lopetettava pysyvästi, jos potilaalla todetaan vaikea yliherkkyysoire (ks. kohta 4.4).

Ihoreaktiot ^(f)

Keskeisessä kliinisessä tutkimuksessa vemurafenibia saaneilla potilailla on raportoitu vaikeita ihoreaktioita, harvinaisina tapauksina myös Stevens-Johnsonin oireyhtymää ja toksista epidermaalista nekrolyysiä. Vemurafenibihoito on lopetettava pysyvästi, jos potilaalla todetaan vaikea ihoreaktio.

QT-ajan piteneminen

Keskitettyjen EKG-tulosten analyysi toisen vaiheen avoimen ei-vertailevan tutkimuksen QT-alatutkimuksesta, jossa 132 potilaalle annettiin vemurafenibia 960 mg kahdesti vuorokaudessa (NP22657), osoitti lääkeainealtistuksesta riippuvan QTc-ajan pitenemisen. QTc-vaikutus pysyi stabiilina, keskimäärin 12–15 ms:n tasolla, ensimmäisen hoitokuukauden jälkeen, ja suurin

keskimääräinen QTc-ajan piteneminen (15,1 ms; 95 %:n CI:n yläraja: 17,7 ms) havaittiin kuuden ensimmäisen hoitokuukauden aikana (n = 90 potilasta). Kahden potilaan (1,5 %) absoluuttinen QTc-arvo nousi hoidon aikana yli 500 ms:iin (3. aste CTC-kriteerien mukaan), ja vain yhdellä potilaalla (0,8 %) QTc-ajan muutos lähtöarvosta oli > 60 ms (ks. kohta 4.4).

Akuutti munuaisvaurio^(h)

Vemurafenibin käytössä on raportoitu munuaistoksisuutta, joka on vaihdellut kohonneista kreatiniinipitoisuuksista akuuttiin interstitiaalinefriittiin ja akuuttiin tubulusnekroosiin. Osa tapauksista on havaittu dehydraation yhteydessä. Seerumin kreatiniinipitoisuuksien kohoaminen oli lähinnä lievää (> 1–1,5x ULN) tai keskivaiketta (> 1,5–3x ULN) ja sen havaittiin olevan luonteeltaan korjautuvaa (ks. taulukko 4).

Taulukko 4: Kreatiniinipitoisuuden muutokset lähtötilanteesta kolmannen vaiheen tutkimuksessa

	Vemurafenibi (%)	Dakarbatsiini (%)
Muutos \geq 1 aste lähtötilanteesta kaikkiin vaikeusasteisiin	27,9	6,1
Muutos \geq 1 aste lähtötilanteesta 3. asteeseen tai sitä suurempaan vaikeusasteeseen	1,2	1,1
• 3. asteeseen	0,3	0,4
• 4. asteeseen	0,9	0,8

Taulukko 5: Akuutit munuaisvauriot kolmannen vaiheen tutkimuksessa

	Vemurafenibi (%)	Dakarbatsiini (%)
Akuutit munuaisvauriot*	10,0	1,4
Dehydraatioon liittyneet akuutit munuaisvauriot	5,5	1,0
Annosmuutokset akuutin munuaisvaurion vuoksi	2,1	0

Kaikki prosentiosuudet on ilmaistu kummankin lääkevalmisteen osalta tapauksina koko altistetusta potilasjoukosta.

* Sisältää akuutin munuaisvaurion, munuaisten vajaatoiminnan ja akuuttiin munuaisvaurioon sopivat laboratorioarvojen muutokset.

Sarkoidoosi⁽ⁱ⁾

Vemurafenibihoitoa saaneilla potilailla on raportoitu sarkoidoosia lähinnä ihossa, keuhkoissa ja silmissä. Valtaosassa tapauksista vemurafenibihoitoa jatkettiin, ja sarkoidoosi joko hävisi tai pitkittyi.

Eritysisryhmät

Iäkkäät potilaat

Kolmannen vaiheen tutkimuksessa vemurafenibia annettiin 336 potilaalle, joilla oli leikkaukseen soveltumaton tai etäpesäkkeinen melanooma, ja heistä 94 (28 %) oli yli 65-vuotiaita. Iäkkäät (\geq 65-vuotiaat) potilaat saattavat olla alttiimpia haittavaikutusten, kuten ihon okasolusyövän, ruokahalun heikkenemisen ja sydänoireiden, kehittymiselle.

Sukupuoli

Vemurafenibin kliinisissä tutkimuksissa 3. asteen haittavaikutuksia, joita raportoitiin useammin naisilla kuin miehillä, olivat ihottuma, nivelkipu ja valoyliherkkyys.

Pediatriset potilaat

Vemurafenibin turvallisuutta lapsille ja nuorille ei ole varmistettu. Kuudella nuorella potilaalla tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa ei havaittu uusia turvallisuussignaaleja.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin.

Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäilyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Vemurafenibin yliannostukseen ei ole spesifistä vastaläkettä. Jos haittavaikutuksia ilmaantuu, on annettava oireenmukaista hoitoa tarpeen mukaan. Vemurafenibin yliannostustapauksia ei ole havaittu kliinisissä tutkimuksissa. Yliannostusta epäiltäessä vemurafenibin antamista on lykättävä ja aloitettava tukihoido.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Solunsalpaajat, proteiinkinaasin estäjät, ATC-koodi: L01XE15

Vaikutusmekanismi ja farmakodynaamiset vaikutukset

Vemurafenibi on BRAF-seriinitreoniinikinaasin estäjä. BRAF-geenin mutaatiot johtavat BRAF-proteiinien konstitutiiviseen aktivaatioon, joka voi aiheuttaa solujen jakautumisen ilman siihen liittyviä kasvutekijöitä.

Biokemiallisista analyyseistä saadut prekliiniset tulokset osoittivat, että vemurafenibi pystyy estämään voimakkaasti sellaisten BRAF-kinaasien toimintaa, joissa on aktivoivia mutaatioita kodonissa 600 (taulukko 6).

Taulukko 6: Vemurafenibin eri BRAF-kinaaseja estävä teho

Kinaasi	Oletettu esiintymistiheys V600-mutaatiopositivisissa melanoomissa ⁽¹⁾	Estävä pitoisuus (IC50) (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

⁽¹⁾ Arvioitu yleisen COSMIC-tietokannan 16 403 melanoomasta, joihin oli ilmoitettu liittyvän BRAF-mutaatio kodonissa 600 (release 71, November 2014).

Tämä estovaikutus vahvistettiin ERK:n fosforylaatiotestillä ja solujen antiproliferaatiotestillä käytettävissä olleissa melanoomasolulinjoissa, jotka ilmensivät V600-mutatoitunutta BRAF-proteiinia. Solujen antiproliferaatiotesteissä puolet V600-mutatoituneista solulinjoista (V600E-, V600R-, V600D- ja V600K-mutatoituneita solulinjoja) estävä pitoisuus (IC50) oli 0,016–1,131 µM, kun taas villin tyypin BRAF-geeniä ilmentävien solulinjojen IC50 oli 12,06 ja 14,32 µM.

BRAF-mutaatiostatuksen määrittäminen

BRAF V600 -mutaation esiintyminen kasvaimessa on vahvistettava validoidulla testillä ennen vemurafenibihoidon aloittamista. Toisen ja kolmannen vaiheen kliinisissä tutkimuksissa tutkimukseen soveltuvat potilaat valittiin reaaliaikaisella polymeerasiketjureaktiomenetelmällä (PCR) (Cobas 4800 BRAF V600 -mutaatiotesti). Tällä testillä on CE-hyväksyntä, ja sitä käytetään BRAF-mutaatiostatuksen määrittämiseen DNA:sta, joka on eristetty formaliinilla kiinnitetystä parafiiniin valetusta (FFPE) kasvainkudoksesta. Se on suunniteltu tunnistamaan vallitseva BRAF V600E -mutaatio erittäin suurella tarkkuudella (vain 5 %:n V600E-jakson FFPE-näytteestä eristetyn DNA:n villin tyypin jaksosta). Prekliiniset ja kliiniset tutkimukset, joissa on käytetty retrospektiivisiä sekvensointianalyysejä, ovat osoittaneet, että testi tunnistaa heikommalla tarkkuudella myös

harvinaisemmat BRAF V600D- ja V600K -mutaatiot. Prekliinisistä ja kliinisistä tutkimuksista saaduista näytteistä (n = 920), jotka todettiin mutatoituneiksi Cobas-testillä ja jotka analysoitiin lisäksi sekvensoimalla, yhdessäkään näytteessä ei todettu villiä tyyppiä Sangerin menetelmällä eikä 454-sekvensointia käyttäen.

Kliininen teho ja turvallisuus

Vemurafenibin tehoa on arvioitu vaiheen kolme kliinisessä tutkimuksessa (NO25026), jossa oli mukana 336 potilasta, ja kahdessa vaiheen kaksi kliinisessä tutkimuksessa (NP22657 ja MO25743), joissa oli mukana 278 potilasta. Kaikilla potilailla tuli olla levinnyt melanooma, jossa esiintyi BRAF V600 -mutaatioita Cobas 4800 BRAF V600 -mutaatiotestin perusteella.

Vaiheen kolme tutkimuksen (NO25026) tulokset aikaisemmin hoitamattomilla potilailla

Kansainvälisen avoimen satunnaistetun vaiheen kolme monikeskustutkimuksen tulosten perusteella vemurafenibi soveltuu aikaisemmin hoitamattomille potilaille, joilla on leikkaukseen soveltumaton tai etäpesäkkeinen BRAF V600E -mutaatiopositiivinen melanooma. Potilaat saivat satunnaistetusti joko vemurafenibia (960 mg kahdesti vuorokaudessa) tai dakarbatsiinia (1000 mg/m² joka kolmannen viikon 1. päivänä).

Yhteensä 675 potilasta jaettiin satunnaistetusti vemurafenibia (n = 337) tai dakarbatsiinia (n = 338) saavaan ryhmään. Suurin osa potilaista oli miehiä (56 %) ja valkoihoisia (99 %), mediaani-ikä oli 54 vuotta (24 % oli yli 65-vuotiaita), kaikkien potilaiden ECOG-toimintakykyluokka oli 0 tai 1 ja suurimmalla osalla (65 %) oli levinneisyysluokan M1c tauti. Tutkimuksen ensisijaiset tehoa mittaavat päätetapahtumat olivat kokonaiselinaika (OS) ja aika ilman taudin etenemistä (PFS).

Etukäteen määritetyssä välianalyysissä (tiedonkeräyksen katkaisukohta (data cut-off) 30.12.2010), havaittiin merkitsevää paranemista ensisijaisissa päätetapahtumissa eli kokonaiselinajassa (p < 0,0001) ja ajassa ilman taudin etenemistä (p < 0,0001) (stratifioimaton logrank-testi). Nämä tulokset julkaistiin tammikuussa 2011 puolueettoman valvontakomitean (Data and Safety Monitoring Board (DSMB)) suosituksesta, ja tutkimusta muutettiin siten, että dakarbatsiinia saaneille potilaille annettiin mahdollisuus siirtyä vemurafenibihoitoon. Post hoc -elossaoloanalyysit tehtiin tämän jälkeen taulukossa 7 kuvatulla tavalla.

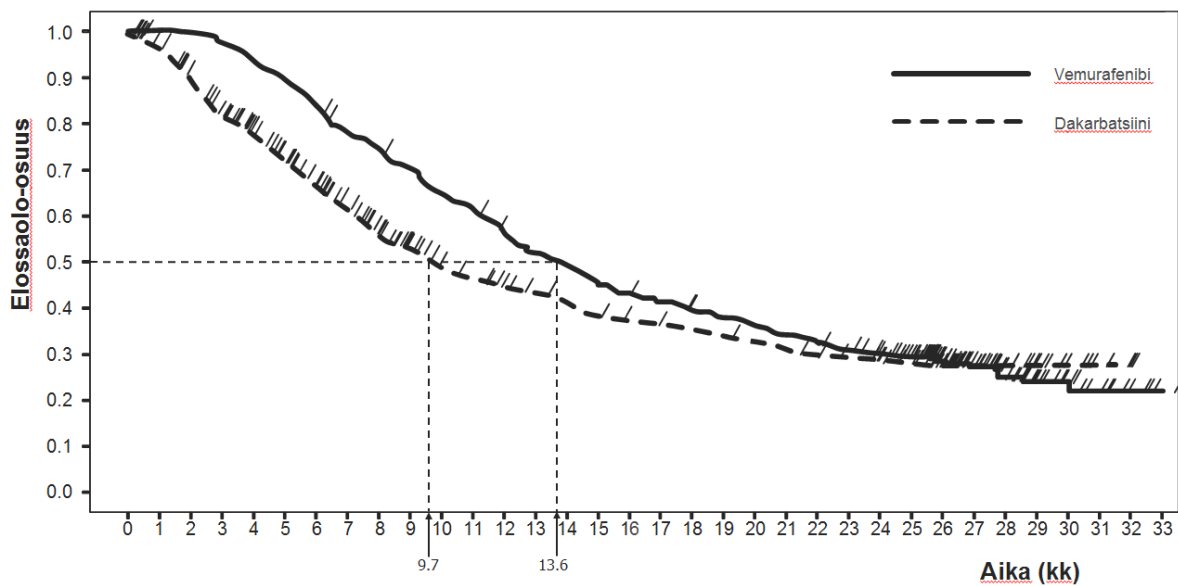
Taulukko 7: Kokonaiseelossaolo-osuus tutkimuksen tiedonkeräyksen katkaisukohdassa aikaisemmin hoitamattomilla melanoomapotilailla, joiden kasvaimessa oli BRAF V600 -mutaatio (N = 338 dakarbatsiini, N = 337 vemurafenibi)

Tiedonkeräyksen katkaisukohdat	Hoito	Kuolemantapauksia (%)	Riskisuhde (HR) (95 % CI)	Hoitoa vaihtaneet potilaat (%)
30.12.2010	dakarbatsiini	75 (22)	0,37 (0,26, 0,55)	0 (ei sovelleta)
	vemurafenibi	43 (13)		
31.3.2011	dakarbatsiini	122 (36)	0,44 (0,33, 0,59) ^(w)	50 (15 %)
	vemurafenibi	78 (23)		
3.10.2011	dakarbatsiini	175 (52)	0,62 (0,49, 0,77) ^(w)	81 (24 %)
	vemurafenibi	159 (47)		
1.2.2012	dakarbatsiini	200 (59)	0,70 (0,57, 0,87) ^(w)	83 (25 %)
	vemurafenibi	199 (59)		
20.12.2012	dakarbatsiini	236 (70)	0,78 (0,64, 0,94) ^(w)	84 (25 %)
	vemurafenibi	242 (72)		

^(w) Tulokset, jotka on laskettu sensuroiduista havaintoarvoista hoidon vaihtamisen ajankohtana

Tulokset, jotka on laskettu sensuroimattomista havaintoarvoista hoidon vaihtamisen ajankohtana: 31. maaliskuuta 2011: HR (95 % CI) = 0,47 (0,35, 0,62); 3. lokakuuta, 2011: HR (95 % CI) = 0,67 (0,54, 0,84); 1. helmikuuta, 2012: HR (95 % CI) = 0,76 (0,63, 0,93); 20. joulukuuta, 2012 HR (95 % CI) = 0,79 (0,66, 0,95).

Kuva 1: Kaplan-Meierin kuvaajat kokonaiselinajasta – aikaisemmin hoitamattomat potilaat (tiedonkeräyksen katkaisukohtassa 20.12.2012)



Riskiluku																																		
Dakarbatsiini	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
Vemurafenibi	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

Taulukko 8 kuvaa hoitotehoa kaikkien ennustetekijöiksi määriteltyjen, etukäteen valittujen stratifiointimuuttujien osalta.

Taulukko 8: Kokonaiselinaika aikaisemmin hoitamattomilla melanoomapotilailla, joiden kasvaimessa oli BRAF V600 -mutaatio, LDH-arvon, kasvaimen levinneisyysasteen ja ECOG-toimintakykyluokan mukaan (post-hoc-analyysi tiedonkeräyksen katkaisukohtassa 20.12.2012, sensuroiduista havaintoarvoista hoidon vaihtamisen ajankohtana)

Stratifiointimuuttuja	N	Riskisuhde (HR)	95 %:n luottamusväli
LDH normaali	391	0,88	0,67; 1,16
LDH > ULN	284	0,57	0,44; 0,76
Levinneisyysaste IIC/M1a/M1b	234	1,05	0,73; 1,52
Levinneisyysaste M1c	441	0,64	0,51; 0,81
ECOG-luokka = 0	459	0,86	0,67; 1,10
ECOG-luokka = 1	216	0,58	0,42; 0,9

LDH: laktaattidehydrogenaasi, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

Taulukossa 9 on esitetty kokonaisvaste ja aika ilman taudin etenemistä aikaisemmin hoitamattomilla melanoomapotilailla, joiden kasvaimessa oli BRAF V600 -mutaatio.

Taulukko 9: Kokonaisvaste ja aika ilman taudin etenemistä aikaisemmin hoitamattomilla melanoomapotilailla, joiden kasvaimessa oli BRAF V600 -mutaatio

	vemurafenibi	dakarbatsiini	p-arvo ^(x)
Tiedonkeräyksen katkaisukohta 30.12.2010 ^(y)			
Kokonaisvaste (95 % CI)	48,4 % (41,6 %, 55,2 %)	5,5% (2,8 %, 9,3 %)	< 0,0001
Elinäika ilman taudin etenemistä Riskisuhde (95 % CI)	0,26 (0,20, 0,33)		< 0,0001
Tapahtumien lukumäärä (%)	104 (38 %)	182 (66 %)	
PFS-mediaani (kk) (95 % CI)	5,32 (4,86, 6,57)	1,61 (1,58, 1,74)	
Tiedonkeräyksen katkaisukohta 1.2.2012 ^(z)			
Elinäika ilman taudin etenemistä Riskisuhde (95 % CI)	0,38 (0,32, 0,46)		< 0,0001
Tapahtumien lukumäärä (%)	277 (82 %)	273 (81 %)	
PFS-mediaani (kk) (95 % CI)	6,87 (6,14, 6,97)	1,64 (1,58, 2,07)	

^(x) PFS-vertailussa käytettiin stratifioimatonta logrank-testiä ja kokonaishoitovasteiden vertailussa khii²-testiä.

^(y) Elinäika ilman taudin etenemistä (PFS) voitiin arvioida 549 potilaalta ja kokonaishoitovaste 439 potilaalta (tiedonkeräyksen katkaisukohta 30.12.2010).

^(z) Elinäika ilman taudin etenemistä (PFS) voitiin arvioida 675 potilaalta post hoc -analyysissä (tiedonkeräyksen katkaisukohta 1.2.2012).

NO25026-tutkimuksessa 673 melanoomapotilaan kasvaimesta tehtiin retrospektiivisesti sekvensointi, ja 57:llä näistä potilaista todettiin BRAF V600K -mutaatio. Vaikka potilasmäärä oli pieni, tehoa mittaava analyysi näistä V600K-positiivisista potilaista viittasi siihen, että vemurafenibihoito vaikutti suotuisasti kokonaiselinaikaan, aikaan ilman taudin etenemistä ja vahvistettuun parhaaseen kokonaisvasteeseen. Melanoomapotilaista, joilla olisi todettu jokin muu harvinainen BRAF V600 -mutaatio kuin V600E tai V600K, ei ole tutkimustietoa.

Vaiheen kaksi tutkimuksen tulokset (NP22657) potilailla, joiden vähintään yksi aikaisempi hoito oli osoittautunut tehottomaksi

Vaiheen kaksi kansainvälisessä yhden hoitohaaran monikeskustutkimuksessa oli mukana 132 potilasta, joilla oli BRAF V600E -mutatoitunut etäpesäkkeinen melanooma Cobas 4800 BRAF V600 -mutaatiotestin perusteella. Potilaat olivat saaneet aikaisemmin vähintään yhtä hoitoa. Mediaani-ikä oli 52 vuotta, ja 19 % oli yli 65-vuotiaita. Potilaiden enemmistö oli miehiä (61 %) ja valkoihoisia (99 %) ja suurimmalla osalla oli levinneisyysluokan M1c tauti (61 %). Vähintään kaksi aikaisempaa hoitoa oli osoittautunut tehottomaksi 49 prosentilla potilaista.

Kun seuranta-ajan mediaani oli 12,9 kuukautta (vaihteluväli 0,6–20,1), ensisijainen päätetapahtuma eli riippumattoman arviointikomitean (IRC) arvioon perustuva vahvistettu paras kokonaisvaste (täydellinen vaste + osittainen vaste), oli 53 % (95 % CI: 44 %, 62 %). Kokonaiselinajan mediaani oli 15,9 kuukautta (95 % CI: 11,6, 18,3). Kokonaiselossaolo-osuus oli 6 kuukauden kuluttua 77 % (95 % CI: 70 %, 85 %) ja 12 kuukauden kuluttua 58 % (95 % CI: 49 %, 67 %).

Yhdeksällä NP22657-tutkimukseen otetuista 132 potilaasta oli Sangerin menetelmällä tehdyn retrospektiivisen sekvensoinnin mukaan V600K-mutaatiopositiivinen kasvain. Näistä potilaista kolmella oli osittainen hoitovaste, kolmella oli stabiili tauti, kahdella oli etenevä tauti ja yhtä ei voitu arvioida.

Vaiheen kaksi tutkimuksen tulokset (MO25743) potilailla, joilla oli etäpesäkkeitä aivoissa

Yhden hoitohaaran monikeskustutkimuksessa (N = 146) tutkittiin vemurafenibihoitoa aikuispotilailla, joilla oli histologisesti varmistettu BRAF V600 -mutatoitunut (cobas 4800 BRAF V600 mutaatiotestin mukaan) etäpesäkkeinen melanooma ja etäpesäkkeitä aivoissa. Tutkimuksessa oli kaksi samaan aikaan mukaan otettua kohorttia:

- kohortti 1 koostui aiemmin hoitamattomista potilaista (N = 90): potilaat eivät olleet aiemmin saaneet hoitoa etäpesäkkeisiin aivoissa; etäpesäkkeisen melanooman aiempi systeeminen hoito oli BRAF:n estäjä ja MEK:n estäjä lukuun ottamatta sallittu
- kohortti 2 koostui aiempaa hoitoa saaneista potilaista (N = 56): potilaat olivat aiemmin saaneet hoitoa etäpesäkkeisiin aivoissa ja sairaus oli edennyt tämän hoidon jälkeen. Jos potilas oli saanut stereotaktista sädehoitoa tai kasvain oli hoidettu leikkauksella, potilaalle piti olla kehittynyt uusi, RECIST-kriteerein arvioitavissa oleva aivoleesio ennen tätä hoitoa.

Tutkimukseen otettiin mukaan yhteensä 146 potilasta. Potilaiden enemmistö oli miehiä (61,6 %) ja valkoihoisia (92,5 %), ja iän mediaani oli 54 vuotta (vaihteluväli 26–83 vuotta). Jakauma oli kummassakin kohortissa samankaltainen. Aivoissa lähtötilanteessa olleiden kohdeleesioiden lukumäärän mediaani oli kummassakin kohortissa kaksi (vaihteluväli 1–5).

Tutkimuksen ensisijainen tehoa koskeva tavoite oli riippumattoman arviointikomitean (IRC) arvioima paras kokonaisvaste potilailla, joilla oli melanooman etäpesäkkeitä aivoissa ja jotka eivät olleet aiemmin saaneet hoitoa aivoissa oleviin etäpesäkkeisiin.

Toissijaisia tavoitteita olivat aivoissa todettuun parhaaseen kokonaisvasteeseen perustuva arvio vemurafenibin tehosta aiempaa hoitoa saaneilla potilailla, vasteen kesto, aika ilman taudin etenemistä ja kokonaiselinaika potilailla, joilla oli melanooman etäpesäkkeitä aivoissa (ks. taulukko 10).

Taulukko 10: Vemurafenibin teho potilailla, joilla oli etäpesäkkeitä aivoissa

	Kohortti 1 Ei aiempaa hoitoa saaneet n = 90	Kohortti 2 Aiempaa hoitoa saaneet n = 56	Yhteensä n = 146
Paras kokonaisvaste ^a aivoissa Vasteen saaneiden 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)
Vasteen kesto ^c aivoissa (n) Mediaani (kk) (95 % CI) ^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)
Paras kallonulkoisen kokonaisvaste n (%) ^a	26 (32,9 %)	9 (22,5 %)	35 (29,4 %)
Aika ilman taudin etenemistä, yhteensä Mediaani (kk) ^e (95 % CI) ^d	3,7 (3,6, 3,7)	3,7 (3,6, 5,5)	3,7 (3,6, 3,7)
Aika ilman taudin etenemistä, pelkästään aivoissa Mediaani (kk) ^e (95 % CI) ^d	3,7 (3,6, 4,0)	4,0 (3,6, 5,5)	3,7 (3,6, 4,2)
Kokonaiselinaika Mediaani (kk) (95 % CI) ^d	8,9 (6,1, 11,5)	9,6 (6,4, 13,9)	9,6 (6,9, 11,5)

^a Riippumattoman arviointikomitean arvio parhaasta varmistetusta kokonaisvasteesta, vasteen saaneiden lukumäärä n (%)

^b Kaksitahoinen Clopper-Pearsonin 95 % luottamusväli (Confidence Interval, CI)

^c Riippumattoman arviointikomitean arvio vasteen kestosta

^d Kaplan-Meierin estimaatti

^e Tutkijan arvio

Pediatriset potilaat

Pediatrisilla potilailla tehdyn vaiheen I tutkimuksen (NO25390) tulokset

Vaiheen I annoseskalaatiotutkimuksessa arvioitiin vemurafenibin käyttöä kuudelle nuorelle potilaalle, joilla oli levinneisyysasteen IIIC tai IV BRAF V600 -mutatoitunut melanooma. Kaikki hoidetut potilaat olivat vähintään 15-vuotiaita ja painoivat vähintään 45 kg. Kolme potilasta sai hoitona 720 mg vemurafenibia kaksi kertaa vuorokaudessa, ja kolme potilasta sai hoitona 960 mg vemurafenibia kaksi kertaa vuorokaudessa. Suurinta siedettyä annosta ei pystytty määrittämään. Vaikka ohimenevää kasvaimen regressiota havaittiin, varmistettuihin vasteisiin perustuva paras kokonaisvasteluku (best overall response rate, BORR) oli 0 % (95 %:n luottamusväli: 0 %, 46 %). Tutkimus lopetettiin, koska mukaan otettuja potilaita oli vähän. Tiedot valmisteen käytöstä pediatrialle potilaille, ks. kohta 4.2.

5.2 Farmakokinetiikka

Vemurafenibi on luokan IV lääkeaine (vähäinen liukoisuus ja läpäisevyys) biofarmaseuttisen luokittelujärjestelmän (Biopharmaceutics Classification System) kriteerien mukaan. Vemurafenibin farmakokineettiset parametrit määritettiin tilamalleista riippumattomalla analyysillä ensimmäisen ja kolmannen vaiheen tutkimuksissa (20 potilaalta, kun hoitoa oli jatkettu 15 vuorokautta annostuksella 960 mg kahdesti vuorokaudessa, ja 204 potilaalta vakaan tilan aikana 22. päivänä) sekä populaatiofarmakokineettisellä analyysillä, joka tehtiin 458 potilaan yhdistetyistä tiedoista. Näistä potilaista 457 oli valkoihoisia.

Imeytyminen

Vaiheen I tutkimuksessa, jossa lääkevalmisteen ottamisen ja ruokailun välistä yhteyttä ei seurattu, oli mukana neljä BRAF V600 -positiivista syöpää sairastavaa potilasta. Näiden potilaiden vakaan tilan biologinen hyötyosuus oli 32–115 % (keskiarvo 64 %) suhteessa laskimoon annettuun mikroannokseen.

Aika vemurafenibin huippupitoisuuden saavuttamiseen (T_{max}) 960 mg:n kerta-annoksen (neljä 240 mg:n tablettia) jälkeen on noin 4 tuntia (mediaani). Potilaiden väliset erot ovat suuria. Toisen vaiheen tutkimuksessa 1. päivän AUC_{0-8h} oli $22,1 \pm 12,7 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ ja C_{max} $4,1 \pm 2,3 \mu\text{g}/\text{ml}$. Kumuloitumista esiintyy, kun vemurafenibia annetaan toistuvina annoksina kahdesti vuorokaudessa. Tilamalleista riippumattomassa analyysissä kahdesti vuorokaudessa annetun 960 mg:n vemurafenibiannoksen jälkeen 15. päivän ja 1. päivän välinen suhde oli AUC-arvon osalta 15–17-kertainen ja C_{max} -arvon osalta 13–14-kertainen, joten AUC_{0-8h} oli $380,2 \pm 143,6 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{m}$ ja C_{max} $56,7 \pm 21,8 \mu\text{g}/\text{m}$ vakaan tilan aikana.

Ruoka (runsasrasvainen ateria) suurentaa 960 mg:n vemurafenibikerta-annoksen suhteellista hyötyosuutta. Ruokailun jälkeen ja paastotilassa mitattujen huippupitoisuuksien (C_{max}) välisen geometrisen suhteen keskiarvo oli 2,5-kertainen ja AUC:n geometrisen suhteen keskiarvo oli 4,6–5,1-kertainen. Aika huippupitoisuuden saavuttamiseen (T_{max} -arvon mediaani) piteni 4 tunnista 7,5 tuntiin, kun vemurafenibikerta-annos otettiin ruokailun yhteydessä.

Ruoan vaikutusta vakaan tilan vemurafenibialtistukseen ei toistaiseksi tiedetä. Vemurafenibin jatkuva ottaminen tyhjään mahaan voi johtaa merkittävästi alhaisempaan altistukseen vakaassa tilassa verrattuna vemurafenibin jatkuvaan ottamiseen aterian yhteydessä tai heti sen jälkeen. Vemurafenibin satunnaisella ottamisella tyhjään vastaan oletetaan olevan mitätön vaikutus vakaan tilan altistukseen johtuen vemurafenibin korkeasta kertymisestä vakaassa tilassa. Pivotaalitutkimusten tehoa ja turvallisuutta koskevat tiedot kerättiin potilaista, jotka ottivat vemurafenibia ruokailun yhteydessä tai ilman ruokailua.

Lääkeainealtistuksessa saattaa myös esiintyä vaihteluita, jotka johtuvat maha-suolikanavan nestesisällön, nestemäärien, pH:n, motiliteetin ja läpikulkuajkojen sekä sapon koostumuksen eroista. Vakaan tilan aikana vemurafenibialtistuksen keskiarvo plasmassa pysyy stabiilina 24 tunnin jakson ajan, kuten ennen aamuannosta ja 2–4 tuntia aamuannoksen jälkeen mitattujen plasman lääkeainepitoisuuksien suhde 1,13 (keskiarvo) osoittaa. Etäpesäkkeistä melanoomaa sairastavilla potilailla imeytymisvakion arvioidaan olevan suun kautta annetun annoksen jälkeen $0,19 \text{ h}^{-1}$ (potilaiden välinen vaihtelu 101 %).

Jakautuminen

Vemurafenibin lasketun jakautumistilavuuden potilaspopulaatiossa arvioidaan olevan etäpesäkkeistä melanoomaa sairastavilla potilailla 91 litraa (potilaiden välinen vaihtelu 64,8 %). Lääkeaine sitoutuu voimakkaasti (> 99 %) ihmisen plasman proteiineihin *in vitro*.

Biotransformaatio

Vemurafenibin ja sen metaboliittien suhteellisia osuuksia ihmiselimistössä tutkittiin ihmisillä tehdyn massatasapainotutkimuksen avulla antamalla ^{14}C -merkittyä vemurafenibia kerta-annoksena suun kautta. CYP3A4 on tärkein vemurafenibin metaboloitumisesta vastaava entsyymi *in vitro*. Ihmiselimistössä todettiin myös konjugoitumalla (glukuronidaatio ja glykosylaatio) syntyneitä metaboliitteja. Lähtöaine oli kuitenkin vallitseva komponentti (95 %) plasmassa. Vaikka metaboliittien määrä plasmassa ei näytä nousevan merkittävälle tasolle metabolian seurauksena, metabolian merkitystä lääkeaineen erittymisessä ei voida sulkea pois.

Eliminaatio

Vemurafenibin lasketun puhdistuman potilaspopulaatiossa arvioidaan olevan etäpesäkkeistä melanoomaa sairastavilla potilailla 29,3 l/vrk (potilaiden välinen vaihtelu 31,9 %).

Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella arvioitu vemurafenibin eliminoitumisen puoliintumisaika potilaspopulaatiossa on 51,6 tuntia (yksittäisten puoliintumisaikojen estimaattien 5. ja 95. persentiilin vaihteluväli on 29,8–119,5 tuntia).

Suun kautta annetulla vemurafenibilla tehdyssä massatasapainotutkimuksessa keskimäärin 95 % annoksesta erittyi 18 vuorokauden kuluessa. Suurin osa vemurafenibista peräisin olevasta materiaalista (94 %) erittyi ulosteeseen ja < 1 % virtsaan. Eliminaatiolla munuaisten kautta ei vaikuta olevan merkitystä vemurafenibin eliminaation kannalta, kun taas erittyminen sappeen saattaa olla tärkeä eliminoitumistie. Vemurafenibi on P-gp:n substraatti ja estäjä *in vitro*.

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat

Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella iällä ei ole tilastollisesti merkitsevää vaikutusta vemurafenibin farmakokinetiikkaan.

Sukupuoli

Populaatiofarmakokineettinen analyysi osoitti, että laskettu puhdistuma (CL/F) oli 17 % suurempi ja laskettu jakautumistilavuus (V/F) 48 % suurempi miehillä kuin naisilla. On epäselvää, johtuuko tämä vaikutus sukupuolesta vai koosta. Lääkeainealtistuksen erot eivät ole kuitenkaan niin suuria, että annosta tarvitsisi muuttaa koon tai sukupuolen perusteella.

Munuaisten vajaatoiminta

Populaatiofarmakokineettinen analyysi etäpesäkkeistä melanoomaa sairastavien potilaiden kliinisten tutkimusten tuloksista osoitti, ettei lievä eikä kohtalainen munuaisten vajaatoiminta vaikuttanut vemurafenibin laskettuun puhdistumaan (kreatiniinipuhdistuma > 40 ml/min). Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavista potilaista ei ole tutkimustietoa (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Maksan vajaatoiminta

Prekliinisten tietojen ja ihmisillä tehdyn massatasapainotutkimuksen perusteella suurin osa vemurafenibista eliminoituu maksan kautta. Populaatiofarmakokineettinen analyysi etäpesäkkeistä melanoomaa sairastavien potilaiden kliinisten tutkimusten tuloksista osoitti, ettei ASAT- eikä ALAT-arvon kohoaminen enintään kolminkertaiseksi normaalialueen ylärajaan (ULN) verrattuna vaikuttanut vemurafenibin laskettuun puhdistumaan. Tiedot ovat riittämättömät, jotta voitaisiin arvioida maksan aineenvaihdunta- tai erityistoimintojen heikkenemisen vaikutuksia vemurafenibin farmakokinetiikkaan (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Pediatriset potilaat

Kuudesta nuoresta iältään 15–17-vuotiaasta potilaasta, jotka sairastivat levinneisyysasteen IIIC tai IV BRAF V600 -mutatoitunutta melanoomaa, on saatu suppeita farmakokineettisiä tietoja. Nämä tiedot viittaavat siihen, että vemurafenibin farmakokineettiset ominaisuudet ovat nuorilla yleisesti samankaltaiset kuin aikuisilla. Tiedot valmisteen käytöstä pediatrisille potilaille, ks. kohta 4.2.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Vemurafenibin prekliinistä turvallisuusprofiilia arvioitiin rotilla, koirilla ja kaniineilla.

Toistuvien annosten toksisuustutkimukset osoittivat, että koiralla kohde-elimiä ovat maksa ja luuydin. Koirien 13 viikon tutkimuksissa havaittiin korjautuvia toksisia vaikutuksia maksassa (maksasolujen nekroosia ja degeneraatiota), kun altistus oli pienempi kuin odotettavissa oleva kliininen altistus (AUC-vertailujen perusteella). Yhdellä koiralla havaittiin fokaalista luuydinnekroosia ennenaikaisesti lopetetuissa 39 viikon tutkimuksissa, jossa lääke annettiin kahdesti vuorokaudessa, altistuksen ollessa samanlainen kuin odotettu kliininen altistus (AUC-vertailujen perusteella). Luuytimen

sytotoksisuustutkimuksessa *in vitro* havaittiin vähäistä sytotoksisuutta joissakin rotan, koiran ja ihmisen lymfo-hematopoeettisissa solupopulaatioissa kliinisesti merkittävillä pitoisuusalueilla.

Vemurafenibi todettiin fototoksiseksi *in vitro* hiiren fibroblastiviljelmässä UVA-säteilytyksen jälkeen, mutta ei *in vivo* rotilla tehdyssä tutkimuksessa, kun annostus oli enintään 450 mg/kg/vrk (odotettua kliinistä altistusta pienempi altistus (AUC- vertailun perusteella). Vemurafenibin vaikutuksia hedelmällisyyteen ei ole tutkittu spesifisillä eläinkokeilla. Toistuvien annosten toksisuustutkimuksissa rotilla ja koirilla ei kuitenkaan havaittu histopatologisia muutoksia urosten eikä naaraiden lisääntymiselimissä, kun annostus oli enintään 450 mg/kg/vrk (odotettua kliinistä altistusta pienempi altistus AUC- vertailun perusteella). Alkion- ja sikiönkehitystutkimuksissa ei havaittu epämuodostumia rotilla, kun annostus oli enintään 250 mg/kg/vrk, eikä kaniineilla, kun annostus oli enintään 450 mg/kg/vrk. Näiden annosten aikaansaama altistus oli pienempi kuin odotettu kliininen altistus (AUC-vertailun perusteella). Koska altistukset olivat alkion- ja sikiönkehitystutkimuksissa pienempiä kuin kliininen altistus AUC-vertailun perusteella, on vaikeaa arvioida, missä määrin näitä tuloksia voidaan soveltaa ihmisiin. Siksi vemurafenibin vaikutusta sikiöön ei voida sulkea pois. Pre- ja postnataalista kehitystä koskevia tutkimuksia ei ole tehty.

Viitteitä vemurafenibin genotoksisuudesta ei havaittu *in vitro* -testeissä (bakteerimutaatio [Amesin testi], ihmisen lymfosyyttien kromosomipoikkeavuus) eikä *in vivo* rotan luuytimen mikrotumatestissä.

Vemurafenibilla ei ole tehty karsinogeenisuustutkimuksia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Kroskarmelloosinatrium
Vedetön kolloidinen piidioksidi
Magnesiumstearaatti
Hydroksipropyyliselluloosa

Kalvopäällyste

Polyvinyylialkoholi
Titaanidioksidi (E171)
Makrogoli 3350
Talkki
Punainen rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Yksittäispakatut alumiini–alumiini- läpipaino levyt, joissa on repäisykohdat.
Pakkauskoko: 56 x 1 kalvopäällysteistä tablettia (7 läpipaino levyä, joissa kussakin 8 x 1 tablettia).

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/12/751/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 17. helmikuuta 2012
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 22. syyskuuta 2016

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
<http://www.ema.europa.eu/>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskinhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III
MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zelboraf 240 mg kalvopäällysteiset tabletit
vemurafenibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 240 mg vemurafenibia (vemurafenibin ja hypromelloosiasetaattisinaatin presipitaattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖNMÄÄRÄ

56 x 1 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä
Suun kautta

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/12/751/001

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

zelboraf

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

YKSITTÄISPAKATUT LÄPIPAINOLEVYT, JOISSA ON REPÄISYKOHDAT

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zelboraf 240 mg tabletit
vemurafenibi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Roche Registration GmbH.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Zelboraf 240 mg kalvopäällysteiset tabletit vemurafenibi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Zelboraf on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Zelborafia
3. Miten Zelboraf otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Zelborafin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Zelboraf on ja mihin sitä käytetään

Zelboraf on syöpälääke, jonka vaikuttava aine on vemurafenibi. Sitä käytetään aikuisten potilaiden melanooman hoitoon silloin, kun se on levinnyt muualle elimistöön tai kun sitä ei voida poistaa leikkauksella.

Sitä voidaan käyttää vain, jos syöpäkasvaimessa on todettu ”BRAF”-geenin muunnos (mutaatio). Tämä muunnos on voinut johtaa melanooman kehittymiseen.

Zelboraf vaikuttaa tämän muuntuneen geenin valmistamiin proteiineihin ja hidastaa näin syövän etenemistä tai pysäyttää sen.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Zelborafia

Älä ota Zelborafia:

- jos olet **allerginen** vemurafenibille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu tämän pakkausselosteen kohdassa 6). Allergisen reaktion oireita voivat olla kasvojen, huulien tai kielen turpoaminen, hengitysvaikeudet, ihottuma tai pyörtymisen tunne.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin otat Zelborafia.

Allergiset reaktiot

- **Zelboraf-hoidon aikana voi ilmaantua allergisia reaktioita, ja ne voivat olla vaikeita.** Lopeta Zelborafin käyttö ja hakeudu heti lääkärin hoitoon, jos sinulla esiintyy allergisen reaktion oireita, kuten kasvojen, huulien tai kielen turpoamista, hengitysvaikeuksia, ihottumaa tai pyörtymisen tunnetta.

Vaikeat ihoreaktiot

- **Zelboraf-hoidon aikana voi esiintyä vaikeita ihoreaktioita.** Lopeta Zelborafin käyttö ja ota heti yhteyttä lääkäriin, jos sinulle ilmaantuu ihottumaa, johon liittyy seuraavia oireita: ihorakkuloita, rakkuloita tai haavoja suussa, ihon hilseilyä, kuumetta, kasvojen, käsien tai jalkapohjien punoitusta tai turvotusta.

Aiemmin sairastettu syöpä

- **Kerro lääkärille, jos sinulla on aiemmin ollut jokin muu syöpä kuin melanooma**, koska Zelboraf saattaa aiheuttaa tiettyjen syöpätyyppien etenemistä.

Sädehoidosta aiheutuvat reaktiot

- **Kerro lääkärille, jos olet aiemmin saanut tai sinulle suunnitellaan sädehoitoa**, koska Zelboraf saattaa pahentaa sädehoidosta aiheutuvia haittavaikutuksia.

Sydänsairaus

- **Kerro lääkärille, jos sinulla on jokin sydänsairaus, esimerkiksi sydämen sähköisen toiminnan muutos, josta käytetään nimitystä ”pidentynyt QT-aika”**. Sydämen toiminta tutkitaan ennen Zelboraf-hoidon aloittamista, ja sitä seurataan myös hoidon aikana. Tarvittaessa lääkäri voi keskeyttää hoidon joksikin aikaa tai lopettaa sen kokonaan.

Silmäoireet

- **Sinun on käytävä silmätutkimuksessa lääkärin vastaanotolla Zelboraf-hoidon aikana**. Kerro heti lääkärille, jos sinulla esiintyy hoidon aikana silmien kipua, turvotusta tai punoitusta, näön hämärtymistä tai muita näön muutoksia.

Luusto, lihakset ja sidekudos

- **Kerro lääkärille, jos havaitset kämmenissäsi epätavallista paksuuntumista**, johon liittyy sormien koukistumista sisäänpäin, tai jalkapohjien epätavallista paksuuntumista, joka saattaa olla kivuliasta.

Ihotarkastukset ennen hoidon aloittamista, hoidon aikana ja hoidon jälkeen

- **Ota yhteyttä lääkäriin mahdollisimman pian, jos havaitset muutoksia ihossasi tämän lääkkeen käytön aikana**.
- Lääkäri tarkastaa ihosi säännöllisesti hoidon aikana ja kuuden kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen havaitakseen mahdolliset toiseen syöpätyyppiin, ihon okasolusyöpään, viittaavat muutokset.
- Tällainen muutos ilmaantuu yleensä auringonvalon vaurioittamalle ihoalueelle. Se pysyy paikallisena ja voidaan poistaa kirurgisesti.
- Jos tällainen ihosyöpä havaitaan, lääkäri hoitaa sen tai lähettää sinut toisen lääkärin hoitoon.
- Lääkäri tutkii myös pään, kaulan, suun ja imusolmukkeet, ja tietokonekerroskuvaus tehdään säännöllisin välein. Tällä varotoimenpiteellä varmistetaan, ettei elimistösi ole kehittymässä okasolusyöpämuutoksia. Myös gynekologista sisätutkimusta (naisille) ja peräaukon tutkimusta suositellaan ennen hoidon aloittamista ja hoidon päättymisen jälkeen.
- Sinulle voi kehittyä uusia melanoomamuutoksia Zelboraf-hoidon aikana. Nämä muutokset poistetaan yleensä leikkauksella, ja potilaat voivat jatkaa hoitoa. Näiden muutosten ilmaantumista seurataan samalla tavoin kuin edellä ihon okasolusyövän yhteydessä on kuvattu.

Munuaisten tai maksan toimintahäiriöt

- **Kerro lääkärille, jos sinulla on munuais- tai maksaongelmia**. Ne voivat vaikuttaa Zelborafin tehoon. Lääkäri tarkistaa maksan ja munuaisten toiminnan verikokeiden avulla ennen kuin aloitat Zelboraf-hoidon sekä hoidon aikana.

Ihon suojaaminen auringolta

- Iho saattaa herkistyä auringonvalolle Zelboraf-hoidon aikana, jolloin se palaa helpommin ja vammat voivat olla vaikeita. **Vältä ihon altistumista suoralle auringonvalolle** hoidon aikana.
- Jos joudut olemaan auringossa:
 - käytä ihoa suojaavaa vaatekappausta, ja suoja myös pää ja kasvot sekä käsivarret ja sääret
 - käytä huulivoideä ja laajakirjoista auringonsuojavoideä (suojakerroin vähintään 30) ja lisää voidetta 2–3 tunnin välein.
- Näin suojelet ihoa palamiselta.

Lapset ja nuoret

Zelborafia ei suositella lapsille eikä nuorille. Ei tiedetä, kuinka Zelboraf vaikuttaa alle 18-vuotiaisiin potilaisiin.

Muut lääkevalmisteet ja Zelboraf

Kerro lääkärille ennen hoidon aloittamista, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä (myös lääkkeitä, joita olet ostanut oma-aloitteisesti apteekista, tavaratalosta tai terveyskaupasta). Tämä on hyvin tärkeää, sillä samanaikaisesti käytetyt lääkkeet saattavat heikentää tai voimistaa toistensa vaikutusta.

Kerro lääkärille varsinkin, jos käytät:

- Läkkeitä, joiden tiedetään vaikuttavan sydämen syketiheyteen:
 - rytmihäiriöläkkeitä (esim. kinidiiniä, amiodaronia)
 - masennusläkkeitä (esim. amitriptyliiniä, imipramiinia)
 - bakteeri-infektioiden hoitoon tarkoitettuja lääkkeitä (esim. atsitromysiiniä, klaritromysiiniä)
 - pahoinvoinnin ja oksentelun hoidossa käytettäviä lääkkeitä (esim. ondansetronia, domperidonia).
- Läkkeitä, jotka poistuvat elimistöstä pääasiassa vieraita aineita pilkkovien CYP1A2-proteiinien (esim. kofeiinia, olantsapiinia, teofylliiniä) tai CYP3A4-proteiinien (esim. joitakin ehkäisytabletteja) tai CYP2C8-proteiinien välityksellä.
- Läkkeitä, jotka vaikuttavat niin kutsutun kuljetusproteiinin (P-gp:n tai BCRP:n) toimintaan (esim. verapamiilia, siklosporiinia, ritonaviiria, kinidiiniä, itrakonatsolia, gefitinibia)
- Läkkeitä, joihin P-gp:ksi kutsuttu kuljetusproteiini voi vaikuttaa (esim. aliskireenia, kolkisiinia, digoksiinia, everolimuusia, feksofenadiinia) tai BCRP:ksi kutsuttu kuljetusproteiini voi vaikuttaa (esim. metotreksaattia, mitoksantronia, rosuvastatiinia)
- Läkkeitä, jotka kiihdyttävät lääkeaineita pilkkovien CYP3A4-proteiinien toimintaa tai aineenvaihduntatapahtumaa, jota kutsutaan glukuronidaatioksi (esim. rifampisiinia, rifabutiinia, karbamatsepiinia, fenytoiinia tai mäkikuismaa)
- Veritulppien muodostumista ehkäisevää lääkettä, varfariinia
- Ipilimumabi-nimistä lääkettä, joka on toinen lääke melanooman hoitoon. Tämän lääkkeen ja Zelborafin yhteiskäyttöä ei suositella, koska se lisää maksahaittoja.

Jos käytät jotakin näistä lääkkeistä (tai jos olet epävarma), keskustele asiasta lääkärin kanssa ennen kuin aloitat Zelboraf-hoidon.

Raskaus ja imetys

- **Käytä luotettavaa ehkäisymenetelmää hoidon aikana** ja vähintään kuuden kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen. Zelboraf saattaa heikentää joidenkin ehkäisytablettien tehoa. Kerro lääkärille, jos käytät ehkäisytabletteja.
- Zelborafin käyttöä ei suositella raskauden aikana paitsi, jos lääkäri katsoo, että hoidon hyöty äidille on suurempi kuin mahdollinen sikiölle aiheutuva vaara. Zelborafin turvallisuudesta raskauden aikana ei ole tietoja. Kerro lääkärille, jos olet raskaana tai suunnittelet raskautta.
- Ei tiedetä, erittyvätkö Zelborafin sisältämät aineet ihmisen rintamaitoon. Imettämistä ei suositella Zelboraf-hoidon aikana.

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Zelboraf voi vaikuttaa ajokykyysi tai kykyysi käyttää koneita. Ota huomioon, että ajamista voi olla syytä välttää, jos sinulla esiintyy väsymystä tai silmäoireita.

3. Miten Zelboraf otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä, jos olet epävarma.

Kuinka monta tablettia pitäisi ottaa

- Suositeltu annos on 4 tablettia kaksi kertaa vuorokaudessa (yhteensä 8 tablettia).
- Ota 4 tablettia aamulla. Ota seuraavat 4 tablettia illalla, noin 12 tunnin kuluttua.
- Jos haittavaikutuksia ilmaantuu, lääkäri voi päättää jatkaa hoitoa mutta pienemmällä annoksella. Ota Zelborafia juuri siten kuin lääkäri on määrännyt.
- Jos oksennat, jatka Zelboraf-hoitoa normaaliin tapaan. Älä ota ylimääräistä annosta.

Tablettien ottaminen

- Älä jatkuvasti ota Zelborafia tyhjän vatsaan.
- Niele tabletit kokonaisina vesilasillisen kera. Älä pureskele tai murskaa tabletteja.

Jos otat enemmän Zelborafia kuin sinun pitäisi

Ota heti yhteyttä lääkäriin, jos olet ottanut enemmän Zelborafia kuin sinun pitäisi. Jos Zelborafia otetaan liikaa, haittavaikutusten vaara voi suurentua ja ne voivat olla vaikeampia. Zelborafin yliannostapauksia ei ole havaittu.

Jos unohdat ottaa Zelboraf-tabletit

- Jos unohdat yhden annoksen ja seuraavaan annokseen on yli 4 tuntia, ota unohtunut annos heti kun muistat sen. Ota seuraava annos normaaliin aikaan.
- Jos seuraavaan annokseen on alle 4 tuntia, jätä unohtunut annos väliin. Ota seuraava annos normaaliin aikaan.
- Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi annoksen.

Jos lopetat Zelborafin ottamisen

On tärkeää, että jatkat Zelborafin käyttöä niin pitkään kuin lääkäri määrää sitä sinulle. Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, myös Zelboraf voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Vakavat allergiset reaktiot

Jos sinulla esiintyy seuraavia oireita:

- Kasvojen, huulien tai kielen turvotusta
- Hengitysvaikeuksia
- Ihottumaa
- Pyörtymisen tunnetta.

Ota heti yhteyttä lääkäriin. Älä käytä enää Zelborafia ennen kuin olet keskustellut lääkärin kanssa.

Potilailla, jotka ovat saaneet sädehoitoa ennen Zelboraf-hoitoa tai saavat sitä Zelboraf-hoidon aikana tai jälkeen, voi tapahtua sädehoidon haittavaikutusten pahenemista. Tällaista voi esiintyä sädehoidetulla alueella, kuten iholla, ruokatorvessa, virtsarakossa, maksassa, peräsuolella ja keuhkoissa.

Kerro lääkärille heti, jos sinulle ilmaantuu seuraavia oireita:

- Ihottumaa, rakkuloita iholla tai ihon kuoriutumista tai värimuutoksia
- Hengenahdistusta, johon saattaa liittyä yskää, kuumetta tai vilunväristyksiä (keuhkokuume)
- Nielemisvaikeuksia tai kipua nielemisen yhteydessä, kipua rintakehässä, närästyistä tai mahahapon nousemista ruokatorveen (ruokatorven tulehdus).

Kerro lääkärille mahdollisimman pian, jos havaitset muutoksia ihossasi.

Haittavaikutukset luetellaan alla yleisyyden mukaisessa järjestyksessä:

Hyvin yleiset (voi esiintyä useammalla kuin yhdellä potilaalla kymmenestä):

- Ihottuma, kutina, ihon kuivuminen tai hilseily
- Iho-ongelmat, myös syyvät
- Tietynyyppinen ihosyöpä (ihon okasolusyöpä)
- Käsi-jalkaoireyhtymä (punoitus, ihon hilseily tai rakkulat käsissä ja jaloissa)
- Auringonpolttama, herkistyminen auringonvalolle
- Ruokahaluttomuus
- Päänsärky
- Makuaistin muutokset
- Ripuli
- Ummetus
- Pahoinvointi, oksentelu
- Hiuustenlähtö
- Nivel- tai lihassärky, lihas- ja luukipu
- Raajakipu
- Selkäkipu
- Väsymys
- Huimaus
- Kuume
- Turvotus, yleensä jaloissa (perifeerinen edeema)
- Yskä.

Yleiset (voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla kymmenestä):

- Tietynyyppiset ihosyövät (tyvisolusyöpä, uusi primaari melanooma)
- Kudosten paksuntuminen kämmenissä, minkä seurauksena sormet saattavat koukistua sisäänpäin; vaikea-asteisena tämä voi olla invalidisoivaa
- Silmätulehdus (uveiitti)
- Kasvohalvaus, joka on usein ohimenevä
- Käsien ja jalkaterien pistely tai kirvely
- Nivel-tulehdus
- Karvatupentulehdus
- Painon lasku
- Verisuonitulehdus
- Ääreishermostojen sairaus, joka voi aiheuttaa kipua, tunnottomuutta ja/tai lihasheikkoutta (perifeerinen neuropatia)
- Maksa-arvojen muutokset (ALAT-arvon, alkalisen fosfataasiarvon ja bilirubiiniarvon nousu)
- Muutokset sydämen sähköisessä toiminnassa (QT-ajan piteneminen)
- Ihonalaisen rasvakudoksen tulehdus
- Poikkeavat munuaisten toimintaa kuvaavat verikoetulokset (suurentunut kreatiniinipitoisuus)
- Maksa-arvojen muutokset (GGT-arvon nousu)
- Veren valkosolujen väheneminen (neutropenia).

Melko harvinaiset (voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla sadasta):

- Allergiset reaktiot, joita voivat olla kasvojen turpoaminen ja hengitysvaikeudet
- Silmän verkkokalvon veritulppa (verkkokalvon laskimotukos)
- Haimatulehdus
- Maksakokeiden laboratorioarvojen muutokset tai maksavaurio, vaikea-asteinen maksavaurio mukaan lukien, jolloin maksa vaurioituu siinä määrin, että sen toimintakyky heikkenee.
- Tietynyyppinen syöpä (muu levyepiteelisyöpä kuin ihon okasolusyöpä)

- Jalkapohjan syvien kudosten paksuuntuminen, mikä voi vaikea-asteisena olla invalidisoivaa.

Harvinaiset (voi esiintyä enintään 1 potilaalla tuhannesta):

- Potilaan jo ennestään sairastaman syövän, johon liittyy RAS-mutaatio (kroonisen myelomonosyyttileukemian, haiman adenokarsinooman), eteneminen
- Vaikea ihoreaktio, jolle on tyypillistä ihottuma, johon liittyy kuumetta ja sisäelinten, kuten maksan ja munuaisten, tulehdus
- Tulehduksellinen sairaus, joka enimmäkseen esiintyy ihossa, keuhkoissa ja silmissä (sarkoidoosi)
- Tietänyttyypinen munuaisvaurio, jolle on tyypillistä tulehdus (akuutti interstitiaalinen nefriitti) tai munuaistiehytävaurio (akuutti tubulusnekroosi).

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Zelborafin säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä Zelborafia kotelossa ja läpipainolevyssä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP.) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Zelboraf sisältää

- Vaikuttava aine on vemurafenibi. Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 240 milligrammaa (mg) vemurafenibia (vemurafenibin ja hypromelloosiasetaattisinaatin presipitaattina).
- Muut aineet ovat:
 - Tabletin ydin: vedetön kolloidinen piidioksidi, kroskarmelloosinatrium, hydroksipropyyliselluloosa ja magnesiumstearaatti
 - Kalvopäällyste: punainen rautaoksidi, makrogoli 3350, polyvinyylialkoholi, talkki ja titaanidioksidi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

Zelboraf 240 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat vaaleanpunavalkoisia tai oranssinvalkoisia. Ne ovat soikeita ja niissä on toisella puolella merkintä ”VEM”.

Ne ovat yksittäispakattuina alumiinista valmistetuissa läpipainolevyissä, joissa on repäisykohdat. Pakkauksessa on 56 x 1 tablettia.

Myyntiluvan haltija

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

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi <{KK.VVVV}>

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta
<http://www.ema.europa.eu/>.