

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Zelboraf 240 mg filmuhúðaðar töflur.

2. INNIHALDSLÝSING

Hver tafla inniheldur 240 mg af vemurafenib (vemurafenib fellt út ásamt hypromellósa asetat súkkínati).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla).

Fölbleikar eða fölappelsínugular, sporöskjulaga, tvíkúptar filmuhúðaðar töflur, u.þ.b. 19 mm, með ígröfnu VEM á annarri hlið.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Vemurafenib er ætlað sem einlyfjameðferð fyrir fullorðna sem meðferð sortuæxlis (melanoma) sem er óskurðtækt eða með meinvörpum og er jákvætt fyrir stökkbreytingunni BRAF V600 (sjá kafla 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð með vemurafenib ætti að hefja af og vera undir umsjón sérfræðilæknis með reynslu í notkun krabbameinslyfja.

Áður en vemurafenib er tekið verður að staðfesta BRAF V600 stökkbreytinguna í æxli hjá sjúklingnum með viðurkenndu prófi (sjá kafla 4.4 og 5.1).

Skammtar

Ráðlagður skammtur af vemurafenib er 960 mg (fjórar 240 mg töflur) tvisvar á sólarhring (jafngildir 1.920 mg heildardagskammti). Taka má vemurafenib með eða án fæðu, en forðast ætti að taka báða skammta dagsins að jafnaði á fastandi maga (sjá kafla 5.2).

Meðferðarlengd

Halda á meðferð með vemurafenib áfram þar til sjúkdómurinn ágerist eða eituráhrif verða óásættanleg (sjá töflur 1 og 2 hér fyrir neðan).

Gleymdir skammtar

Ef skammtur gleymist er hægt að taka hann allt að 4 klukkustundum áður en taka á næsta skammt, til að halda sig við skömmtun tvisvar á sólarhring. Ekki á að taka báða skammta samtímis.

Uppköst

Ef kastað er upp eftir töku vemurafenibs á ekki að taka viðbótarskammt af lyfinu heldur halda meðferð áfram eins og venjulega.

Skammtaaðlögun

Hugsanlega þarf að minnka skammta, gera tímabundið hlé á töku lyfsins og/eða hætta henni alveg til að bregðast við aukaverkunum eða lengingu QTc-bils (sjá töflur 1 og 2). Ekki er mælt með því að minnka skammta meira en í 480 mg tvisvar á sólarhring.

Ef fram kemur flöguþekjukrabbamein í húð (cutaneous squamous cell carcinoma) hjá sjúklingnum er mælt með því að halda meðferð áfram með óbreyttum skömmtum af vemurafenib (sjá kafla 4.4 og 4.8).

Tafla 1: Skammtaaðlögunaráætlun byggð á alvarleika aukaverkana

Stig (CTC-AE)^(a)	Ráðlögð skammtaaðlögun
Stig 1 eða stig 2 (þolandi)	Meðferð haldið áfram með 960 mg vemurafenib tvisvar á sólarhring.
Stig 2 (óþolandi) eða stig 3	
1. tilvik sérhverrar 2. eða 3. stigs aukaverkunar.	Hlé gert á meðferð þar til stigi 0 – 1 er náð. Meðferð haldið áfram með 720 mg tvisvar á sólarhring (eða 480 mg tvisvar á sólarhring ef skammturinn hefur þegar verið minnkaður).
2. tilvik sérhverrar 2. eða 3. stigs aukaverkunar eða viðvarandi aukaverkun eftir fyrstu skammtaminnkun.	Hlé gert á meðferð þar til stigi 0 – 1 er náð. Meðferð haldið áfram með 480 mg tvisvar á sólarhring (eða hætt fyrir fullt og allt ef skammturinn hefur þegar verið minnkaður í 480 mg tvisvar á sólarhring).
3. tilvik sérhverrar 2. eða 3. stigs aukaverkunar eða viðvarandi aukaverkun eftir aðra skammtaminnkun.	Meðferð hætt.
Stig 4	
1. tilvik sérhverrar 4. stigs aukaverkunar.	Meðferð hætt eða hlé gert á meðferð þar til stigi 0 – 1 er náð. Meðferð haldið áfram með 480 mg tvisvar á sólarhring (eða hætt fyrir fullt og allt ef skammturinn hefur þegar verið minnkaður í 480 mg tvisvar á sólarhring).
2. tilvik sérhverrar 4. stigs aukaverkunar eða viðvarandi 4 stigs aukaverkun eftir fyrstu skammtaminnkun.	Meðferð hætt.

^(a) Stigun á alvarleika klínískra aukaverkana samkvæmt Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 (CTC-AE).

Í opinni II. stigs rannsókn án samanburðar hjá sjúklingum með sortuæxli með meinvörpum, sem áður höfðu fengið meðferð sást útsetningarháð lenging QT-bils. Nauðsynlegt getur verið að viðhafa sérstakt eftirlit til að bregðast við lengingu QTc (sjá kafla 4.4).

Tafla 2: Skammtaaðlögunaráætlun byggð á lengingu QT bils

QTc gildi	Ráðlögð skammtaaðlögun
QTc>500 ms í upphafi	Meðferð ekki ráðlögð.
Lenging QTc þannig að gildið sé bæði >500 ms og >60 ms yfir gildi fyrir meðferð.	Meðferð hætt fyrir fullt og allt.
Fyrsta tilvik QTc>500 ms meðan á meðferð stendur og breyting frá gildi fyrir meðferð helst <60 ms.	Hlé gert á meðferð þar til QTc gildi hefur lækkað undir 500 ms. Um eftirlit: sjá kafla 4.4. Lyfjagjöf hafin að nýju með 720 mg tvisvar á sólarhring (eða 480 mg tvisvar á sólarhring ef skammturinn hefur þegar verið minnkaður).
Annað tilvik QTc>500 ms meðan á meðferð stendur og breyting frá gildi fyrir meðferð helst <60 ms.	Hlé gert á meðferð þar til QTc gildi hefur lækkað undir 500 ms. Um eftirlit: sjá kafla 4.4. Lyfjagjöf hafin að nýju með 480 mg tvisvar á sólarhring (eða meðferð hætt fyrir fullt og allt ef skammturinn hefur þegar verið minnkaður í 480 mg tvisvar á sólarhring).
Þriðja tilvik QTc>500 ms meðan á meðferð stendur og breyting frá gildi fyrir meðferð helst <60 ms.	Meðferð hætt fyrir fullt og allt.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Ekki er þörf fyrir skammtaaðlögun hjá sjúklingum eldri en 65 ára.

Skert nýrnastarfsemi

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun vemurafenibs hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Ekki er hægt að útiloka hættu á aukinni útsetningu hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi. Fylgjast þarf vandlega með sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Skert lifrarástarfsemi

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun vemurafenibs hjá sjúklingum með skerta lifrarástarfsemi. Þar sem vemurafenib er fjarlæggt af lifur gæti útsetning verið aukin hjá sjúklingum með miðlungi eða alvarlega skerta lifrarástarfsemi og á að fylgjast náið með þeim (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun vemurafenibs hjá börnum yngri en 18 ára. Fyrirliggjandi upplýsingar eru tilgreindar í köflum 4.8, 5.1 og 5.2, en ekki er hægt að ráðleggja ákveðna skammta.

Sjúklingar sem ekki eru af hvítum kynþætti (non-Caucasian)

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og virkni vemurafenibs hjá sjúklingum sem ekki eru af hvítum kynstofni (non-Caucasian). Engin gögn eru fyrirliggjandi.

Lyfjagjöf

Vemurafenib er til inntöku. Gleypa á töflurnar heilar með vatni. Ekki á að tyggja þær eða mylja.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Áður en vemurafenib er tekið verður að staðfesta BRAF V600 stökkbreytinguna í æxli hjá sjúklingnum með viðurkenndu prófi. Verkun og öryggi vemurafenib hjá sjúklingum með æxli sem tjá mjög sjaldgæfar BRAF V600 stökkbreytingar aðrar en V600E og V600K hefur ekki verið staðfest á sannfærandi hátt (sjá kafla 5.1). Vemurafenib á ekki að nota hjá sjúklingum með illkynja sortuæxli sem tjá óstökkbreytt (wild type) BRAF.

Ofnæmisviðbrögð

Tilkynnt hefur verið um alvarleg ofnæmisviðbrögð, þ.m.t. bráðaofnæmi, í tengslum við vemurafenib (sjá kafla 4.3 og 4.8). Meðal alvarlegra ofnæmisviðbragða geta verið Stevens-Johnson heilkenni, útbrot um allan líkamann, hörundsroði og lágþrýstingur. Hætta á notkun vemurafenibs fyrir fullt og allt hjá sjúklingum sem finna fyrir alvarlegum ofnæmisviðbrögðum.

Húðviðbrögð

Tilkynnt hefur verið um alvarleg húðviðbrögð hjá sjúklingum sem hafa fengið vemurafenib, þ.m.t. mjög sjaldgæf tilvik Stevens-Johnson heilkennis og dreps í húðþekju (toxic epidermal necrolysis) í lykilarannsókninni. Tilkynnt hefur verið um lyfjautbrot með eosínfíklafjöld og altækum einkennum (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS) í tengslum við notkun vemurafenibs eftir markaðssetningu lyfsins (sjá kafla 4.8). Hætta á meðferð með vemurafenib fyrir fullt og allt hjá sjúklingum sem fá alvarleg húðviðbrögð.

Mögnun eituráhrifa geislameðferðar

Tilkynnt hefur verið um tilvik viðbragða eftir geislameðferð (radiation recall) og næmingar vegna geislunar (radiation sensitization) hjá sjúklingum sem fengið hafa geislameðferð fyrir eða eftir meðferð með vemurafenibi eða meðan á henni stóð. Flest tilvik komu fram í húð, en sum tilvik sem komu fram í innri líffærum leiddu til dauðsfalla (sjá kafla 4.5 og 4.8).

Gæta skal varúðar þegar vemurafenib er gefið samtímis eða á undan eða eftir geislameðferð.

Lenging QT-bils

Í opinni II. stigs rannsókn án samanburðar sást útsetningarháð lenging QT-bils hjá sjúklingum með sortuæxli með meinvörpum sem áður höfðu fengið meðferð (sjá kafla 4.8). Lenging QT-bils getur leitt til aukinnar hættu á taktrufnunum frá sleglum (ventricular arrhythmias), þ.m.t. Torsade de Pointes. Ekki er ráðlagt að nota vemurafenib hjá sjúklingum með ólæknandi raskanir á blóðsöltum (þ.m.t. magnesíum) eða heilkenni langs QT-bils, eða sjúklingum sem taka lyf sem vitað er að lengja QT-bil.

Taka skal hjartarafrit og mæla blóðsölt (þ.m.t. magnesíum) hjá öllum sjúklingum áður en meðferð með vemurafenib hefst, eftir eins mánaðar meðferð og eftir breytingar á skammtastærð.

Ráðlagt er að endurtaka slíkt eftirlit, einkum hjá sjúklingum með miðlungs eða alvarlega skerta lifrarstarfsemi, mánaðarlega á fyrstu 3 mánuðum meðferðar og síðan á 3 mánaða fresti eða oftar ef klínísk ástæða er til. Ekki er mælt með því að hefja meðferð með vemurafenib hjá sjúklingum með $QTc > 500$ millisekúndur (ms). Ef QTc fer yfir 500 ms meðan á meðferð stendur ætti að gera hlé á meðferð með vemurafenib, leiðréttu afbrigðileg gildi blóðsalta (þ.m.t. magnesíum) og meðhöndla hjartatengda áhættuþætti fyrir lengingu QT-bils (t.d. hjartabilun eða hægslátt). Hefja ætti meðferð á ný þegar QTc er orðið lægra en 500 ms og með lægri skömmtum eins og lýst er í töflu 2. Ráðlagt er að hætta meðferð með vemurafenib ef QTc er bæði > 500 ms og > 60 ms yfir gildum fyrir meðferð.

Augnviðbrögð

Tilkynnt hefur verið um alvarleg augnviðbrögð, þ.m.t. æðahjúpsbólgu (uveitis), lithimnubólgu (iritis) og bláæðalokun í sjónhimnu. Fylgjast á reglulega með augnviðbrögðum hjá sjúklingum.

Flöguþekjukrabbamein í húð

Tilkynnt hefur verið um flöguþekjukrabbamein í húð (þ.m.t. tilvik sem flokkast sem sjálflæknandi þekjuæxli (keratoacanthoma) eða blandaðar undirgerðir slíkra æxla) hjá sjúklingum sem hafa fengið vemurafenib (sjá kafla 4.8).

Mælt er með því að húð allra sjúklinga sé skoðuð áður en meðferð hefst og reglulega sé fylgst með henni meðan á meðferð stendur. Fjarlægja ætti allar grunsamlegar húðbreytingar og greina meinafræði

þeirra, ásamt því að veita hefðbundna meðferð. Læknirinn sem ávísar lyfinu ætti að skoða sjúklinginn með tilliti til flöguþekjukrabbameins í húð mánaðarlega á meðan á meðferð stendur og í allt að sex mánuði eftir að henni lýkur. Hjá sjúklingum sem fá flöguþekjukrabbamein í húð er mælt með því að halda meðferð áfram án skammtaaðlögunar. Halda ætti áfram að fylgjast með húð sjúklinga í 6 mánuði eftir að meðferð með vemurafenib er hætt, eða þar til meðferð með öðrum krabbameinslyfjum hefst. Gefa á sjúklingum fyrirmæli um að tilkynna lækni sínum um allar húðbreytingar.

Flöguþekjukrabbamein annars staðar en í húð

Tilkynnt hefur verið um flöguþekjukrabbamein annars staðar en í húð í klínískum rannsóknum þar sem sjúklingar hafa fengið vemurafenib.

Skoða ætti höfuð og háls sjúklinga, að lágmarki skoða slímhúð í munni og þreifa eitla, áður en meðferð hefst og á 3 mánaða fresti meðan á henni stendur.

Að auki ætti að taka sneiðmyndir af brjóstholi áður en meðferð hefst og á 6 mánaða fresti meðan á henni stendur.

Ráðlagt er að framkvæma endaparmsskoðun og kvenskoðun fyrir meðferð og eftir að henni lýkur og ef klínískt tilefni er til.

Halda ætti áfram að fylgjast með flöguþekjukrabbameini annars staðar en í húð í 6 mánuði eftir að meðferð með vemurafenib er hætt, eða þar til meðferð með öðrum krabbameinslyfjum hefst. Það sem finnst athugasvert á að meðhöndla samkvæmt klínískum venjum.

Ný frumkomin illkynja sortuæxli

Tilkynnt hefur verið um ný, frumkomin illkynja sortuæxli í klínískum rannsóknum. Æxlin voru fjarlægð með skurðaðgerð og meðferð haldið áfram án skammtaaðlögunar. Fylgjast á með húðbreytingum eins og lýst er hér að ofan fyrir flöguþekjukrabbamein í húð.

Aðrir illkynja sjúkdómar

Vegna verkunarháttar lyfsins getur vemurafenib valdið framvindu illkynja sjúkdóma sem tengjast stökkbreytingum í RAS (sjá kafla 4.8). Íhuga skal vandlega ávinning og áhættu áður vemurafenib er notað hjá sjúklingum með illkynja sjúkdóma sem tengjast stökkbreytingum í RAS eða sögu um slíkt.

Brisbólga

Tilkynnt hefur verið um brisbólgu hjá sjúklingum sem hafa fengið vemurafenib. Rannsaka á óútskýrða kviðverki tafarlaust (þ.m.t. mælingar á amýlasa og lípasa í sermi). Fylgjast á vandlega með sjúklingum þegar gjöf vemurafenibs er hafin aftur eftir brisbólgu.

Lifarskemmdir

Tilkynnt hefur verið um lifarskemmdir, þ.m.t. tilvik alvarlegra lifarskemmda, meðan á meðferð með vemurafenib stendur (sjá kafla 4.8). Mæla ætti lifrarením (transamínasa og alkalískan fosfatasa) og gallrauða áður en meðferð hefst og fylgjast með þessum gildum mánaðarlega meðan á meðferð stendur, eða eftir því sem klínískt tilefni er til. Bregðast ætti við óeðlilegum niðurstöðum með skammtaminnkun eða með því að hætta meðferð tímabundið eða fyrir fullt og allt (sjá kafla 4.2 og 4.8).

Eituráhrif á nýru

Tilkynnt hefur verið um eituráhrif á nýru, sem gátu verið allt frá aukinni þéttni kreatíníns í sermi til bráðrar millivefsnýrnabólgu og bráðs dreps í nýrnápíplum, við notkun vemurafenibs. Mæla á kreatínín í sermi áður en meðferð er hafin og fylgjast með því meðan á meðferð stendur eftir því sem klínískt tilefni er til (sjá kafla 4.2 og 4.8).

Skert lifrarstarfsemi

EKKI er þörf á að aðlaga upphafsskammt hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. Fylgjast má með sjúklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi vegna meinvarpa í lifur án hækkunar gallrauða samkvæmt almennum ráðleggingum. Mjög takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með miðlungs eða alvarlega skerta lifrarstarfsemi. Útsetning gæti verið aukin hjá sjúklingum sem eru með miðlungs eða alvarlega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 5.2). Því er rétt að fylgjast náið með sjúklingum, einkum eftir fyrstu vikur meðferðar, þar sem uppsöfnunar getur orðið vart á löngum tíma (nokkrum vikum). Að auki er ráðlagt að taka hjartarafrit mánaðarlega fyrstu þrjá mánuði meðferðarinnar.

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er þörf á að aðlaga upphafsskammt hjá sjúklingum með vægt eða miðlungi alvarlega skerta nýrnastarfsemi. Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 5.2). Gæta skal varúðar við notkun vemurafenibs hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi og fylgjast náið með þeim.

Ljósnaemi

Tilkynnt hefur verið um ljósnaemi, allt frá vægu upp í alvarlegt, hjá sjúklingum sem fengu vemurafenib í klínískum rannsóknum (sjá kafla 4.8). Ráðleggja ætti öllum sjúklingum að forðast sólarljós meðan þeir fá vemurafenib. Meðan lyfið er tekið ættu sjúklingar að klæðast fatnaði sem hylur allan líkamann og nota breiðvirka sólarvörn (gegn bæði útfjólubláum geislum A (UVA) og útfjólubláum geislum B (UVB)) og varaáburð með sólfvarnarstuðli ≥ 30 þegar þeir eru utandyra, til að forðast sólbruna.

Ef fram kemur ljósnaemi af stigi 2 (óþolandi) eða hærra er ráðlagt að breyta skömmtum (sjá kafla 4.2).

Lófakreppa (Dupuytren's contracture) og iljarsinafellstrefjager (plantar fascial fibromatosis)

Tilkynnt hefur verið um lófakreppu og iljarsinafellstrefjager við notkun vemurafenibs. Meirihluti tilvika var vægur eða miðlungi alvarlegur, en einnig hefur verið tilkynnt um alvarleg og heftandi tilvik lófakreppu (sjá kafla 4.8).

Bregðast á við slíkum tilvikum með því að minnka skammta og gera hlé á meðferð, eða hætta meðferð fyrir fullt og allt (sjá kafla 4.2).

Áhrif vemurafenibs á önnur lyf

Vemurafenib getur aukið plasmaútsetningu lyfja sem einkum eru umbrotin af CYP1A2 og minnkað plasmaútsetningu lyfja sem einkum eru umbrotin af CYP3A4. Samhliða notkun vemurafenibs og lyfja sem umbrotin eru af CYP1A2 eða CYP3A4 og hafa þröngt meðferðarbil (therapeutic window) er ekki ráðlögð. Íhuga ætti skammtaaðlaganir fyrir lyf sem einkum eru umbrotin af CYP1A2 eða CYP3A4 með tilliti til meðferðarbils þeirra áður en þau eru notuð samtímis vemurafenib (sjá kafla 4.5 og 4.6).

Gæta skal varúðar og íhuga aukið eftirlit með INR (International Normalized Ratio) þegar vemurafenib er notað samtímis warfaríni.

Vemurafenib getur aukið útsetningu lyfja sem eru hvarfefni fyrir P-gp í plasma. Gæta skal varúðar ef vemurafenib er gefið samhliða hvarfefnum fyrir P-gp. Íhuga á að minnka skammta og/eða fylgjast betur með þéttni lyfja sem eru hvarfefni fyrir P-gp og hafa þröngt meðferðarbil (t.d. digoxín, dabigatran etexilat, aliskiren) ef þessi lyf eru notuð samtímis vemurafenibi (sjá kafla 4.5).

Áhrif annarra lyfja á vemurafenib

Samhliða gjöf öflugra örva CYP3A4, P-gp og glúkúróníderingar (t.d. rifampicíns, rifabútíns, karbamazepíns, fenýtóíns eða Jóhannesarjurtar [hypericin]) getur leitt til minnkaðrar útsetningar fyrir vemurafenibi og á að forðast hana ef kostur er (sjá kafla 4.5). Íhuga ætti önnur meðferðarúrræði sem eru minna örvandi, til að viðhalda verkun vemurafenibs.

Samhliða lyfjagjöf með ipilimumab

Í I. stigs rannsókn var greint frá 3. stigs einkennalausri aukningu á transamínösum (ALT/AST $> 5 \times$ ULN) og gallrauða (heildar gallrauði $> 3 \times$ ULN) við samhliða gjöf ipilimumabs (3 mg/kg) og vemurafenibs (960 mg 2svar á sólarhring eða 720 mg 2svar á sólarhring). Byggt á þessum bráðabirgðar gögnum er ekki mælt til þess að gefa ipilimumab samhliða vemurafenib.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Áhrif vemurafenibs á ensím sem taka þátt í umbroti lyfja

Niðurstöður úr *in vivo* rannsókn á milliverkunum hjá sjúklingum með sortuæxli með meinvörpum sýndu fram á að vemurafenib er miðlungi öflugur CYP1A2-hemill og örvar virkni CYP3A4.

Samhliða notkun vemurafenibs og lyfja sem umbrotin eru af CYP1A2 og hafa þröngt meðferðarbil (t.d. agómelatín, alósetrón, duloxetín, melatónín, ramelteon, takrín, tizanidín, teófyllín) er ekki ráðlögð. Ef ekki er hægt að forðast samhliða notkun á að gæta varúðar þar sem vemurafenib getur aukið útsetningu í plasma fyrir lyfjum sem umbrotin eru af CYP1A2. Íhuga má að minnka skammta af CYP1A2-hvarfefnum sem gefin eru samhliða ef klínískt tilefni er til.

Samhliða gjöf vemurafenibs jók útsetningu fyrir koffíni (CYP1A2-hvarfefni) í plasma (AUC) 2,6-falt. Í annarri klínískri rannsókn jók vemurafenib C_{max} fyrir stakan 2 mg skammt af tizanidíni (CYP1A2-hvarfefni) u.þ.b. 2,2-falt og AUC u.þ.b. 4,7-falt

Samhliða notkun vemurafenibs og lyfja sem umbrotin eru af CYP3A4 og hafa þröngt meðferðarbil er ekki ráðlögð. Ef ekki er hægt að forðast samhliða notkun þarf að hafa í huga að vemurafenib getur minnkað plasmabéttni CYP3A4-hvarfefna og þannig dregið úr verkun þeirra. Af þessari ástæðu getur verkun getnaðarvarnataflna sem umbrotnar eru af CYP3A4 og notaðar eru samhliða vemurafenibi verið skert. Íhuga má skammtabreytingar fyrir CYP3A4-hvarfefni með þröngt meðferðarbil ef klínískt tilefni er til (sjá kafla 4.4 og 4.6).

Í klínískri rannsókn minnkaði samhliða gjöf vemurafenibs AUC fyrir midazolam (CYP3A4-hvarfefni) að meðaltali um 39% (að hámarki um allt að 80%).

Væg örvun CYP2B6 af völdum vemurafenibs hefur sést *in vitro* við vemurafenibþéttina 10 μM . Ekki er vitað hvort 100 μM þéttni vemurafenibs í plasma, sem sést hefur hjá sjúklingum við stöðugt ástand (u.þ.b. 50 $\mu\text{g/ml}$) getur minnkað plasmabéttni lyfja sem gefin eru samtímis og umbrotin eru af CYP2B6, svo sem búprópíons.

Samhliða gjöf vemurafenibs olli 18% aukningu á AUC fyrir S-warfarín (CYP2C9-hvarfefni). Gæta ætti varúðar og íhuga aukið eftirlit með INR (international normalized ratio) ef vemurafenib er gefið samtímis warfaríni (sjá kafla 4.4).

Vemurafenib er miðlungi öflugur hemill á virkni CYP2C8 *in vitro*. Mikilvægi þess *in vivo* er óþekkt, en ekki er hægt að útiloka hættu á því að samtímis gefin hvarfefni fyrir CYP2C8 hafi áhrif sem skipta máli klínískt. Gæta skal varúðar við samhliða gjöf hvarfefna fyrir CYP2C8 sem hafa þröngt meðferðarbil, þar sem vemurafenib getur aukið þéttni þeirra.

Vegna langs helmingunartíma vemurafenibs getur verið að hamlandi áhrif vemurafenibs á lyf sem tekin eru samtímis komi ekki að fullu í ljós fyrr en eftir 8 daga meðferð með vemurafenib. Eftir að meðferð með vemurafenib lýkur getur verið nauðsynlegt að láta 8 daga líða til að hreinsa lyfið úr líkamanum, til að forðast milliverkanir við síðari meðferð.

Geislameðferð

Tilkynnt hefur verið um mögnun eituráhrifa geislameðferðar hjá sjúklingum sem hafa fengið vemurafenib (sjá kafla 4.4 og 4.8). Í meirihluta þessara tilvika höfðu sjúklingar fengið geislunarskammta sem námu 2 Gy/dag eða meira (stórskammta meðferðaráætlun (hypofractionated)).

Áhrif vemurafenibs á efnaflutningskerfi

Í *in vitro* rannsóknum hefur verið sýnt fram á að vemurafenib er hemill fyrir útflutningsdælnar P-glýkóprótein (P-gp) og BCRP (breast cancer resistance protein).

Klínísk rannsókn á milliverkunum sýndi að endurteknir skammtar af vemurafenibi (960 mg tvisvar á dag) juku útsetningu eftir inntöku staks skammts af P-gp-hvarfefninu digoxíni, og jókst AUC_{last} fyrir digoxín u.þ.b. 1,8-falt og C_{max} fyrir digoxín u.þ.b. 1,5-falt.

Gæta skal varúðar þegar vemurafenib er gefið samtímis hvarfefnum fyrir P-gp (t.d. aliskiren, ambrisentan, colchisín, dabigatran etexilat, digoxín, everolimus, fexofenadín, lapatinib, maraviroc, nilotinib, posakónazól, ranolazín, sirolimus, sitagliptín, talinólól, tópotekan) og ef klínískt tilefni er til, má íhuga að minnka skammta af lyfinu sem gefið er samtímis. Íhuga á að fylgjast betur með þéttni lyfja sem eru hvarfefni fyrir P-gp og hafa þröngt meðferðarbil (t.d. digoxín, dabigatran etexilat, aliskiren) (sjá kafla 4.4).

Áhrif vemurafenibs á lyf sem eru hvarfefni fyrir BCRP eru óþekkt. Ekki er hægt að útiloka að vemurafenib geti aukið útsetningu fyrir lyf sem BCRP flytur (t.d. metótrexat, mítoxantrón, rosuvastatín).

Mörg krabbameinslyf eru hvarfefni fyrir BCRP og því er hugsanlega hættu á milliverkunum milli þeirra og vemurafenibs.

Hugsanleg áhrif vemurafenibs á önnur flutningskerfi eru óþekkt.

Áhrif lyfja sem tekin eru samtímis á vemurafenib

In vitro rannsóknir benda til þess að umbrot vemurafenibs verði af völdum CYP3A4 og við glúkúróníderingu. Útskilnaður í galli virðist einnig vera mikilvæg brotthvarfsleið. Samhliða gjöf öflugra CYP3A4-hemla eða -örva eða hemla/örva fyrir virkni flutningspróteina getur breytt þéttni vemurafenibs.

Ekki liggja fyrir nein klínísk gögn sem sýna áhrif efna með sterk hamlandi áhrif á virkni CYP3A4 og/eða flutningspróteina á útsetningu fyrir vemurafenib. Gæta á varúðar við notkun vemurafenibs samtímis öflugum hemlum á CYP3A4, glúkúróníderingu og/eða flutningsprótein (t.d. rítonavír, sakvínavír, telítromýsín, ketókónazól, ítrakónazól, vorikónazól, posakónazól, nefazódón, atazanavír). Þegar stakur 960 mg skammtur af vemurafenibi var gefinn samtímis rifampicíni í klínískri rannsókn minnkaði útsetning fyrir vemurafenibi í plasma marktækt, um u.þ.b. 40%.

Samtímis gjöf öflugra örva á P-gp, glúkúróníderingu og/eða CYP3A4 (t.d. rífampicíns, rífabútíns, karbamazepíns, fenýtóíns eða jóhannesarjurtar [*Hypericum perforatum*]) getur leitt til of lítillar útsetningar fyrir vemurafenib og ber að forðast hana.

Í *in vitro* rannsóknum hefur verið sýnt fram á að vemurafenib er hvarfefni fyrir útflutningsdælnar P-gp og BCRP. Áhrif efna sem hafa örvandi og hamlandi áhrif á P-gp eða BCRP á útsetningu fyrir vemurafenib eru óþekkt. Ekki er hægt að útiloka að lyf sem hafa áhrif á P-gp (t.d. verapamíl, ciclosporín, rítonavír, kínidín, ítrakónazól) eða BCRP (t.d. ciclosporín, gefítinib) geti haft áhrif á lyfjahvörf vemurafenibs.

Ekki er vitað hvort vemurafenib er einnig hvarfefni fyrir önnur flutningsprótein.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Konur á barneignaraldri / Getnaðarvarnir kvenna

Konur á barneignaraldri ættu að nota viðeigandi getnaðarvarnir meðan á meðferð stendur og í a.m.k. 6 mánuði eftir að henni lýkur.

Vemurafenib gæti dregið úr verkun hormónagetnaðarvarnalyfja (sjá kafla 4.5).

Meðganga

Engin gögn eru fyrirbyggjandi um notkun vemurafenib hjá þunguðum konum.

Engin vansköpunaráhrif af vemurafenib komu fram á fóstur eða fósturvísu hjá rottum eða kanínum (sjá kafla 5.3). Í dýrarrannsóknum reyndist vemurafenib fara yfir fylgju. Samkvæmt verkunarhætti vemurafenibs gæti lyfið valdið fósturskaða ef þungaðar konur nota það. Ekki ætti að gefa þunguðum konum vemurafenib nema hugsanlegur ávinningur fyrir móður vegi þyngra en hugsanleg áhætta fyrir fóstrið.

Brjóstgjöf

Ekki er vitað hvort vemurafenib skilst út í brjóstamjólk. Ekki er hægt að útiloka áhættu fyrir nýbura/smábörn. Ákveða þarf hvort hættu á brjóstgjöf eða meðferð með vemurafenib, að teknu tilliti til ávinnings af brjóstgjöf fyrir barnið og ávinnings af meðferð fyrir móðurina.

Frjósemi

Engar sértækar dýrarannsóknir hafa verið gerðar til að meta áhrif á frjósemi. Í rannsóknum á eituráhrifum endurtekinna skammta hjá rottum og hundum fundust engin meinafræðileg ummerki í æxlunarfærum karl- eða kvendýra (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Vemurafenib hefur lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Benda á sjúklingum á hugsanlega þreytu og augnvandamál sem geta gert að verkum að forðast ætti akstur.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt öryggisupplýsinga

Meðal algengustu aukaverkana af öllum alvarleikastigum (> 30%) sem tilkynnt hefur verið um við notkun vemurafenib eru liðverkir, þreyta, útbrot, ljósnæmisviðbrögð, hárlós, ógleði, niðurgangur, höfuðverkur, kláði, uppköst, húðsepar (papilloma) og ofhyrning (hyperkeratosis). Algengustu 3. stigs aukaverkanir ($\geq 5\%$) voru flöguþekjukrabbamein í húð (cutaneous squamous cell carcinoma, cuSCC), sjálflæknandi þekjuæxli (keratoacanthoma), útbrot, liðverkir og hækkað gildi gamma-glútamýltransferasa (GGT). CuSCC var yfirleitt fjarlægt með skurðaðgerð.

Tafla yfir samantekt aukaverkana

Hér að neðan eru aukaverkanir sem tilkynnt var um hjá sjúklingum með sortuæxli taldar upp eftir líffæraflokkum, tíðni og alvarleika. Eftirtaldir tíðniflokkar eru notaðir:

Mjög algengar $\geq 1/10$

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

Sjaldgæfar $\geq 1/1.000$ til $< 1/100$

Mjög sjaldgæfar $\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$

Koma örsjaldan fyrir $< 1/10.000$

Upptalning aukaverkana hér að neðan byggir á niðurstöðum frá samtals 468 sjúklingum í slembiraðaðri, opinni III. stigs klínískri rannsókn á fullorðnum sjúklingum með óskurðtækt eða IV. stigs sortuæxli sem tjáði BRAF V600 stökkbreytinguna og II. stigs klínískri rannsókn þar sem allir fengu sömu meðferð, hjá sjúklingum með IV. stigs sortuæxli sem tjáði BRAF V600 stökkbreytinguna þar sem a.m.k. ein fyrri meðferð hafði reynst árangurslaus (sjá kafla 5.1). Að auki eru taldar upp aukaverkanir sem fengnar eru úr öryggistilkynningum úr öllum klínískum rannsóknum og gögnum eftir markaðsetningu. Öll tíðnihugtök byggjast á hæstu tíðni sem sást í II. og III. stigs klínískum rannsóknum. Innan hvers tíðniflokks eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst og eituráhrif þeirra stiguð samkvæmt NCI-CTCAE v 4.0 (common toxicity criteria).

Tafla 3: Klínískt mikilvægar aukaverkanir sem komu fyrir hjá sjúklingum sem fengu vemurafenib í II. eða III. stigs rannsóknum og aukaverkanir sem fengnar eru úr öryggistilkynningum úr öllum klínískum rannsóknum⁽¹⁾ og gögnum eftir markaðsetningu⁽²⁾.

Líffæraflokkur	<i>Mjög algengar</i>	<i>Algengar</i>	<i>Sjaldgæfar</i>	<i>Mjög sjaldgæfar</i>
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra		Hársekksbólga		
Æxli, góðkynja, illkynja og ótilgreind (þ.m.t. blöðrur og separ)	Flöguþekjukrabbamein í húð ^(d) , sjálflæknandi þekjuæxli (keratoacanthoma), aldursblettir í húð, húðsepar	Grunnfrumu-krabbamein, nýtt frumkomið sortuæxli ⁽³⁾	Flöguþekjukrabbamein annars staðar en í húð ⁽¹⁾⁽³⁾	Langvinnt einkyrningahvítblæði (chronic myelomonocytic leukemia) ⁽²⁾⁽⁴⁾ , kirtilkrabbamein í brisi ⁽⁵⁾
Blóð og eitlar		Daufkyrningafæð		
Ónæmiskerfi				Sarklíki (sarcoidosis) ^{(1)(2)(j)}
Efnaskipti og næring	Minnkuð matarlyst			
Taugakerfi	Höfuðverkur, truflun á bragðskyni, sundl	Lömun í VII. taug, útlægur taugakvilli		
Augu		Æðahjúpsbólga	Bláæðalokun í sjónhimnu, litu- og brárkleggjabólga (iridocyclitis)	
Æðar		Æðabólga		
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Hósti			
Meltingarfæri	Niðurgangur, uppköst, ógleði, hægðatregða		Brisbólga ⁽²⁾	
Lifur og gall			Lifrarskemmdir ^{(1)(2)(g)}	
Húð og undirhúð	Ljósnaemisviðbrögð, geislunarhyrning, útbrot, dröfnuörðu-útbrot, kláði, sigg, hörundsroði, handafóta heilkenni (palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome), hárlas, þurr húð, sólbruni	Örðuútbrot, spikfellsbólga (þ.m.t. hnútarós), hnökrahúð (keratosis pilaris)	Drep í húðþekju (toxic epidermal necrolysis) ^(e) , Stevens-Johnson heilkenni ^(f) ,	Lyfjaútbrot með eosíníklafjöld og altækum einkennum (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) ⁽¹⁾⁽²⁾
Stoðkerfi og stoðvefur	Liðverkir, vöðvaverkir, verkir í útlimum, verkir í stoðkerfi, bakverkur	Liðagigt	Iljarsinafellstrefjager (plantar fascial fibromatosis) ⁽¹⁾⁽²⁾ , lófakreppa (Dupuytren's contracture) ⁽¹⁾⁽²⁾	

Líffæraflokkur	<u>Mjög algengar</u>	<u>Algengar</u>	<u>Sjaldgæfar</u>	<u>Mjög sjaldgæfar</u>
Nýru og þvægfæri				Bráð millivefs-nýrnabólga ^{(1)(2) (h)} , brátt drep í nýrnapiplum ^{(1)(2) (h)}
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Þreyta, hiti, útlægur bjúgur, þróttleysi			
Rannsóknaniðurstöður		Hækkað gildi ALAT ^(c) , hækkað gildi alkalísks fosfatasa ^(c) , hækkað gildi ASAT ^(c) , hækkað gildi gallrauða ^(c) , hækkað gildi GGT ^(c) , þyngdartap, lenging QT-bils á hjartarafriti, hækkað gildi kreatínins í blóði ^{(1)(2) (h)}		
Áverkar og eitranir		Mögnun eitiráhrifa geislameðferðar ^{(1) (2) (i)}		

⁽¹⁾ Aukaverkun sem fengin er úr öryggistilkynningum úr öllum klínískum rannsóknum.

⁽²⁾ Aukaverkanir úr gögnum eftir markaðsetningu.

⁽³⁾ Orsakasamhengi milli lyfsins og aukaverkunarinnar er a.m.k. hugsanlegur möguleiki.

⁽⁴⁾ Versnun langvinnis einkyrningahvítblæðis með stökkbreytingu í NRAS, sem þegar er til staðar.

⁽⁵⁾ Versnun kirtilkrabbameins í brisi með KRAS stökkbreytingu, sem þegar var til staðar.

Lýsing valinna aukaverkana

Hækkuð gildi lifrarensíma^(c)

Óeðlilegar niðurstöður lifrarensímprófa sem tilkynnt var um í III. stigs klínískri rannsókn eru sýndar hér að neðan sem hlutfall sjúklunga þar sem fram komu 3. eða 4. stigs óeðlilegar niðurstöður lifrarensímprófa eftir upphaf rannsókna.

- MJög algengt: Gamma-glútamýltransferasi (GGT)
- Algengt: Alanín amínótransferasi (ALAT), alkalískur fosfatasi, gallrauði
- Sjaldgæft: Aspartat amínótransferasi (ASAT)

Engin tilvik voru um 4. stigs óeðlilegar niðurstöður prófa fyrir ALAT, alkalískan fosfatasa eða gallrauða.

Lifrarskemmdir^(g)

Alþjóðlegur vinnuhópur lækna og vísindamanna hefur þróað viðmiðunarflokka fyrir lifrarskemmdir af völdum lyfja og voru lifrarskemmdir skilgreindar út frá því, samkvæmt eftirfarandi óeðlilegum rannsóknarniðurstöðum:

- $\geq 5x$ efri mörk eðlilegra gilda ALAT
- $\geq 2x$ efri mörk eðlilegra gilda alkalísks fosfatasa (án annarra orsaka fyrir hækkun á alkalískum fosfatasa)
- $\geq 3x$ efri mörk eðlilegra gilda ALAT með samtímis hækkun gallrauða í $> 2x$ efri mörk eðlilegra gilda

Flöguþekjukrabbamein í húð^(d)

Tilkynnt hefur verið um tilvik flöguþekjukrabbameins í húð hjá sjúklingum sem fengu vemurafenib. Tíðni flöguþekjukrabbameins í húð hjá sjúklingum sem fengu vemurafenib í öllum rannsóknum var u.þ.b. 20%. Óháð rannsóknarstofa í húðmeinafræði flokkaði meirihluta fjarlægðra bletta sem undirtegund flöguþekjukrabbameins sem líkist góðkynja vexti í húð (SCC-keratoacanthoma subtype) eða með blönduð einkenni góðkynja vaxtar (52%). Flestir blettir sem flokkaðir voru sem „annað“ (43%) voru góðkynja húðblettir (t.d. vörtur (verruca vulgaris), geislunarhyrning (actinic keratosis), góðkynja hornmyndun og blöðrur/góðkynja blöðrur). Flöguþekjukrabbamein kom yfirleitt fram snemma á meðferðartímanum, með miðgildistíma 7 til 8 vikur þar til fyrsta tilviks varð vart. Af þeim sjúklingum sem fengu flöguþekjukrabbamein fengu u.þ.b. 33% >1 tilvik, með miðgildistíma 6 vikur milli tilvika. Yfirleitt var brugðist við flöguþekjukrabbameini með því að skera það burt og sjúklingar héldu yfirleitt áfram meðferð án skammtabreytinga (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Flöguþekjukrabbamein annars staðar en í húð

Tilkynnt hefur verið um tilvik flöguþekjukrabbameins annars staðar en í húð hjá sjúklingum sem fengu vemurafenib, á meðan þeir tóku þátt í klínískum rannsóknum. Fylgjast á með flöguþekjukrabbameini annars staðar en í húð eins og lýst er í kafla 4.4.

Ný frumkomin sortuæxli

Tilkynnt hefur verið um ný, frumkomin sortuæxli í klínískum rannsóknum. Æxlin voru fjarlægð með skurðaðgerð og meðferð haldið áfram án skammtaaðlögunar. Fylgjast á með húðbreytingum eins og lýst er í kafla 4.4.

Mögnun eitúráhrifa geislameðferðar⁽ⁱ⁾

Meðal tilkynnta tilvika eru viðbrögð eftir geislameðferð (recall phenomenon), geislunarskemmdir á húð, geislunarlungnabólga, geislunarvélinðabólga, geislunarbólga í endaþarmi, geislunarlifrabólga, geislunarböðrubólga og geislunardrep.

Í III. stigs klínískri rannsókn (MO25515, N= 3219) var tilkynnt um meiri tíðni mögnunar eitúráhrifa geislameðferðar hjá sjúklingum í meðferð með vemurafenibi sem fengu geislameðferð bæði fyrir meðferð með vemurafenibi og meðan á henni stóð (9,1%) en hjá sjúklingum sem fengu geislameðferð og meðferð með vemurafenibi samtímis (5,2%) eða hjá sjúklingum sem fengu geislameðferð fyrir meðferð með vemurafenibi (1,5%).

Ofnæmisviðbrögð^(e)

Tilkynnt hefur verið um alvarleg ofnæmisviðbrögð, þ.m.t. bráðaofnæmisviðbrögð, í tengslum við vemurafenib. Meðal alvarlegra ofnæmisviðbragða geta verið Stevens-Johnson heilkenni, almenn útbrot, hörundsroði eða lágþrýstingur. Hætta á meðferð með vemurafenib til frambúðar hjá sjúklingum sem fá alvarleg ofnæmisviðbrögð (sjá kafla 4.4).

Húðviðbrögð^(f)

Tilkynnt hefur verið um alvarleg húðviðbrögð hjá sjúklingum sem hafa fengið vemurafenib, þ.m.t. mjög sjaldgæf tilvik Stevens-Johnson heilkennis og dreps í húðþekju (toxic epidermal necrolysis) í lykilorannsókninni. Hætta á meðferð með vemurafenib fyrir fullt og allt hjá sjúklingum sem fá alvarleg húðviðbrögð.

Lenging QT bils

Miðlæg greining á gögnum úr hjartarafrítum sem tekin voru í undirannsókn á QT hjá 132 sjúklingum sem fengu 960 mg af vemurafenib tvisvar á dag í opinni II. stigs klínískri rannsókn án samanburðar (NP22657) sýndi útsetningarháða lengingu á QTc. Meðalbreyting á QTc hélst stöðug á bilinu 12-15 ms umfram fyrsta mánuð meðferðar, en mesta meðallenging á QTc; 15,1 ms; efri 95% öryggismörk 17,7 ms kom fram á fyrstu 6 mánuðunum (n=90 sjúklingar). Hjá tveimur sjúklingum (1,5%) komu fram QTc gildi >500 ms (CTC stig 3) þegar meðferð hófst og hjá einum sjúklingi (0,8%) lengdist QTc um >60 ms frá upphafi rannsóknarinnar (sjá kafla 4.4).

Bráðar nýrnaskemmdir ^(h)

Tilkynnt hefur verið um eitúráhrif vemurafenibs á nýru, allt frá hækkuðu gildi kreatíníns til bráðrar millivefsnýrnabólgu og bráðs dreps í nýrnapiplum, og komu þau stundum fram í tengslum við vessapurð. Hækkun á gildi kreatíníns í sermi var yfirleitt væg (>1-1,5 x efri mörk eðlilegra gilda) eða miðlungi mikil (>1,5-3 x efri mörk eðlilegra gilda) og virtist afturkræf (sjá töflu 4).

Tafla 4: Breytingar á gildum kreatíníns frá upphafi í III. stigs rannsókninni

	Vemurafenib (%)	Dacarbazín (%)
Breyting um ³ 1 stig frá upphafi í hvaða stig sem er	27,9	6,1
Breyting um ³ 1 stig frá upphafi í stig 3 eða herra	1,2	1,1
· Í stig 3	0,3	0,4
· Í stig 4	0,9	0,8

Tafla 5: Tilvik bráðra nýrnaskemmda í III. stigs rannsókninni

	Vemurafenib (%)	Dacarbazín (%)
Tilvik bráðra nýrnaskemmda*	10,0	1,4
Tilvik bráðra nýrnaskemmda sem tengdust vessapurð	5,5	1,0
Skammtabreytingar vegna bráðra nýrnaskemmda	2,1	0

Allar hlutfallstölur eru hlutfall af heildarfjölda sjúklinga sem var útsettur fyrir hvoru lyfi.

* Þ.m.t. bráðar nýrnaskemmdir, skert nýrnastarfsemi og breytingar á rannsóknaniðurstöðum sem samrýmast bráðum nýrnaskemmdum.

Sarklíki (sarcoidosis) ⁽ⁱ⁾

Tilkynnt hefur verið um tilvik sarklíkis hjá sjúklingum sem fengu vemurafenib, einkum í húð, lungum og augum. Í meirihluta tilvika var meðferð með vemurafenibi haldið áfram og sarklíkið ýmist gekk til baka eða varð viðvarandi.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Níutíu og fjórir (28%) af 336 sjúklingum með sortuæxli sem var óskurðtækt eða með meinvörpum og fengu vemurafenib í III. stigs rannsókninni voru ≥ 65 ára. Aldraðir sjúklingar (≥ 65 ára) eru hugsanlega líklegri til að finna fyrir aukaverkunum, þ.m.t. flöguþekjukrabbamein í húð, minnkuð matarlyst og hjartakvillar.

Kyn

Þær 3. stigs aukaverkanir sem komu oftast fyrir hjá konum en körlum í klínískum rannsóknum á vemurafenib voru útbrot, liðverkir og ljósnæmi.

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi vemurafenibs hjá börnum og unglíngum. Engir ný öryggismerki sáust í klínískri rannsókn hjá sex sjúklingum á unglingsaldri.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Ekkert sértækt móteitur er til við ofskömmun vemurafenibs. Ef sjúklingar fá aukaverkanir á að meðhöndla þær á viðeigandi hátt í samræmi við einkenni. Engin tilvik ofskömmunar vemurafenibs sáust í klínískum rannsóknum. Ef grunur leikur á um ofskömmun ætti að hætta notkun vemurafenibs og hefja stuðningsmeðferð.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Æxlishefjandi lyf, prótein kínasahemill, ATC flokkur: L01XE15.

Verkunarháttur og lyfhrif

Vemurafenib er hemill á ensímið BRAF serín-threonín kínasa. Stökkbreytingar í BRAF geninu leiða til sívirkjunar BRAF próteinsins, sem getur valdið frumufjölgun í fjarveru vaxtarþátta. Forklínískar niðurstöður úr lífefnafræðilegum prófum sýndu að vemurafenib er öflugur hemill á BRAF kínasa með virkjandi stökkbreytingu í stöðu 600 (tafla 6).

Tafla 6: Kínasahamlandi virkni vemurafenibs gegn mismunandi BRAF kínösom

Kínasi	Vænt tíðni í sortuæxlum með stökkbreytingu í V600 ^(t)	50% hömlunarþéttni (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} (óstökkbreytt)	Á ekki við	39

(t) Metið á grundvelli 16.403 sortuæxla með greindar stökkbreytingar í stöðu 600 í BRAF í COSMIC gagnagrunninum, útgáfu 71 (nóvember 2014).

Þessi hömlun var staðfest í ERK fosfórýleringarprófi og prófi á hömlun frumufjölgunar í tiltækum frumulínum úr sortuæxlum sem tjá V600-stökkbreytt BRAF. Í prófi á hömlun frumufjölgunar var 50% hömlunarþéttni (IC50) gegn stökkbreyttum V600 frumulínum (V600E, V600R, V600D og V600K stökkbreyttar frumulínur) á bilinu 0,016 til 1,131 nM, en IC50 gegn óstökkbreyttum BRAF frumulínum var á bilinu 12,06 til 14,32 nM.

Staðfesting BRAF stökkbreytinga

Áður en vemurafenib er tekið ætti að staðfesta BRAF V600 stökkbreytinguna í æxli hjá sjúklingnum með viðurkenndu prófi. Í II. og III. stigs klínískum rannsóknum voru gjaldgengir sjúklingar staðfestir með PCR-prófi í rauntíma (cobas 4800 BRAF V600 Mutation Test). Þetta próf hefur CE staðfestingu og er notað til að greina BRAF stökkbreytingar í DNA sem einangrað var úr æxlisvef sem festur var með formalíni og steypur í paraffín. Prófið var hannað til að greina ríkjandi BRAF V600E stökkbreytingu með miklu næmi (niður í 5% V600E röð á bakgrunni eðlilegra raða úr DNA úr vef sem festur var með formalíni og steypur í paraffín). Forklínískar og klínískar rannsóknir með afturskyggnri raðgreiningu hafa sýnt að prófið greinir einnig sjaldgæfari BRAF V600D og V600K stökkbreytingarnar með minna næmi. Ekkert þeirra sýna sem tiltæk voru úr forklínískum eða klínískum rannsóknum (n=920) og voru jákvæð fyrir stökkbreytingum samkvæmt cobas prófinu og voru síðan raðgreind, reyndust óstökkbreytt samkvæmt bæði Sanger og 454 raðgreiningu.

Verkun og öryggi

Virgni vemurafenibs var metin hjá 336 sjúklingum í III. stigs klínískri rannsókn (NO25026) og 278 sjúklingum í tveimur II. stigs klínískum rannsóknum (NP 22657 og MO25743). Allir sjúklingar í rannsókninni þurftu að vera með langt gengið sortuæxli sem tjáði BRAF með V600 stökkbreytingu samkvæmt cobas 4800 BRAF V600 stökkbreytingaprófinu.

Niðurstöður úr III. stigs klínískri rannsókn (NO25026) á áður ómeðhöndluðum sjúklingum

Opin, slembiröðuð alþjóðleg fjölsetra III. stigs klínísk rannsókn styður notkun vemurafenib hjá áður ómeðhöndluðum sjúklingum með sortuæxli sem var óskurðtækt eða með meinvörpum og tjáði BRAF V600E stökkbreytinguna. Sjúklingum var slembiraðað til að fá meðferð með annaðhvort vemurafenib (960 mg tvisvar á dag) eða dacarbazín (1000 mg/m² á degi 1 á 3 vikna fresti).

Alls var 675 sjúklingum slembiraðað til að fá vemurafenib (n=337) eða dacarbazín (n=338). Flestir sjúklinganna voru karlkyns (56%), af hvítum kynstofni (99%), miðgildi aldurs var 54 ár (24% voru ≥ 65 ára), allir höfðu ECOG frammistöðustigun 0 eða 1 og meirihluti hafði sjúkdóm á stigi M1c (65%). Helstu mælibreytur rannsóknarinnar varðandi virkni voru heildarlifun og lifun án framvindu sjúkdóms.

Við fyrirfram ákveðna áfangagreiningu niðurstaðna fram til 30. desember 2010 sást marktækur bati varðandi sameiginlegu aðalmælibreyturnar heildarlifun (p<0,0001) og lifun án framvindu sjúkdóms (p<0,0001) (ólagskipt log-rank próf). Að ráði gagnaöryggisnefndarinnar (Data Safety Monitoring Board, DSMB) voru þær niðurstöður birtar í janúar 2011 og rannsókninni breytt þannig að sjúklingum sem fengu dacarbazín væri heimilt að skipta um hóp og fá vemurafenib. Síðan var gerð eftirgreining (post-hoc) á lifun eins og lýst er í töflu 7.

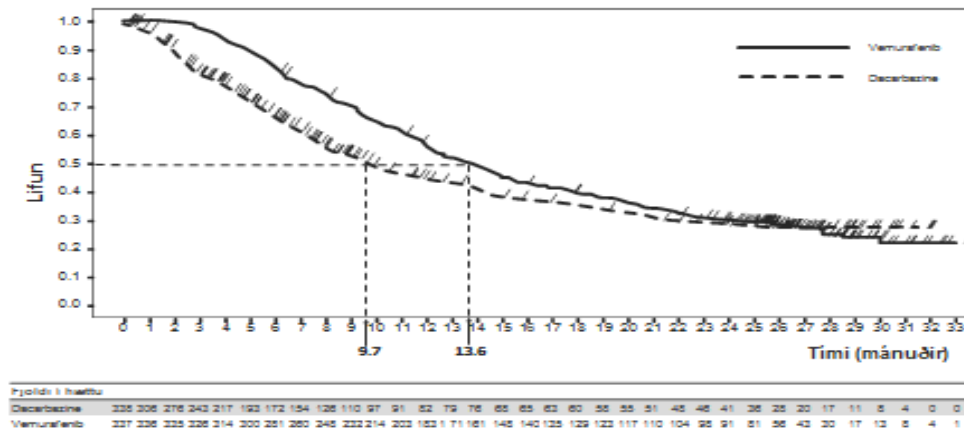
Tafla 7: Heildarlifun hjá áður ómeðhöndluðum sjúklingum með sortuæxli sem tjáir BRAF V600 stökkbreytingu, eftir rannsóknardegi gagna (N=338 fyrir dacarbazín, N=337 fyrir vemurafenib)

Rannsóknardagur gagna	Meðferð	Fjöldi dauðsfalla (%)	Áhættuhlutfall (95% öryggismörk)	Fjöldi sjúklinga sem skiptu um meðferð (%)
30. desember 2010	dacarbazín	75 (22)	0,37 (0,26; 0,55)	0 (á ekki við)
	vemurafenib	43 (13)		
31. mars 2011	dacarbazín	122 (36)	0,44 (0,33; 0,59) ^(w)	50 (15%)
	vemurafenib	78 (23)		
3. október 2011	dacarbazín	175 (52)	0,62 (0,49; 0,77) ^(w)	81 (24%)
	vemurafenib	159 (47)		
1. febrúar 2012	dacarbazín	200 (59)	0,70 (0,57; 0,87) ^(w)	83 (25%)
	vemurafenib	199 (59)		
20. desember 2012	dacarbazín	236 (70)	0,78 (0,64; 0,94) ^(w)	84 (25%)
	vemurafenib	242 (72)		

^(w) Yfirfarnar niðurstöður á þeim tíma sem skipt var um meðferð

Óyfirfarnar niðurstöður á þeim tíma sem skipt var um meðferð: 31. mars 2011: Áhættuhlutfall (95% öryggismörk) = 0,47 (0,35; 0,62); 3. október 2011: Áhættuhlutfall (95% öryggismörk) = 0,67 (0,54; 0,84); 1. febrúar 2012: Áhættuhlutfall (95% öryggismörk) = 0,76 (0,63; 0,93); 20. desember 2012: Áhættuhlutfall (95% öryggismörk) = 0,79 (0,66; 0,95)

Mynd 1 Kaplan-Meier línurit yfir heildarlifun - áður ómeðhöndlaðir sjúklingar (rannsóknardagur gagna 20. desember 2012)



Tafla 8 sýnir meðferðaráhrif, sundurliðuð eftir öllum fyrirfram skilgreindum lagskiptingarbreytum, sem hafa verið staðfestar sem forspárþættir.

Tafla 8: Heildarlifun hjá áður ómeðhöndluðum sjúklingum með sortuæxli sem tjá BRAF V600 stökkbreytingar, sundurliðuð eftir LDH-gildum, æxlisstigi og ECOG stigun (eftirágreining (post-hoc), rannsóknardagur gagna 20. desember 2012, yfirfarnar niðurstöður á þeim tíma sem skipt var um meðferð)

Lagskiptingarbreyta	N	Áhættuhlutfall	95% öryggismörk
LDH gildi eðlilegt	391	0,88	0,67; 1,16
LDH > efri mörk eðlilegra gilda	284	0,57	0,44; 0,76
Æxlisstig IIIc/M1A/M1B	234	1,05	0,73; 1,52
Æxlisstig MIC	441	0,64	0,51; 0,81
ECOG stigun=0	459	0,86	0,67; 1,10
ECOG stigun =1	216	0,58	0,42; 0,9

LDH: Laktat Dehýdrógenasi, ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status

Tafla 9 sýnir heildarsvörun og lifun án framvindu sjúkdóms hjá áður ómeðhöndluðum sjúklingum með sortuæxli sem tjá BRAF V600 stökkbreytingar.

Tafla 9: Heildarsvörun og lifun án framvindu sjúkdóms hjá áður ómeðhöndluðum sjúklingum með sortuæxli sem tjá BRAF V600 stökkbreytingar

	vemurafenib	dacarbazín	p-gildi ^(x)
Rannsóknardagur gagna 30. desember 2010 ^(y)			
Heildarsvörun (95% öryggismörk)	48,4% (41,6%; 55,2%)	5,5% (2,8%; 9,3%)	<0,0001
Lifun án framvindu sjúkdóms Áhættuhlutfall (95% öryggismörk)	0,26 (0,20; 0,33)		<0,0001
Fjöldi atburða (%)	104 (38%)	182 (66%)	
Miðgildi lifunar án framvindu sjúkdóms (mánuðir) (95% öryggismörk)	5,32 (4,86; 6,57)	1,61 (1,58; 1,74)	
Rannsóknardagur gagna 1. febrúar 2012 ^(z)			
Lifun án framvindu sjúkdóms Áhættuhlutfall (95% öryggismörk)	0,38 (0,32; 0,46)		<0,0001
Fjöldi atburða (%)	277 (82%)	273 (81%)	
Miðgildi lifunar án framvindu sjúkdóms (mánuðir) (95% öryggismörk)	6,87 (6,14; 6,97)	1,64 (1,58; 2,07)	

^(x) Lifun án framvindu sjúkdóms var greind með ólagskiptu log-rank prófi og heildarsvörun var greind með kí-kvaðrat prófi.

^(y) 30. desember 2010 var alls unnt að meta lifun án framvindu sjúkdóms hjá 549 sjúklingum og heildarsvörun hjá 439 sjúklingum.

^(z) 1. febrúar 2012 var alls unnt að gera uppfært eftirámat (post-hoc) á lifun án framvindu sjúkdóms hjá 675 sjúklingum.

Af þeim 673 sjúklingum í NO25026-rannsókninni þar sem afturskyggn raðgreining var gerð á æxlum reyndust 57 hafa BRAF V600K stökkbreytingar í sortuæxlum. Jafnvel þótt þær væru takmarkaðar vegna fárra sjúklinga, bentu greiningar á verkun hjá sjúklingum með V600K-stökkbreytingu í æxlum til svipaðs ávinnings af vemurafenib varðandi heildarlifun, lifun án framvindu sjúkdóms og staðfesta bestu heildarsvörun. Engin gögn liggja fyrir um sjúklinga með sortuæxli sem tjáir aðrar mjög sjaldgæfar BRAF V600 stökkbreytingar en V600E og V600K.

Niðurstöður úr II. stigs klínískri rannsókn (NP22657) hjá sjúklingum þar sem a.m.k. ein fyrri lyfjameðferð hafði ekki dugað

Fjölsetra, fjölþjóðleg II. stigs klínísk rannsókn þar sem allir fengu sömu meðferð var framkvæmd hjá 132 sjúklingum með sortuæxli með meinvörpum sem tjáðu BRAF V600E stökkbreytinguna samkvæmt cobas 4800 BRAF V600 stökkbreytingaprófinu og höfðu reynt a.m.k. eina fyrri lyfjameðferð. Miðgildi aldurs var 52 ár og voru 19% sjúklinga eldri en 65 ára. Meirihluti sjúklinga var karlkyns (61%), af hvítum kynstofni (99%) og hafði sjúkdóm á stigi M1c (61%). 49% sjúklinga höfðu reynt ≥ 2 fyrri meðferðir án árangurs.

Miðgildi lengdar eftirfylgni var 12,9 mánuðir (á bilinu 0,6 til 20,1) og var aðalmælibleyrtan, staðfest besta heildarsvörun (alger svörun + hlutasvörun) að mati óháðrar matsnefndar, 53% (95% öryggismörk: 44%; 62%). Miðgildi heildarlifunar var 15,9 mánuðir (95% öryggismörk: 11,6, 18,3). Heildarlifun við 6 mánuði var 77% (95% öryggismörk: 70%; 85%) og við 12 mánuði var hún 58% (95% CI: 49%, 67%).

Nú af þeim 132 sjúklingum sem þátt tóku í NP22657 rannsókninni voru með V600K stökkbreytingu í æxlum sínum samkvæmt afturskyggnri Sanger raðgreiningu. Af þessum sjúklingum sýndu 3 hlutasvörun, 3 voru með óbreyttan sjúkdóm, 2 voru með versnandi sjúkdóm og ekki var hægt að meta einn sjúkling.

Niðurstöður úr II. stigs klínískri rannsókn (MO25743) hjá sjúklingum með meinvörp í heila

Fjölsetra rannsókn á vemurafenibi, þar sem allir fengu sömu meðferð (N = 146) var gerð hjá fullorðnum sjúklingum með vefjafræðilega staðfest sortuæxli með meinvörpum sem voru með BRAF V600 stökkbreytinguna (samkvæmt cobas 4800 BRAF V600 stökkbreytingaprófinu) og meinvörp í heila. Í rannsókninni voru tveir samhliða hópar sem sjúklingar voru teknir inn í jöfnum höndum:

- Hópur 1 með sjúklingum sem ekki höfðu áður fengið meðferð (N = 90): Sjúklingar sem ekki höfðu áður fengið meðferð við meinvörpum í heila; máttu áður hafa fengið altæka (systemic) meðferð við sortuæxli með meinvörpum, að undanskilinni meðferð með BRAF hemlum eða MEK hemlum.
- Hópur 2 með sjúklingum sem höfðu áður fengið meðferð (N = 56): Sjúklingar sem höfðu áður fengið meðferð við meinvörpum í heila og hafði versnað meðan á henni stóð. Hjá sjúklingum sem höfðu gengist undir hnitamiðaða geislameðferð (stereotactic radiotherapy, SRT) eða skurðaðgerð þurfti ný vefjaskemmd, sem unnt var að meta samkvæmt RECIST-viðmiðum, að hafa komið fram í heila eftir fyrri meðferðina.

Alls voru 146 sjúklingar teknir inn í rannsóknina. Meirihluti sjúklinga var karlkyns (61,6%) og af hvítum kynstofni (92,5%) og miðgildi aldurs var 54 ár (á bilinu 26 til 83 ár), og var þessi dreifing svipuð í báðum hópunum. Miðgildisfjöldi vefjaskemmda í heila við upphaf rannsóknarinnar var 2 (á bilinu 1 til 5) í báðum hópum.

Aðalmælibreyta fyrir verkun í rannsókninni var besta heildarsvörunartíðni (best overall response rate, BORR) í heila hjá sjúklingum með sortuæxli með meinvörpum í heila sem ekki höfðu áður verið meðhöndluð, að mati óháðrar matsnefndar.

Meðal annarra markmiða rannsóknarinnar voru mat á verkun vemurafenibs, sem mæld var með BORR, í heila hjá sjúklingum sem áður höfðu fengið meðferð, svörunarlengd (duration of response, DOR), lifun án versunar sjúkdóms og heildarlifun hjá sjúklingum með sortuæxli með meinvörpum í heila (sjá töflu 10).

Tafla 10: Verkun vemurafenibs hjá sjúklingum með meinvörp í heila

	Hópur 1 Engin fyrri meðferð n = 90	Hópur 2 Hafði fengið meðferð áður n = 56	Alls n = 146
Besta heildarsvörunartíðni ^a í heila Sjúklingar sem svöruðu n (%) (95% öryggismörk) ^b	16 (17,8%) (10,5; 27,3)	10 (17,9%) (8,9; 30,4)	26 (17,8%) (12,0; 25,0)
Lengd svörunar ^c í heila (n) Miðgildi (mánuðir) (95% öryggismörk) ^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)
Besta heildarsvörunartíðni utan höfuðkúpu n (%) ^a	26 (32,9%)	9 (22,5%)	35 (29,4%)
Lifun án versnunar sjúkdóms - alls Miðgildi (mánuðir) ^e (95% öryggismörk) ^d	3,7 (3,6; 3,7)	3,7 (3,6; 5,5)	3,7 (3,6; 3,7)
Lifun án versnunar sjúkdóms – eingöngu í heila Miðgildi (mánuðir) ^e (95% öryggismörk) ^d	3,7 (3,6; 4,0)	4,0 (3,6; 5,5)	3,7 (3,6; 4,2)
OS Miðgildi (mánuðir) (95% öryggismörk) ^d	8,9 (6,1; 11,5)	9,6 (6,4; 13,9)	9,6 (6,9; 11,5)

^a Besta staðfesta heildarsvörunartíðni að mati óháðrar matsnefndar, fjöldi sjúklinga sem svöruðu n (%)

^b Tvíhliða 95% Clopper-Pearson öryggismörk (confidence interval)

^c Lengd svörunar að mati óháðrar matsnefndar

^d Kaplan-Meier mat

^e Að mati rannsakanda

Börn

Niðurstöður úr I. stigs rannsókn hjá börnum (NO25390)

Framkvæmd var I. stigs rannsókn með vaxandi skammtastærð, þar sem mat var lagt á notkun vemurafenibs hjá sex sjúklingum á unglingsaldri með sortuæxli á stigi IIIC eða IV, sem var með BRAF V600 stökkbreytingu. Allir sjúklingar sem fengu meðferð voru a.m.k. 15 ára og vógu a.m.k. 45 kg. Þrír sjúklingar fengu meðferð með vemurafenibi 720 mg tvisvar á dag og þrír sjúklingar fengu meðferð með vemurafenibi 960 mg tvisvar á dag. Ekki var unnt að ákvarða hámarksstærð skammta sem þoldist. Þó vart yrði við tímabundna minnkun æxla var besta heildarsvörunartíðni 0% (95% öryggismörk: 0%, 46%), byggt á staðfestri svörun. Rannsókninni var hætt vegna þess hve fáir sjúklingar voru skráðir í hana. Sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum.

5.2 Lyfjahvörf

Vemurafenib er lyf úr flokki IV (lítill leysanleiki og lítið gegndræpi) samkvæmt viðmiðum flokkunarkerfis líffræðilegra lyfja (Biopharmaceutics Classification System). Lyfjahvarfabreytur vemurafenibs voru ákvarðaðar með óhólfaðri greiningu (non-compartmental analysis) í I. stigs og III. stigs klínískum rannsóknum (20 sjúklingar eftir 15 daga með 960 mg tvisvar á dag og 204 sjúklingar við stöðugt ástand á degi 22), auk þýðisgreiningar á lyfjahvörfum með uppsöfnuðum gögnum frá 458 sjúklingum. Af þessum sjúklingum voru 457 af hvítum kynþætti.

Frásög

Aðgengi við jafnvægi var á bilinu 32 til 115% (meðaltal 64%) af örskammti (microdose) sem gefinn var í bláæð, í I. stigs rannsókn án tillits til fæðunáms hjá 4 sjúklingum með BRAF V600-jákvæða illkynja sjúkdóma.

Vemurafenib frásogast með miðgildistíma T_{max} sem er u.þ.b. 4 klukkustundir eftir gjöf staks 960 mg skammts (fjórar 240 mg töflur). Vemurafenib sýnir mikinn breytileika milli sjúklinga. Í II. stigs klínískri rannsókn var AUC_{0-8h} $22,1 \pm 12,7 \mu\text{g}\cdot\text{klst}/\text{ml}$ og C_{max} var $4,1 \pm 2,3$ á degi 1. Vemurafenib safnast upp í líkamanum við endurtekna skömmtun tvisvar á dag. Í óhólfaðri greiningu eftir skömmtun 960 mg af vemurafenib tvisvar á dag var hlutfallið Dagur 15/Dagur 1 á bilinu 15- til 17-falt fyrir AUC og 13- til 14-falt fyrir C_{max} , sem gaf AUC_{0-8h} sem var $380,2 \pm 143,6 \mu\text{g}\cdot\text{klst}/\text{ml}$ og C_{max} sem var $56,7 \pm 21,8 \mu\text{g}/\text{ml}$ við stöðugt ástand.

Áhrif fæðu á útsetningu vemurafenibs við stöðugt ástand eru ekki þekkt. Breytileiki í útsetningu getur stafað af mismunandi vökvainihaldi, rúmmáli, sýrustigi, hreyfingum og flutningstíma í meltingarvegi, ásamt mismunandi samsetningu galls.

Fæða (fiturík máltíð) eykur hlutfallslegt aðgengi staks 960 mg skammts af vemurafenib. Hlutfall margfeldismeðaltala eftir fæðunám og í fastandi ástandi var 2,5 fyrir C_{max} og 4,6 til 5,1 fyrir AUC. Miðgildi T_{max} jókst úr 4 í 7,5 klukkustundir þegar stakur skammtur af vemurafenib var tekinn með fæðu.

Áhrif fæðu á útsetningu fyrir vemurafenib við stöðugt ástand eru ekki þekkt. Sé vemurafenib að jafnaði tekið á fastandi maga getur það leitt til marktækt minni útsetningar við stöðugt ástand en ef vemurafenib er að jafnaði tekið með fæðu eða skömmu eftir máltíð. Vegna mikillar uppsöfnunar vemurafenibs við stöðugt ástand er ekki talið að það hafi mikil áhrif á útsetningu við stöðugt ástand þó vemurafenib sé öðru hvoru tekið á fastandi maga. Í lykilrannsóknum var gögnum um öryggi og verkun lyfsins safnað frá sjúklingum sem tóku vemurafenib bæði með og án fæðu.

Breytileiki í útsetningu getur einnig komið fram vegna breytileika í vökvamagni, rúmmáli, sýrustigi, hreyfanleika og gegnumstreymistíma maga og þarma, eða í samsetningu galls.

Við stöðugt ástand er meðalhútssetning vemurafenibs í plasma stöðug á 24 klukkustunda tímabili eins og sést af því að meðalhútsfallið milli plasmabéttu fyrir og 2-4 klukkustundum eftir morgunskammtinn er 1,13. Eftir inntöku lyfsins var frásogshraðastuðull (absorption rate constant) hjá sjúklingum með sortuæxli með meinvörpum áætlaður $0,19 \text{ klst}^{-1}$ (með 101% breytileika milli sjúklinga).

Dreifing

Út frá þýðisgreiningu var áætlað að sýnilegt dreifingarrúmmál vemurafenibs hjá sjúklingum með sortuæxli með meinvörpum sé 91 l (með 64,8% breytileika milli sjúklinga). Lyfið binst plasmapróteinum úr mönnum í miklum mæli *in vitro* (>99%).

Umbrot

Hlutföll vemurafenibs og umbrotsefna þess voru greind í rannsókn á massajafnvægi hjá mönnum þar sem stakur skammtur af ^{14}C -merktu vemurafenib var gefinn til inntöku. CYP3A4 er helsta ensím sem tekur þátt í niðurbroti vemurafenibs *in vitro*. Samtengd umbrotsefni (afurðir glúkúróníderingar og glýkósýleringar) hafa einnig fundist hjá mönnum. Óbreytt efni var þó algengasta formið (95%) í plasma. Þó umbrot virðist ekki leiða til magns niðurbrotsefna sem máli skiptir í plasma er ekki hægt að útiloka mikilvægi umbrots fyrir útskilnað.

Brotthvarf

Út frá þýðisgreiningu var áætlað að sýnileg úthreinsun vemurafenibs hjá sjúklingum með sortuæxli með meinvörpum sé 29,3 l/dag (með 31,9% breytileika milli sjúklinga). Þýðisgildi fyrir helmingunartíma brotthvarfs vemurafenibs, áætlað út frá þýðisgreiningu lyfjahvarfa var 51,6 klukkustundir (bil milli 5. og 95. hundraðshluta áætlaðra einstaklingsgilda helmingunartíma var 29,8 – 119,5 klukkustundir).

Í rannsókn á massajafnvægi hjá mönnum þar sem vemurafenib var gefið til inntöku var að meðaltali 95% af skammtinum endurheimt innan 18 daga. Meirihluti vemurafenib-tengdra efna (94%) endurheimtist í hægðum, en <1% endurheimtist í þvagi. Útskilnaður um nýru virðist ekki eiga mikinn þátt í brotthvarfi vemurafenibs, en útskilnaður óbreytts efnis í galli getur verið mikilvæg brotthvarfsleið. Vemurafenib er hvarfefni og hemill fyrir P-gp *in vitro*.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Þýðisgreining á lyfjahvörfum bendir til þess að aldur hafi engin tölfræðilega marktæk áhrif á lyfjahvörf vemurafenibs.

Kyn

Þýðisgreining á lyfjahvörfum benti til 17% hærri sýnilegrar úthreinsunar (apparent clearance, CL/F) og 48% stærra sýnilegs dreifingarrúmmáls hjá körlum en konum. Ekki er ljóst hvort þar er um kynbundin áhrif eða áhrif af líkamsstærð að ræða. Munur á útsetningu er þó ekki svo mikill að nauðsynlegt sé að aðlaga skammta eftir kyni.

Skert nýrnastarfsemi

Í þýðisgreiningu á lyfjahvörfum, sem byggði á gögnum úr klínískum rannsóknum á sjúklingum með sortuæxli með meinvörpum, hafði væg eða miðlungs skerðing á nýrnastarfsemi engin áhrif á sýnilega úthreinsun vemurafenibs (kreatínín úthreinsun >40 ml/mín). Engin gögn liggja fyrir um sjúklinga með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Skert lifrastarfsemi

Niðurstöður úr forklínískum rannsóknum og rannsóknum á massajafnvægi hjá mönnum benda til þess að meirihluti vemurafenibs sé skilinn út um lifur. Í þýðisgreiningu á lyfjahvörfum, sem byggði á gögnum úr klínískum rannsóknum á sjúklingum með sortuæxli með meinvörpum, hafði hækkun gilda ASAT og ALAT upp í þreföld efri mörk eðlilegra gilda engin áhrif á sýnilega úthreinsun vemurafenibs. Ekki liggja fyrir nægileg gögn til að meta áhrif skerðingar á efnaskiptum í lifur eða útskilnaði um lifur á lyfjahvörf vemurafenibs (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Börn

Takmörkuð gögn um lyfjahvörf hjá sex sjúklingum á unglingsaldri, 15 til 17 ára, með sortuæxli á stigi IIIC eða IV, sem var með BRAF V600 stökkbreytingu, benda til þess að lyfjahvörf vemurafenibs hjá unglungum séu almennt svipuð og hjá fullorðnum. Sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar rannsóknir á öryggi vemurafenibs voru gerðar hjá rottum, hundum og kaninum.

Rannsóknir á eitiráhrifum endurtekinna skammta benti til þess að lifur og beinmergur væru helstu markvefir hjá hundum. Afturkræf eitiráhrif (lifrarfrumudrep og rýrnun) á lifur, við minni útsetningu en áætluð klínísk útsetning (byggt á samanburði AUC), sáust í 13 vikna rannsókn á hundum. Staðbundið frumudrep í beinmerg sást hjá einum hundi í 39 vikna rannsókn hjá hundum, sem var hætt áður en henni var lokið, en þeir fengu lyfið tvisvar á dag við svipaða útsetningu og áætluð klínísk útsetning (byggt á samanburði AUC). Í rannsókn á eitiráhrifum á beinmergsfrumur *in vitro* sáust væg eitiráhrif á suma hópa eitil- og blóðfrumna hjá rottum, hundum og mönnum við þéttni sem skiptir máli klínískt.

Vemurafenib reyndist eitrad við ljósertingu (phototoxic) *in vitro* hjá ræktuðum bandvefsfrumum úr músum sem geislaðar voru með útfjólubláum geislum (UVA), en ekki hjá rottum *in vivo* við skammta allt að 450 mg/kg/dag við minni útsetningu en áætluð klínísk útsetning (byggt á samanburði á AUC). Engar sértækar rannsóknir hafa verið gerðar til að leggja mat á áhrif vemurafenibs á frjósemi hjá dýrum. Í rannsóknum á eitiráhrifum endurtekinna skammta komu þó ekki fram nein vefjameinafræðileg áhrif á æxlunarfæri hjá rottum af báðum kynjum eða hjá hundum við skammta allt að 450 mg/kg/dag (við minni útsetningu en áætluð klínísk útsetning, byggt á samanburði á AUC). Engin vanskapandi áhrif sáust í rannsóknum á þroska fóstura og fósturvísu hjá rottum við skammta allt að 250 mg/kg/dag og hjá kaninum við skammta allt að 450 mg/kg/dag, sem valda minni útsetningu en áætluð klínísk útsetning (byggt á samanburði á AUC). Þar sem útsetning í rannsóknum á þroska fóstura og fósturvísu var minni en klínísk útsetning, byggt á samanburði á AUC, er þó erfitt að skilgreina í hve

miklum mæli er unnt að yfirfæra þessar niðurstöður á menn. Því er ekki hægt að útiloka að vemurafenib hafi áhrif á fóstur. Engar rannsóknir hafa verið gerðar á þroska um og eftir fæðingu.

Engin merki um eituráhrif vemurafenibs á erfðaeftni komu fram í *in vitro* prófum (stökkbreytingar hjá bakteríum [AMES próf], litningabrengr hjá eitilfrumum úr mönnum) eða *in vivo* örkjarnaprófi á beinmerg úr rottum.

Ekki hafa verið gerðar rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum vemurafenibs.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Natríum kroskarmellósi

Vatnsfrí kísilkvoða

Magnesíum sterat

Hýdroxýprópýlsellulósi

Filmuhúð

Pólývínýl alkóhól

Títantvíoxíð (E171)

Macrogol 3350

Talkúm

Rautt járnnoxíð (E172)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

6.5 Gerð íláts og innihald

Ál/ál rifgataðar staxskammtaþynnur

Pakkningastærð: 56 x 1 filmuhúðuð tafla (7 þynnur, hver með 8 x 1 töflu)

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Þýskaland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/12/751/001

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 17. febrúar 2012

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 22. september 2016

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

Zelboraf 240 mg filmuhúðaðar töflur
vemurafenib

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 240 mg af vemurafenib (vemurafenib fellt út ásamt hypromellósa asetat súkkínati).

3. HJÁLPAEFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

56 x 1 filmuhúðuð tafla

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun
Til inntöku

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFJÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/12/751/001

13. LOTUNÚMER<, AUÐKENNI GJAFAR OG LYFS>

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

zelboraf

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
RIFGATAÐAR SKAMMTAÞYNNUR**

1. HEITI LYFS

Zelboraf 240 mg töflur
vemurafenib

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Roche Registration GmbH.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER<, AUDKENNI GJAFAR OG LYFS>

Lot

5. ANNÆÐ

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Zelboraf 240 mg filmuhúðaðar töflur Vemurafenib

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að taka lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Zelboraf og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Zelboraf
3. Hvernig nota á Zelboraf
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Zelboraf
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Zelboraf og við hverju það er notað

Zelboraf er krabbameinslyf sem inniheldur virka efnið vemurafenib. Það er notað til að meðhöndla sortuæxli sem dreifst hefur til annarra líkamshluta eða ekki er hægt að fjarlægja með skurðaðgerð.

Eingöngu er hægt að nota lyfið hjá sjúklingum með krabbamein sem inniheldur breytingu (stökkbreytingu) í „BRAF“ geninu. Þessi breyting getur hafa leitt til myndunar sortuæxlisins.

Zelboraf hefur áhrif á prótein sem er afurð stökkbreytta gensins og hægir á eða stöðvar framþróun æxlisins.

2. Áður en byrjað er að nota Zelboraf

Ekki má nota Zelboraf:

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir vemurafenib eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6). Meðal einkenna ofnæmisviðbragða geta verið þroti í andliti, vörum eða tungu, öndunarerfiðleikar, útbrot og yfirliðstilfinning.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum áður en Zelboraf er notað.

Ofnæmisviðbrögð

- **Ofnæmisviðbrögð geta komið fyrir meðan á meðferð með Zelboraf stendur og geta þau verið alvarleg.** Ef þú finnur fyrir einhverjum einkennum ofnæmisviðbragða, svo sem þrota í andliti, vörum eða tungu, öndunarerfiðleikum, útbrotum eða yfirliðstilfinningu skaltu hætta að taka Zelboraf og leita læknisaðstoðar tafarlaust.

Alvarleg húðviðbrögð

- **Alvarleg húðviðbrögð geta komið fyrir meðan á meðferð með Zelboraf stendur.** Ef þú færð húðútbrot með einhverjum eftirtalinna einkenna: blöðrur á húð, blöðrur eða sár í munni, húðflögnun, hiti, roði eða þroti í andliti, höndum eða iljum, skaltu hætta að taka Zelboraf og leita lækniástoðar tafarlaust.

Saga um krabbamein

- **Segðu læknum frá því ef þú hefur fengið aðrar gerðir krabbameins en sortuæxli,** þar sem Zelboraf getur valdið versnun tiltekinna gerða krabbameins.

Viðbrögð við geislameðferð

- **Segðu læknum frá því ef þú hefur fengið eða þarft að fá geislameðferð,** þar sem Zelboraf getur valdið versnun aukaverkana tengdum geislameðferð.

Hjartakvillar

- **Segðu læknum frá því ef þú ert með hjartakvilla, svo sem breytingar á rafvirkni hjartans sem kallast „lenging QT-bils“.** Læknirinn mun framkvæma rannsóknir til að ganga úr skugga um að hjartað starfi eðlilega áður en meðferð með Zelboraf hefst og meðan á henni stendur. Ef nauðsyn krefur getur læknirinn ákveðið að gera hlé á meðferðinni eða hætta henni alveg.

Augnkvillar

- **Læknirinn ætti að gera augnskoðun meðan þú tekur Zelboraf.** Láttu lækninn vita tafarlaust ef vart verður við verk, bólgu eða roða í auga, þokusýn eða aðrar sjóntruflanir meðan á meðferðinni stendur.

Kvillar í stoðkerfi eða bandvef

- Láttu lækninn vita ef þú finnur fyrir óvenjulegri þykkun í lófum ásamt fingrakreppu eða óvenjulegri þykkun á iljum, sem getur verið sársaukafull.

Húðrannsóknir fyrir og eftir meðferð og meðan á henni stendur

- **Ræddu við lækninn eins fljótt og þú getur ef þú tekur eftir breytingum á húðinni meðan þú tekur þetta lyf.**
- Læknirinn þarf að skoða húðina til að aðgæta hvort þar kemur fram tegund krabbameins sem nefnist flöguþekjukrabbamein, reglulega meðan á meðferð stendur og í allt að 6 mánuði eftir að henni lýkur.
- Þessi tegund krabbameins kemur yfirleitt fram í húð sem hefur orðið fyrir skemmdum af sólarljósi, það er staðbundið og hægt að fjarlægja það með skurðaðgerð.
- Ef læknirinn finnur þessa tegund húðkrabbameins mun hann fjarlægja það eða senda þig til annars læknis sem fjarlægir það.
- Að auki þarf læknirinn að skoða höfuð, háls, munn og eitla og þú munt fara reglulega í sneiðmyndatöku. Þetta er varúðarráðstöfun til að fylgjast með því hvort flöguþekjukrabbamein myndast í líkamanum. Einnig er mælt með því að framkvæmd sé kvenskoðun og endaparmsskoðun fyrir meðferðina og að henni lokinni.
- Ný sortuæxli geta myndast hjá þér meðan þú tekur Zelboraf. Æxlin eru yfirleitt fjarlægð með skurðaðgerð og meðferð haldið áfram. Fylgst er með slíkum æxlum eins og lýst er fyrir flöguþekjukrabbamein hér að ofan.

Nýrna- eða lifrarkvillar

- **Segðu læknum frá því ef þú ert með nýrna- eða lifrarkvilla.** Þetta getur haft áhrif á virkni Zelboraf. Læknirinn mun taka blóðsýni til að fylgjast með lifrar- og nýrnastarfsemi þinni áður en þú byrjar að taka Zelboraf og meðan á meðferðinni stendur.

Sólarvörn

- Ef þú tekur Zelboraf getur þú orðið næmari fyrir sólarljósi og hlotið alvarlegan sólbruna. **Forðastu að vera í beinu sólarljósi** meðan á meðferð stendur.

- Ef þú ætlar að vera í sólarljósi skaltu:
 - klæðast fatnaði sem ver húðina, þ.m.t. höfuð og andlit, handleggi og fótleggi
 - nota varaáburð og breiðvirkan sólarvarnaráburð (að lágmarki sólarvarnarstuðull 30, og bera hann á með 2 til 3 klukkustunda millibili).
- Þetta mun hjálpa þér að verjast sólbruna.

Börn og unglingar

Ekki er ráðlagt að nota Zelboraf hjá börnum og unglingum. Áhrif Zelboraf hjá einstaklingum yngri en 18 ára eru ekki þekkt.

Notkun annarra lyfja samhliða Zelboraf

Áður en meðferð hefst skaltu láta lækinn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð (einnig þau sem fengin eru án lyfseðils). Þetta er mjög mikilvægt þar sem samtímis notkun fleiri lyfja getur valdið því að áhrif þeirra verða meiri eða minni en ella.

Sérstaklega er áriðandi að þú látir lækinn vita ef þú tekur eftirfarandi:

- Lyf sem vitað er að hafa áhrif á hjartslátt:
 - lyf við hjartsláttarvandamálum (t.d. kínidín, amíodarón)
 - þunglyndislyf (t.d. amitriptylín, ímipramín)
 - lyf við bakteríusýkingum (t.d. azitrómycín, klaritrómycín)
 - lyf við ógleði og uppköstum (t.d. ondansetrón, domperidón).
- Lyf sem aðallega eru fjarlægð með umbroti af próteinum sem nefnast CYP1A2 (t.d. kaffín, ólanzapín, teófyllín), CYP3A4 (t.d. sum getnaðarvarnalyf til inntöku) eða CYP2C8.
- Lyf sem hafa áhrif á prótein sem nefnast P-gp og BCRP (t.d. verapamíl, ciclosporín, ritonavír, kínidín, ítrakónazól, gefitinib).
- Lyf sem geta orðið fyrir áhrifum af próteini sem nefnist P-gp (t.d. aliskiren, colchisín, digoxín, everolimus, fexofenadín) eða próteini sem nefnist BCRP (t.d. metótrexat, mítóxantrón, rosuvastatín).
- Lyf sem örva umbrotsprótein sem nefnast CYP3A4 eða umbrotsferli sem nefnist glúkúrónídering (t.d. rifampicín, rifabútín, karbamazepín, fenytóín eða Jóhannesarjurt)
- Blóðþynningarlyf sem nefnist warfarín.
- Lyf sem nefnist ipilimumab, annað lyf til meðferðar á sortuæxli. Ekki er ráðlagt að gefa þetta lyf með Zelboraf vegna aukinna eiturverkana á lifur.

Ef þú tekur einhver þessara lyfja (eða ef þú ert ekki viss), ræddu þá við lækinn áður en þú tekur Zelboraf.

Meðganga og brjóstgjöf

- **Nota þarf viðeigandi getnaðarvarnir meðan á meðferð stendur** og í a.m.k. 6 mánuði eftir að henni lýkur. Zelboraf getur dregið úr verkun sumra getnaðarvarnalyfja til inntöku. Láttu lækni þinn vita ef þú tekur slík lyf.
- Ekki er ráðlagt að nota Zelboraf á meðgöngu nema ávinningur fyrir móðurina vegi þyngra en áhætta fyrir barnið að mati læknisins. Engar upplýsingar liggja fyrir um öryggi Zelboraf hjá þunguðum konum. Segðu læknum frá því ef þú ert þunguð eða áætlað að verða þunguð.
- Ekki er vitað hvort innihaldsefni Zelboraf berast í brjóstamjólk. Ekki er ráðlagt að hafa barn á brjósti meðan á meðferð með Zelboraf stendur.

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er notað.

Akstur og notkun véla

Zelboraf hefur aukaverkanir sem geta haft áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Hafið í huga að þreyta eða augnvandamál gætu verið ástæða til að forðast akstur.

3. Hvernig nota á Zelboraf

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum.

Hve margar töflur á að taka

- Ráðlagður skammtur er 4 töflur tvisvar á dag (samtals 8 töflur).
- Taktu 4 töflur að morgni. Taktu síðan 4 töflur að kvöldi.
- Ef þú finnur fyrir aukaverkunum gæti læknirinn ákveðið að halda meðferð áfram en minnka skammtinn. Taktu Zelboraf ávallt nákvæmlega eins og læknirinn mælir fyrir um.
- Ef þú kastar upp skaltu halda áfram að taka Zelboraf eins og venjulega en ekki taka viðbótarskammt.

Taka lyfsins

- Ekki á að taka Zelboraf reglulega á fastandi maga.
- Gleypið töflurnar heilar með glasi af vatni. Ekki má tyggja þær eða mylja.

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef þú tekur meira Zelboraf en þú átt að gera skaltu hafa tafarlaust samband við lækninn. Meiri hætta er á að aukaverkanir komi fram og þær verði alvarlegri ef tekið er of mikið af Zelboraf. Ekki er vitað um nein tilvik ofskömmunar Zelboraf.

Ef gleymist að taka Zelboraf

- Ef þú gleymir að taka skammt skaltu taka hann um leið og þú manst eftir því, ef meira en 4 klukkustundir eru þar til taka á næsta skammt. Taktu næsta skammt á venjulegum tíma.
- Ef minna en 4 klukkustundir eru þar til taka á næsta skammt skaltu sleppa skammtinum sem gleymdist. Taktu síðan næsta skammt á venjulegum tíma.
- Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Ef hætt er að nota Zelboraf

Mikilvægt er að halda áfram að taka Zelboraf eins lengi og læknirinn mælir fyrir um. Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur Zelboraf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Alvarleg ofnæmisviðbrögð

Ef þú finnur fyrir einhverju af eftirtöldu:

- þrota í andliti, vörum eða tungu
- öndunarerfiðleikum
- útbrotum
- yfirliðstilfinningu

skaltu hafa tafarlaust samband við lækni. Ekki taka meira Zelboraf fyrr en þú hefur rætt við lækni.

Aukaverkanir geislameðferðar geta versnað hjá sjúklingum sem fá geislameðferð fyrir eða eftir meðferð með Zelboraf eða meðan á henni stendur. Þetta getur komið fram á svæðum sem voru geisluð, svo sem húð, vélinda, blöðru, lifur, endaparmi og lungum.

Segðu læknum strax frá því ef þú finnur fyrir einhverjum af eftirfarandi einkennum:

- Útbrot, blöðrur, flögnun eða litabreytingar á húð.
- Mæði en henni gæti fylgt hósti, hiti eða kuldahrollur (lungnabólga).
- Erfiðleikar eða sársauki þegar kyngt er, brjóstverkur, brjóstsviði eða bakflæði (vélindabólga).

Ræddu við lækinn eins fljótt og kostur er ef þú finnur fyrir breytingum á húð þinni.

Hér að neðan eru algengustu aukaverkanir taldar fyrst:

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10):

- Útbrot, kláði, þurrkur eða flögnun í húð
- Húðkvillar, þ.m.t. vörtur
- Tiltekin gerð húðkrabbameins (flöguþekjukrabbamein)
- Handa-fóta heilkenni (palmar plantar syndrome) (þ.e. roði, húðflögnun eða blöðrur á höndum og fótum)
- Sólbruni, aukið næmi fyrir sólarljósi
- Lystarleysi
- Höfuðverkur
- Breytingar á bragðskyni
- Niðurgangur
- Hægðatregða
- Ógleði, uppköst
- Hárlos
- Lið- og vöðvaverkir, verkir frá stoðkerfi
- Verkur í útlimum
- Bakverkur
- Preytutilfinning
- Sundl
- Hiti
- Bjúgur, yfirleitt í fótum (útlægur bjúgur)
- Hósti.

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10):

- Tilteknar gerðir húðkrabbameins (grunnfrumukrabbamein, nýtt frumkomið sortuæxli)
- Þykkun vefja undir húð í lófa, sem getur valdið því að fingur kreppast (lófakreppa), getur verið heftandi í alvarlegum tilvikum
- Bólga í auga (æðahjúpsbólga)
- Bell's palsy (lömun í andlitstaug sem er oft afturkræf)
- Náladofi eða sviði í höndum og fótum
- Liðbólga
- Bólga í hársverði
- Þyngdartap
- Bólga í æðum
- Taugakvilli sem veldur verkjum, skertri skynjun og/eða vöðvaslappleika (útlægur taugakvilli)
- Breytingar á niðurstöðum lifrarprófa (hækkað gildi ALAT, alkalísks fosfatasa og gallrauða)
- Breytingar á rafleiðni hjartans (lenging QT-bils)
- Bólga í fituvef undir húð (spikfellsbólga)
- Óeðlilegar niðurstöður blóðprófa fyrir nýrnastarfsemi (hækkað gildi kreatíníns).
- Breytingar á niðurstöðum lifrarprófa (hækkað gildi GGT)
- Fækkun hvítra blóðfrumna (daufkyrningafæð).

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100):

- Ofnæmisviðbrögð, meðal þeirra geta verið þroti í andliti og öndunarerfiðleikar
- Skert blóðflæði til hluta augans
- Bólga í brisi
- Breytingar á niðurstöðum lifrarprófa á rannsóknarstofu eða lifrarskemmdir, þ.m.t. alvarlegar lifrarskemmdir þar sem lifrin er sködduð að því marki að hún getur ekki sinnt hlutverki sínu að fullu
- Tiltekin gerð krabbameins (flöguþekjukrabbamein annars staðar en í húð)
- Þykkun djúpvafja undir húð á il, getur verið heftandi í alvarlegum tilvikum

Mjög sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1000):

- Versnun tiltekinnar gerðar krabbameins með stökkbreytingu í RAS, sem var þegar til staðar (langvinnt einkyrningahvítblæði, kirtilkrabbamein í brisi)
- Tiltekin gerð alvarlegra húðviðbragða sem einkennast af útbrotum ásamt hita og bólgu í innri líffærum, svo sem lifur og nýrum
- Bólgujúkdómur sem hefur aðallega áhrif á húðina, lungun og augun (sarklíki)
- Mismunandi tegundir nýrnaskemmda sem einkennast af bólgu (bráð millivefsnýrnabólga) eða skemmdir á nýrnarpíplum (brátt drep í nýrnarpíplum).

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Zelboraf

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og þynnunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Zelboraf inniheldur

- Virka innihaldsefnið er vemurafenib. Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 240 milligrömm (mg) af vemurafenib (vemurafenib fellt út ásamt hypromellósa asetat súkkínati).
- Önnur innihaldsefni eru:
 - Töflukjarni: Vatnsfrí kísilkvoða, natríum kroskarmellósi, hýdroxýprópýlsellulósi, magnesíum sterat
 - Filmuhúð: Rautt járnnoxíð, Macrogol 3350, pólývínýl alkóhól, talkúm og títantvíoxíð.

Lýsing á útliti Zelboraf og pakkningastærðir

Zelboraf 240 mg filmuhúðaðar töflur eru ljósbleikar til ljósrauðgular. Töflurnar eru sporöskjulaga og er „VEM“ greypt í aðra hlið þeirra.

Þær fást í rifgötuðum stakskammtaþynnum úr áli, í 56 töflu pakkningum.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

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

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Magyarország

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

Malta

(ara Renju Unit)

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Ísland

Roche a/s
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

Roche Products Ltd.
Tel: +44 (0) 1707 366000

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í {MM/YYYY}.

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.