

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Zelboraf 240 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 240 mg vemurafeniibi (vemurafeniibi ja hüpromelloosetsetaatsuktsinaadi kopretsipitaadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

Punakasvalged kuni oranžikasvalged ovaalsed kaksikkumerad õhukese polümeerikattega tabletid, mille suurus on ligikaudu 19 mm ja mille ühele küljele on pressitud „VEM“.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Vemurafeniib on näidustatud monoteraapiana BRAF V600 mutatsiooni suhtes positiivse mitteresetseeritava või metastaatilise melanoomiga täiskasvanud patsientide raviks (vt lõik 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi vemurafeniibiga tuleb alustada ja läbi viia vähivastaste ravimite kasutamiskogemusega arsti järelevalve all.

Enne vemurafeniibi manustamist peab olema valideeritud testi abil kindlaks tehtud, et patsiendil on BRAF V600 mutatsiooniga kasvaja (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Annustamine

Vemurafeniibi soovitatav annus on 960 mg (neli 240 mg tabletti) kaks korda ööpäevas (vastab ööpäevasele koguanusele 1920 mg). Vemurafeniibi võib võtta koos toiduga või ilma, kuid vältima peaks mõlema päevase annuse pidevalt tühja kõhuga võtmist (vt lõik 5.2).

Ravi kestus

Ravi vemurafeniibiga peab jätkuma kuni haiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni (vt tabelid 1 ja 2 allpool).

Unustatud annused

Kui annuse võtmine ununeb, võib selle sisse võtta kuni 4 tundi enne järgmist annust, et säilitada kaks korda päevas annustamisskeem. Mõlemat annust ei tohi manustada üheaegselt.

Oksendamine

Oksendamise korral pärast vemurafeniibi manustamist ei tohi patsient võtta ravimi lisaannust, vaid ravi tuleb jätkata nagu tavaliselt.

Annuse kohandamine

Kõrvaltoimete või QTc-intervalli pikenemise korral võib olla vaja annust vähendada, ravi ajutiselt katkestada ja/või ravi lõpetada (vt tabelid 1 ja 2). Annuse vähendamine alla 480 mg kaks korda ööpäevas ei ole soovitatav.

Kui patsiendil tekib naha lamerakk-kartsinoom, on soovitatav ravi jätkata ilma vemurafeniibi annust muutmata (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

Tabel 1: Annuse muutmise skeem kõrvaltoime raskusastme alusel

Raskusaste (CTC-AE) ^(a)	Soovitatav annuse muutmine
1. või 2. raskusaste (talutav)	Jätkata vemurafeniibi manustamist annuses 960 mg kaks korda ööpäevas.
2. raskusaste (talumatu) või 3. raskusaste	
Ükskõik millise 2. või 3. raskusastme kõrvaltoime tekkimine esimest korda	Katkestada ravi, kuni raskusaste on 0 – 1. Alustada ravi uuesti annusega 720 mg kaks korda ööpäevas (või 480 mg kaks korda ööpäevas, kui annust on juba vähendatud).
Ükskõik millise 2. või 3. raskusastme kõrvaltoime tekkimine teist korda või püsimine pärast ravi katkestamist	Katkestada ravi, kuni raskusaste on 0 – 1. Alustada ravi uuesti annusega 480 mg kaks korda ööpäevas (või lõpetada ravi püsivalt, kui annust on juba vähendatud 480 mg-ni kaks korda ööpäevas).
Ükskõik millise 2. või 3. raskusastme kõrvaltoime tekkimine kolmandat korda või püsimine pärast teist annuse vähendamist	Lõpetada ravi püsivalt.
4. raskusaste	
Ükskõik millise 4. raskusastme kõrvaltoime tekkimine esimest korda	Lõpetada püsivalt või katkestada ravi vemurafeniibiga, kuni raskusaste on 0 – 1. Alustada ravi uuesti annusega 480 mg kaks korda ööpäevas (või lõpetada ravi püsivalt, kui annust on juba vähendatud 480 mg-ni kaks korda ööpäevas).
Ükskõik millise 4. raskusastme kõrvaltoime tekkimine teist korda või püsimine pärast esimest annuse vähendamist	Lõpetada ravi püsivalt.

^(a) Kliiniliste kõrvaltoimete raskusastme määramise aluseks on kõrvaltoimete üldised terminoloogilised kriteeriumid v4.0 (CTC-AE, *Common Terminology Criteria for Adverse Events*).

Ravimi plasma kontsentratsioonidest sõltuvat QT-intervalli pikenemist täheldati võrdlusravimiga kontrollimata avatud II faasi uuringus, kus osalesid eelnevalt ravi saanud metastaatilise melanoomiga patsiendid. QTc pikenemise suhtes võib olla vaja rakendada spetsiaalset monitooringut (vt lõik 4.4).

Tabel 2: Annuse muutmise skeem QT-inervalli pikenedamise alusel

QTc väärtus	Soovitav annuse muutmise
QTc >500 ms ravieelselt	Ravi ei ole soovitatav.
QTc pikenedamine vastab väärtustele >500 ms ja >60 ms muutus võrreldes ravieelsete väärtustega	Lõpetada ravi püsivalt.
QTc >500 ms esimest korda ravi ajal ja muutus ravieelsest väärtusest püsib <60 ms	Katkestada ravi ajutiselt, kuni QTc on alla 500 ms. Vt monitooring lõigus 4.4. Alustada ravi uuesti annusega 720 mg kaks korda ööpäevas (või 480 mg kaks korda ööpäevas, kui annust on juba vähendatud).
QTc >500 ms teist korda ravi ajal ja muutus ravieelsest väärtusest püsib <60 ms	Katkestada ravi ajutiselt, kuni QTc on alla 500 ms. Vt monitooring lõigus 4.4. Alustada ravi uuesti annusega 480 mg kaks korda ööpäevas (või lõpetada ravi püsivalt, kui annust on juba vähendatud 480 mg-ni kaks korda ööpäevas).
QTc >500 ms kolmandat korda ravi ajal ja muutus ravieelsest väärtusest püsib <60 ms	Lõpetada ravi püsivalt.

Patsientide erigrupid

Eakad

Patsientidele vanuses üle 65 aasta ei ole spetsiaalseid annuse kohandamise juhiseid.

Neerukahjustus

Neerukahjustusega patsientide kohta on vähesel hulgal andmeid. Raske neerukahjustusega patsientidel ei saa välistada ravimi kuhjumist organismis. Raske neerukahjustusega patsiente tuleb hoolikalt jälgida (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Maksakahjustus

Maksakahjustusega patsientide kohta on vähesel hulgal andmeid. Kuna vemurafeniib eritub maksa kaudu, võivad keskmise raskusega ja raske maksakahjustuse korral suurendada ravimi plasma kontsentratsioonid ning neid patsiente tuleb hoolikalt jälgida (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Lapsed

Vemurafeniibi ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 18 aasta ei ole tõestatud. Antud hetkel teadaolevad andmed on esitatud lõikudes 4.8, 5.1 ja 5.2, aga soovitusi annustamise kohta ei ole võimalik anda.

Mitte valge rassi esindajad

Vemurafeniibi ohutus ja efektiivsus muu kui valge rassi esindajatel ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Vemurafeniib on suukaudseks manustamiseks. Tabletid tuleb neelata tervelt koos veega. Neid ei tohi närida ega purustada.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Enne vemurafeniibi manustamist peab olema valideeritud testi abil kindlaks tehtud, et patsiendil on BRAF V600 mutatsiooniga kasvaja. Vemurafeniibi efektiivsus ja ohutus ei ole veenvalt tõestatud patsientidel, kelle kasvajas on ekspresseeritud harvad BRAF V600 mutatsioonid peale V600E ja V600K (vt lõik 5.1). Vemurafeniibi ei tohi kasutada metsikut tüüpi BRAF maliigse melanoomiga patsientidel.

Ülitundlikkusreaktsioon

Vemurafeniibi manustamisega seoses on kirjeldatud raskeid ülitundlikkusreaktsioone, sealhulgas anafülaksiat (vt lõigud 4.3 ja 4.8). Rasketeks ülitundlikkusreaktsioonideks võivad olla Stevensi-Johnsoni sündroom, generaliseerunud lööve, erüteem või hüpotensioon. Raskete ülitundlikkusreaktsioonide tekkimisel tuleb ravi vemurafeniibiga püsivalt lõpetada.

Dermatoloogilised reaktsioonid

Vemurafeniibi saavatel patsientidel on kirjeldatud raskeid dermatoloogilisi reaktsioone, sealhulgas keskses kliinilises uuringus harva esinenud Stevensi-Johnsoni sündroomi ja toksilise epidermaalnekrolüüsi juhtusid. Turuletulekujärgsel perioodil on vemurafeniibi kasutamisega seoses kirjeldatud ravimist tingitud nahareaktsiooni koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (DRESS) (vt lõik 4.8). Raske dermatoloogilise reaktsiooni tekkimisel tuleb ravi vemurafeniibiga püsivalt lõpetada.

Kiirituse toksilisuse suurenemine

Kiirituskahjustuse taastekke ja kiirituse suhtes sensibiliseerumise juhtusid on kirjeldatud patsientidel, kes said kiiritusravi enne ravi vemurafeniibiga, selle ajal või pärast seda. Enamike juhtude puhul oli tegemist nahakahjustusega, kuid mõned siseelundite haaratusega juhud lõppesid surmaga (vt lõigud 4.5 ja 4.8). Vemurafeniibi tuleb ettevaatusega kasutada juhul, kui seda manustatakse kiiritusraviga samal ajal või pärast kiiritusravi.

QT-intervalli pikenemine

Ravimi ekspositsioonist sõltuvat QT-intervalli pikenemist täheldati võrdlusravimiga kontrollimata avatud II faasi uuringus eelnevalt ravitud metastaatilise melanoomiga patsientidel (vt lõik 4.8). QT-intervalli pikenemise tagajärjel võib suureneda risk ventrikulaarsete arütmiate, sh *Torsade de Pointes*'i tekkeks. Ravi vemurafeniibiga ei soovitata patsientidele, kellel on korrigeerimata elektrolüütide (sh magneesiumi) tasakaalu häired, pika QT sündroom või kes kasutavad teadaolevalt QT-intervalli pikendavaid ravimeid.

Enne vemurafeniibiga ravi alustamist, pärast kuu aega kestnud ravi ja pärast annuse muutmist tuleb kõikidele patsientidele teha elektrokardiogramm (EKG) ja kontrollida elektrolüütide (sh magneesiumi) taset.

Edasist monitooringut soovitatakse eriti keskmise raskusega ja raske maksakahjustusega patsientidele kord kuus esimese kolme ravikuu jooksul ning pärast seda iga 3 kuu järel või sagedamini, kui see on kliiniliselt näidustatud. Vemurafeniibiga ravi alustamine ei ole soovitatav patsientidel, kellel on QTc >500 millisekundit (ms). Kui ravi ajal QTc ületab 500 ms, tuleb ravi vemurafeniibiga ajutiselt katkestada, korrigeerida elektrolüütide (sh magneesiumi) tasakaalu häired ning kontrollida QT-intervalli pikenemise kardiaalseid riskitegureid (nt kongestiivne südamepuudulikkus, bradüarütmiaid). Ravi tohib uuesti alustada siis, kui QTc on alla 500 ms, ning väiksema annusega nagu on kirjeldatud tabelis 2. Vemurafeniib-ravi püsivat lõpetamist soovitatakse juhul, kui QTc on >500 ms ja muutus ravieelsete väärtustega võrreldes >60 ms.

Silma kahjustused

Kirjeldatud on raskeid silma kahjustusi, sh uveiiti, iriiti ja võrkkesta veeni oklusiooni. Patsiente tuleb rutiinselt jälgida silma kahjustuste suhtes.

Naha lamerakk-kartsinoom

Vemurafeniibiga ravitud patsientidel on kirjeldatud naha lamerakk-kartsinoomi juhtusid (mis hõlmavad keratoakantoomi või segatüüpi keratoakantoomi alltüübina klassifitseeritud juhtusid) (vt lõik 4.8).

Enne ravi alustamist on soovitatav teha kõikidele patsientidele dermatoloogiline uuring ning neid tuleb ravi ajal rutiinselt jälgida. Kõik kahtlased nahakolded tuleb kirurgiliselt eemaldada, saata patohistoloogilisele uuringule ja ravida vastavalt kohalikule ravipraktikale. Arst peab patsiendi läbi vaatama kord kuus naha lamerakk-kartsinoomi ravi ajal ja kuni kuus kuud pärast ravi. Patsientidel, kellel tekib naha lamerakk-kartsinoom, on soovitatav ravi jätkata ilma annust muutmata. Järelekontroll peab jätkuma 6 kuud pärast vemurafeniib-ravi lõpetamist või kuni mõne muu antineoplastilise ravi alustamiseni. Patsiente tuleb juhendada, et nad teavitaksid igasugustest nahamuutustest oma arsti.

Mitte-naha lamerakk-kartsinoom

Kliinilistes uuringutes on vemurafeniibi saanud patsientidel kirjeldatud mitte-naha lamerakk-kartsinoomi juhtusid. Enne ravi alustamist ja ravi ajal iga 3 kuu järel tuleb patsientidele teha pea- ja kaelapiirkonna uurimine, mis koosneb vähemalt suuõõne limaskestast visuaalsest vaatlusest ja lümfisõlmede palpatsioonist.

Lisaks tuleb patsientidele enne ravi ja ravi ajal iga 6 kuu järel teha rindkere kompuutertomograafia (KT) uuring.

Enne ravi alustamist ja ravi lõppedes ning kui see on kliiniliselt näidustatud, soovatakse teha anaalpiirkonna uuring ja (naistele) vaagnapiirkonna uuring.

Pärast vemurafeniibi ärajätmist peab kontroll mitte-naha lamerakk-kartsinoomi suhtes jätkuma kuni 6 kuud või kuni mõne muu antineoplastilise ravi alustamiseni. Ebanormaalseid leide tuleb ravida vastavalt kliinilistele juhistele.

Uus esmane melanoom

Kliinilistes uuringutes on kirjeldatud uute esmaste melanoomide teket. Melanoomid eemaldatai kirurgilisel teel ja patsiendid jätkasid ravi ilma annust muutmata. Jälgimine nahamuutuste suhtes peab toimuma samamoodi, nagu on kirjeldatud eespool naha lamerakk-kartsinoomi puhul.

Muud pahaloolumulised kasvaja

Toimemehhanismi põhjal võib vemurafeniib põhjustada RAS mutatsioonidega seotud vähkide progresseerumist (vt lõik 4.8). Enne vemurafeniibi manustamist patsientidele, kellel on varem esinenud või esineb samaaegselt RAS mutatsiooniga seotud vähk, peab hoolikalt kaaluma kasu ja riske.

Pankreatiit

Vemurafeniibiga ravitud patsientidel on teatatud pankreatiidi tekkest. Ebaselge põhjusega kõhuvalu tuleb otsekohe uurida (sh teha seerumi amülaasi- ja lipaasisalduse määramine). Kui pärast pankreatiidi episoodi alustatakse uuesti ravi vemurafeniibiga, tuleb patsiente hoolega jälgida.

Maksafunktsiooni näitajate kõrvalekalded

Vemurafeniibi kasutamisel on teatatud maksakahjustusest, sealhulgas raske maksakahjustuse juhtudest (vt lõik 4.8). Maksaensüümide (transaminaaside ja alkaalse fosfataasi) aktiivsust ning bilirubiinisaldust tuleb mõõta enne ravi alustamist ja kontrollida ravi ajal kord kuus või nagu kliiniliselt näidustatud. Laboratoorsete kõrvalekallete korral tuleb vähendada annust, katkestada või lõpetada ravi (vt lõigud 4.2 ja 4.8).

Neerutoksilisus

Vemurafeniibi puhul on teatatud neerutoksilisusest – seerumi kreatiniinisalduse tõusust kuni ägeda interstitsiaalse nefriidi ja ägeda tubulaarne kroosini. Seerumi kreatiniinisaldust tuleb mõõta enne ravi alustamist ja ravi ajal jälgida vastavalt kliinilisele vajadusele (vt lõigud 4.2 ja 4.8).

Maksakahjustus

Maksakahjustuse korral ei ole vaja algannust muuta. Maksametastaasidest tingitud kerge maksakahjustusega patsiente, kellel ei esine hüperbilirubineemiat, võib jälgida vastavalt üldistele soovistele. Keskmise raskusega ja raske maksakahjustusega patsientide kohta on saadud vaid väga vähesel hulgal andmeid. Keskmise raskusega ja raske maksakahjustuse korral võib suurendada ravimi

ekspositsioon (vt lõik 5.2). Seetõttu on vajalik hoolikas jälgimine eriti pärast esimesi ravinädalaid, sest kuhjumine võib tekkida pikema aja (mitmete nädalate) jooksul. Lisaks soovitatakse esimesel kolmel kuul teha kord kuus EKG.

Neerukahjustus

Kerge või keskmise raskusega neerukahjustuse korral ei ole vaja algannust muuta. Raske neerukahjustusega patsientide kohta on saadud vaid vähesel hulgal andmeid (vt lõik 5.2). Raske neerukahjustusega patsientidel tuleb vemurafeniibi kasutada ettevaatlikult ning patsiente tuleb hoolikalt jälgida.

Valgustundlikkus

Kliinilistes uuringutes vemurafeniibi saanud patsientidel on kirjeldatud kerge- kuni raskekujulise valgustundlikkuse teket (vt lõik 4.8). Kõikidele patsientidele tuleb soovitada vemurafeniibi kasutamise ajal vältida päikese käes viibimist. Ravi ajal õues viibides on soovitatav kanda kaitseriietust ning kasutada laia spektriga ultraviolettkiirgus A (UVA)/ultraviolettkiirgus B (UVB) päikesekaitsevahendeid ja huulepalsamit (päikesekaitsefaktoriga ≥ 30), vältimaks päikesepõletuse teket.

Teise (talumatu) või suurema raskusastme valgustundlikkuse tekkimisel on soovitatav muuta ravimi annust (vt lõik 4.2).

Dupuytreni kontraktuur ja plantaarfastsia fibromatoos

Vemurafeniibi kasutamisel on teatatud Dupuytreni kontraktuuri ja plantaarfastsia fibromatoosi esinemisest. Enamik olid kerge kuni mõõduka raskusastmega juhud, kuid teatatud on ka raskekujulistest invaliidistavatest Dupuytreni kontraktuuri juhtudest (vt lõik 4.8).

Nimetatud haigusjuhtude tekkimisel tuleb annust vähendada, ravi katkestada või lõpetada (vt lõik 4.2).

Vemurafeniibi toime teistele ravimitele

Vemurafeniibi toimel võib suurened peamiselt CYP1A2 kaudu ja väheneda peamiselt CYP3A4 kaudu metaboliseeruvate ravimite kontsentratsioon plasmas. Vemurafeniibi manustamine koos CYP1A2 ja CYP3A4 kaudu metaboliseeruvate kitsa terapeutilise vahemikuga ravimitega ei ole soovitatav. Enne vemurafeniibiga samaaegset manustamist tuleb kaaluda põhiliselt CYP1A2 või CYP3A4 kaudu metaboliseeruvate ravimite annuse kohandamist nende terapeutilise laiuse põhjal (vt lõigud 4.5 ja 4.6).

Vemurafeniibi ja varfariini kooskasutamisel peab olema ettevaatlik ning kaaluda tuleks täiendavat INR-i (rahvusvahelise normaliseeritud suhte) määramist.

Vemurafeniibi toimel võib suurened P-gp substraatideks olevate ravimite ekspositsioon plasmas. Vemurafeniibi manustamisel koos P-gp substraatidega peab olema ettevaatlik. Kui vemurafeniibiga samaaegselt kasutatakse P-gp substraatideks olevaid kitsa terapeutilise indeksiga ravimeid (nt digoksiin, dabigatraaneteksilaat, aliskireen), võib kaaluda nende ravimite annuse vähendamist ja/või täiendavat ravimi kontsentratsiooni jälgimist (vt lõik 4.5).

Teiste ravimite toime vemurafeniibile

CYP3A4, P-gp ja glükuronidatsiooni tugevate indutseerijate (nt rifampitsiin, rifabutiin, karbamasepiin, fenütoiin või naistepunaürt (hüperatsiin)) samaaegne manustamine võib vähendada vemurafeniibi plasmakontsentratsiooni ja seda tuleks võimaluse korral vältida (vt lõik 4.5). Vemurafeniibi efektiivsuse säilitamiseks tuleb kaaluda alternatiivset ravi, millel on väiksem indutseeriv potentsiaal.

Samaaegne manustamine koos ipilimumabiga

I faasi uuringus kirjeldati ipilimumabi (3 mg/kg) ja vemurafeniibi (960 mg kaks korda päevas või 720 mg kaks korda päevas) samaaegsel manustamisel asümptomaatilist 3. raskusastme transaminaaside (ALT/AST >5 x kõrgem normivahemiku ülempiirist) ja bilirubiini taseme tõusu (üldbilirubiin >3 x kõrgem normivahemiku ülempiirist). Nende esialgsete andmete põhjal ei ole ipilimumabi ja vemurafeniibi samaaegne manustamine soovitatav.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Vemurafeniibi toime ravimeid metaboliseerivatele ensüümidele

Tulemused *in vivo* ravimite koostoimeuringust metastaatilise melanoomiga patsientidel näitasid, et vemurafeniib on mõõdukas CYP1A2 inhibiitor ja CYP3A4 indutseerija.

Vemurafeniibi samaaegne kasutamine koos CYP1A2 kaudu metaboliseeruvate ainete kaudu metaboliseeruvate kitsa terapeutilise vahemikuga ravimitega (nt agomelatiin, alosetroon, duloksetiin, melatoniin, ramelteoon, takriin, tisanidiin, teofülliin) ei ole soovitatav. Kui samaaegset manustamist ei ole võimalik vältida, peab olema ettevaatlik, sest vemurafeniibi toimel võib suurenda CYP1A2 substraatideks olevate ravimite sisaldus. Kui see on kliiniliselt näidustatud, võib kaaluda samaaegselt manustatava CYP1A2 substraadi annuse vähendamist. Vemurafeniibi samaaegsel manustamisel kliinilises uuringus suurenes kofeiini (CYP1A2 substraat) plasmakontsentratsioon (AUC) 2,6 korda, samal ajal kui midasolaami (CYP3A4 substraat) AUC vähenes 39%. Ühes teises kliinilises uuringus suurenesid vemurafeniibi toimel tisanidiini (CYP1A2 substraat) 2 mg üksikannuse C_{max} ja AUC_{inf} väärtused vastavalt ligikaudu 2,2 korda ja 4,7 korda.

Vemurafeniibi samaaegne kasutamine koos CYP3A4 poolt metaboliseeritavate ainetega, millel on kitsas terapeutiline aken, ei ole soovitatav. Kui samaaegset manustamist ei saa vältida, tuleb arvestada, et vemurafeniib võib vähendada CYP3A4 substraatide plasmakontsentratsioone ja seeläbi vähendada nende efektiivsust. Sellest lähtuvalt võib vemurafeniibiga samaaegselt kasutatavate rasestumisvastaste tablettide, mida metaboliseeritakse CYP3A4 kaudu, tõhusus väheneda. Kliiniliselt näidustatud kitsa terapeutilise aknaga CYP3A4 substraatide annuse kohandamine võib olla vajalik (vt lõigud 4.4 ja 4.6). Kliinilises uuringus vähendas vemurafeniibi samaaegne manustamine midasolaami AUC (CYP3A4 substraat) keskmiselt 39% (maksimaalne langus kuni 80%).

CYP3A4 indutseerimist täheldati kliinilises uuringus midasolaami ühekordse annuse samaaegselt manustamisel pärast vemurafeniibi korduvat manustamist 15 päeva jooksul. Selle tulemuseks oli midasolaami ekspositsiooni keskmiselt 39% vähenemine plasmas (maksimaalne vähenemine kuni 80%) pärast ravi vemurafeniibiga. Vemurafeniibi toimel võib väheneda põhiliselt CYP3A4 kaudu metaboliseeruvate ainete sisaldus plasmas. Selle põhjal võib väheneda vemurafeniibiga samaaegselt kasutatavate CYP3A4 vahendusel metaboliseeruvate rasestumisvastaste tablettide efektiivsus. Kaaluda võib kitsa terapeutilise laiuslega CYP3A4 substraatide annuse kohandamist, kui see on kliiniliselt näidustatud (vt lõigud 4.4 ja 4.6).

In vitro täheldati CYP2B6 vähest indutseerimist vemurafeniibi toimel maksimaalse uuritud kontsentratsiooni 10 μ M puhul. Praegu ei ole teada, kas plasmakontsentratsiooni 100 μ M puhul, mida on täheldatud patsientidel püsikontsentratsiooni seisundis (ligikaudu 50 μ g/ml), võib vemurafeniibi toimel väheneda samaaegselt manustatud CYP2B6 substraatide, näiteks bupropiooni plasmakontsentratsioon.

Vemurafeniibi samaaegse manustamise tulemusena suurenes S-varfariini (CYP2C9 substraat) AUC 18%. Vemurafeniibi ja varfariini kooskasutamisel peab olema ettevaatlik ning kaaluda tuleb täiendavat INR-i (rahvusvahelise normaliseeritud suhte) määramist (vt lõik 4.4).

Vemurafeniib inhibeeris mõõdukalt CYP2C8 *in vitro*. Selle leiu *in vivo* tähtsus ei ole teada, kuid kliiniliselt olulise toime riski samaaegselt manustatud CYP2C8-le substraatidele ei saa välistada. Kitsa terapeutilise vahemikuga CYP2C8 substraatide samaaegsel manustamisel peab olema ettevaatlik, sest vemurafeniibi toimel võib nende kontsentratsioon suurenda.

Vemurafeniibi pika poolväärtusaja tõttu ei pruugi vemurafeniibi täielikku inhibeerivat toimet samaaegselt manustatavale ravimile ilmnedu enne 8 päeva kestnud ravi. Pärast vemurafeniib-ravi lõpetamist võib olla vaja jätta 8-päevane periood ravimi organismist eritumiseks, et vältida koostoimeid järgneva raviga.

Kiiritusravi

Vemurafeniibi saavatel patsientidel on kirjeldatud kiiritusravi toksilisuse suurenemist (vt lõigud 4.4 ja 4.8). Enamikel juhtudel said patsiendid kiiritusravi doosiga 2 Gy ööpäevas või üle selle (hüpofraktsioneeritud skeemid).

Vemurafeniibi toime ravimite transporteritega

In vitro uuringud on näidanud, et vemurafeniib on väljavoolu transporterite P-glükoproteiini (P-gp) ja rinnavähi resistentsuvalgu (BCRP) inhibiitor.

Kliinilises ravimite koostoimeuuringus ilmnes, et vemurafeniibi korduvate suukaudsete annuste (960 mg kaks korda ööpäevas) toimel suurenes P-gp substraadi digoksiini ühekordse suukaudse annuse ekspositsioon; $AUC_{viimane}$ ja C_{max} suurenesid vastavalt ligikaudu 1,8 ja 1,5 korda.

Vemurafeniibi kasutamisel koos P-gp substraatidega (nt aliskireen, ambrisentaan, kolhitsiin, dabigatraaneteksilaat, digoksiin, everoliimus, feksofenadiin, lapatiniib, maravirok, nilotiniib, posakonasool, ranolasiin, siroliimus, sitagliptiin, talinolool, topotekaan) peab olema ettevaatlik ning kaaluda võib samaaegselt kasutatava ravimi annuse vähendamist, kui see on kliiniliselt näidustatud. P-gp substraatideks olevate kitsa terapeutilise indeksiga ravimite (nt digoksiin, dabigatraaneteksilaat, aliskireen) puhul kaaluda nende ravimite kontsentratsiooni täiendavat jälgimist (vt lõik 4.4).

Vemurafeniibi toime BCRP substraatideks olevatele ravimitele on teadmata.

Ei saa välistada, et vemurafeniib võib suurendada BCRP-ga transporditavate ravimite toimet (nt metotreksaat, mitoksantroon, rosuvastatiin).

Paljud vähivastased ravimid on BCRP substraadid, mistõttu on teoreetiline oht koostoimeks vemurafeniibiga.

Vemurafeniibi võimalik toime teistele transporteritele on praegu teadmata.

Samaaegselt kasutatavate ravimite toime vemurafeniibile

In vitro uuringud viitavad sellele, et vemurafeniib metaboliseerub CYP3A4 ja glükuronisatsiooni teel. Sapiga eritumine on teine tähtis eliminatsiooni tee. Tugevate CYP3A4 inhibiitorite või indutseerijate või transpordiproteiini indutseerijate/inhibiitorite samaaegne manustamine võib muuta vemurafeniibi kontsentratsiooni.

Puuduvad kliinilised andmed tugevate CYP3A4 ja/või transportvalgu aktiivsuse inhibiitorite toime kohta vemurafeniibi sisaldusele. Vemurafeniibi tuleb ettevaatlikult kasutada koos tugevate CYP3A4, glükuronisatsiooni ja/või transportvalgude inhibiitoritega (nt ritonaviir, sakvinaaviir, telitromütsiin, ketokonasool, itrakonasool, vorikonasool, posakonasool, nefasodoon, atasanaviir).

Kliinilises uuringus vähenes vemurafeniibi 960 mg üksikannuse manustamisel koos rifampitsiiniga olulisel määral vemurafeniibi ekspositsioon plasmas ligikaudu 40% võrra, mille tulemuseks oli $AUC_{viimane}$ väärtuste geomeetrisel keskmiste suhe (koos rifampitsiiniga/ilma rifampitsiinita) 0,61 (90% CI: 0,48...0,78).

Tugevate P-gp, glükuronisatsiooni ensüümide ja/või CYP3A4 indutseerijate (nt rifampitsiini, rifabutiini, karbamasepiini, fenütoiini või naistepunaürdi [hüperitsiini]) samaaegsel manustamisel võib vemurafeniibi sisaldus olla suboptimaalne ja seda tuleb vältida.

In vitro uuringud on näidanud, et vemurafeniib on väljavoolu transporterite P-gp ja BCRP substraat. P-gp ja BCRP indutseerijate ja inhibiitorite toime vemurafeniibi ekspositsioonile ei ole teada. Ei saa välistada, et P-gp (nt verapamiil, tsüklosporiin, ritonaviir, kinidiin, itrakonasool) või BCRP (nt tsüklosporiin, gefitiniib) mõjutavad ravimid võivad muuta vemurafeniibi farmakokineetikat.

Praegu ei ole teada, kas vemurafeniib on substraat ka teiste transpordivalgude jaoks.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestuda võivad naised / kontratseptsioon naistel

Rasestuda võivad naised peavad ravi ajal ja vähemalt 6 kuud pärast ravi kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Vemurafeniibi toimel võib väheneda hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite efektiivsus (vt lõik 4.5).

Rasedus

Vemurafeniibi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad.

Rottide või küülikute embrüotel/loodetel puudusid vemurafeniibi teratogeense toime ilmingud (vt lõik 5.3). Loomkatsetes leiti, et vemurafeniib läbib platsentaarbarjääri. Vemurafeniibi toimemehhanismi põhjal võib see rasedale manustatuna põhjustada lootekahjustust. Vemurafeniibi tohib rasedale manustada vaid juhul, kui potentsiaalne kasu emale ületab võimalikud riskid lootele.

Imetamine

Ei ole teada, kas vemurafeniib eritub rinnapiima. Ei saa välistada riski vastsündinule/imikule. Tuleb otsustada, kas lõpetada rinnaga toitmine või ravi vemurafeniibiga, võttes arvesse rinnaga toitmise saadavat kasu lapsele ja ravist saadavat kasu naisele.

Fertiilsus

Loomadel ei ole vemurafeniibiga spetsiifilisi uuringuid läbi viidud, et hinnata ravimi mõju fertiilsusele. Kuid korduvtoksilisuse uuringutes rottide ja koertega ei leitud patohistoloogilisi leide isaste ja emaste loomade reproduktiivorganites (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Vemurafeniib mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Patsiendid peavad olema teadlikud tekkida võivast väsimusest või silmaprobleemidest, mille tõttu võib olla vaja autojuhtimisest hoiduda.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Vemurafeniibi kasutamisel kõige sagedamini kirjeldatud mis tahes raskusastme kõrvaltoimed (> 30%) on liigesvalu, väsimus, lööve, valgustundlikkusreaktsioon, juuste väljalangemine, iiveldus, kõhulahtisus, peavalu, sügelus, oksendamine, nahapapilloom ja hüperkeratoos. Kõige sagedamad ($\geq 5\%$) 3. raskusastme kõrvaltoimed olid naha lamerakk-kartsinoom, keratoakantoom, lööve, liigesvalu ja gammaglutamültransferaasi (GGT) aktiivsuse suurenemine. Naha lamerakk-kartsinoom eemaldati enamasti kirurgilisel teel.

Kiirituse toksilisuse suurenemine: turuletulekujärgsete andmete põhjal on täheldatud kiirituskahjustuse taastekke ja kiirituse suhtes sensibiliseerumise juhtusid. Kuid selle kõrvaltoime esinemissagedus on teadmata, sest teavet kiiritusravi (sh kiiritusdooside) kohta ei koguta rutiinselt spontaansete kõrvaltoimete teatiste puhul.

Kõrvaltoimete kokkuvõtte tabelina

Järgnevalt on MedDRA organsüsteemi klassi, esinemissageduse ja raskusastme järgi loetletud melanoomiga patsientidel kirjeldatud kõrvaltoimed. Esinemissageduse klassifitseerimisel on kasutatud järgmist konventsiooni:

Väga sage $\geq 1/10$

Sage $\geq 1/100$ kuni $< 1/10$

Aeg-ajalt $\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$

Harv $\geq 1/10000$ kuni $< 1/1000$

Väga harv $< 1/10\ 000$

Selles lõigus loetletud kõrvaltoimete aluseks on tulemused 468 patsiendi osalusega III faasi randomiseeritud avatud uuringust täiskasvanud patsientidel, kellel esines BRAF V600 mutatsiooniga mitteresetseeritav või IV staadiumi melanoom, ning II faasi ühe uuringugrupiga läbi viidud uuringust patsientidel, kellel oli BRAF V600 mutatsiooniga IV staadiumi melanoom ning kellel ei olnud vähemalt üks eelnevalt kasutatud süsteemne ravi andnud tõhusat tulemust (vt lõik 5.1). Lisaks on loetletud kõikide kliiniliste uuringute ohutusaruannetest ja turuletulekujärgselt pärinevad kõrvaltoimed. Kõikide kõrvaltoimete puhul on toodud suurim II ja III faasi kliinilistes uuringutes täheldatud esinemissagedus. Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras. Toksilisuse hindamiseks kasutati kõrvaltoimete üldisi terminoloogilisi kriteeriumeid (NCI-CTCAE v 4.0).

Tabel 3: II või III faasi uuringus vemurafeniibiga ravitud patsientidel täheldatud kõrvaltoimed ja kõikide uuringute ohutusaruannetest⁽¹⁾ ja turuletulekujärgselt⁽²⁾ pärinevad juhtumid

Organsüsteemi klass	<u>Väga sage</u>	<u>Sage</u>	<u>Aeg-ajalt</u>	<u>Harv</u>
Infektsioonid ja infestatsioonid		Follikuliit		
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvavad (sealhulgas tsüstid ja polüübid)	Naha lamerakk-kartsinoom ^(d) , keratoakantoom, sebörroakeratoos, nahapapilloom	Basaarakuline kartsinoom, uus esmane melanoom ⁽³⁾	Mitte-naha lamerakk-kartsinoom ⁽¹⁾⁽³⁾	Krooniline müelomonotsütaarne leukeemia ⁽²⁾⁽⁴⁾ , pankrease adenokartsinoom ⁽⁵⁾
Vere ja lümfisüsteemi häired		Neutropeenia		
Immuunsüsteemi häired				Sarkoidoos ⁽¹⁾⁽²⁾⁽ⁱ⁾
Ainevahetus- ja toitumishäired	Söögiisu vähenemine			
Närvisüsteemi häired	Peavalu, maitsetundlikkuse häire, pearinglus	VII kraniaalnärvi paralüüs, perifeerne neuropaatia		
Silma kahjustused		Uveiid	Võrkkesta veeni oklusioon, iridotsükliit	
Vaskulaarsed häired		Vaskuliit		
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Kõha			
Seedetrakti häired	Kõhulahtisus, oksendamine, iiveldus, kõhukinnisus		Pankreatiit ⁽²⁾	
Maksa ja sapiteede häired			Maksakahjustus ^{(1)(2)(g)}	

Organsüsteemi klass	<i>Väga sage</i>	<i>Sage</i>	<i>Aeg-ajalt</i>	<i>Harv</i>
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Valgustundlikkusreaktsioon, aktiinkeratoos, lööve, makulopapulaarne lööve, sügelus, hüperkeratoos, erüteem, palmaarplantaarne erütrodüsesteesia sündroom, alopeetsia, kuiv nahk, päikesepõletus	Papulaarne lööve, pannikuliit (k.a. nodoosne erüteem)	Toksiline epidermaalnekrolüüs ^(e) , Stevensi-Johnsoni sündroom ^(f)	Ravimist tingitud nahareaktsioon koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ⁽¹⁾⁽²⁾
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	Liigesvalu, lihasvalu, jäsemevalu, lihas-skeleti valu, seljavalu	Artriit	Plantaarfastsia fibromatoos ⁽¹⁾⁽²⁾ Dupuytreni kontraktuur ⁽¹⁾⁽²⁾	
Neerude ja kuseteede häired				Äge interstitsiaalne nefriit ^{(1)(2)(h)} , äge tubulaarne kroos ^{(1)(2)(h)}
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väsimus, palavik, perifeersed tursed, asteenia			
Uuringud		ALAT aktiivsuse suurenemine ^(c) , alkaalse fosfataasi tõus ^(c) , ASAT aktiivsuse suurenemine ^(c) , bilirubiinisalduse suurenemine ^(c) , GGT aktiivsuse suurenemine ^(c) , elektrokardiogrammil QTpikenemine, vere kreatiniinisalduse suurenemine ^{(1)(2)(h)}		

⁽¹⁾ Kõikide uuringute ohutusaruannetest pärinevad kõrvaltoimed.

⁽²⁾ Turuletulekujärgsetest allikatest pärinevad kõrvaltoimed.

⁽³⁾ Võimalik põhjuslik seos ravimi ja kõrvaltoime vahel on vähemalt mõeldav.

⁽⁴⁾ Olemasoleva NRAS mutatsiooniga kroonilise müelomonotsütaarse leukeemia progresseerumine.

⁽⁵⁾ Olemasoleva KRAS mutatsiooniga pankrease adenokartsinoomi progresseerumine.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Maksaensüümide aktiivsuse suurenemine^(c)

III faasi kliinilises uuringus kirjeldatud maksaensüümide kõrvalekalded on allpool toodud esinemissageduse järgi patsientidel, kellel tekkis muutus algväärtusest kuni 3. või 4. raskusastme kõrvalekalteni:

- Väga sage: GGT
- Sage: ALAT, alkaalne fosfataas, bilirubiin
- Aeg-ajalt: ASAT

Ei täheldatud ALAT ja alkaalse fosfataasi aktiivsuse või bilirubiinisalduse suurenemist 4. raskusastmeni.

Maksakahjustus ^(g)

Kliinistidest ja teadlastest koosneva rahvusvahelise ekspertide töörühma poolt välja töötatud ravimindutseeritud maksakahjustuse kriteeriumide alusel määratleti maksakahjustust kui ükskõik millist järgmistest laboratoorsetest kõrvalekalletest:

- ALT aktiivsuse tõus $\geq 5x$ üle normivahemiku ülempiiri (ULN)
- ALP aktiivsuse tõus $\geq 2x$ ULN (ilma ALP tõusu muu põhjuseta)
- ALT aktiivsuse tõus $\geq 3x$ ULN koos bilirubiini kontsentratsiooni samaaegse suurenemisega $> 2x$ ULN

Naha lamerakk-kartsinoom ^(d)

Vemurafeniibiga ravitud patsientidel on kirjeldatud naha lamerakk-kartsinoomi juhtusid. Uuringute lõikes oli naha lamerakk-kartsinoomi esinemissagedus vemurafeniibiga ravitud patsientidel ligikaudu 20%. Enamus kirurgiliselt eemaldatud nahakoldeid klassifitseeriti sõltumatu kesklabori poolt lamerakk-kartsinoomi keratoakantoomi või segatüüpi keratoakantoomi alatüübina (52%). Enamus koldeid, mis klassifitseeriti kui „muu“ (43%), olid healoomulised nahamoodustised (nt soolatüügas, aktiinkeratoos, healoomuline keratoos, tsüst/healoomuline tsüst). Naha lamerakk-kartsinoom tekkis tavaliselt ravi algusjärgus, keskmine aeg esmakordse ilmnemiseni oli 7...8 nädalat. Patsientidest, kellel tekkis naha lamerakk-kartsinoom, ligikaudu 33%-l ilmnes kasvaja rohkem kui üks kord, keskmine kahe kasvajakolde ilmnemise vaheline aeg oli 6 nädalat. Naha lamerakk-kartsinoom oli tüüpiliselt eemaldatav lihtsa kirurgilise lõikuse teel ning patsiendid jätkasid üldjuhul ravi ilma annust muutmata (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Mitte-naha lamerakk-kartsinoom

Kliinilistes uuringutes osalemise ajal on vemurafeniibi saanud patsientidel kirjeldatud mitte-naha lamerakk-kartsinoomi juhtusid. Kontroll mitte-naha lamerakk-kartsinoomi suhtes peab toimuma vastavalt lõigus 4.4 kirjeldatule.

Uus esmane melanoom

Kliinilistes uuringutes on kirjeldatud uute esmaste melanoomide teket. Melanoomid eemaldati kirurgilisel teel ja patsiendid jätkasid ravi ilma annust muutmata. Jälgimine nahamuutuste suhtes peab toimuma lõigus 4.4 kirjeldatud viisil.

Kiirituse toksilisuse suurenemine

Kirjeldatud juhud hõlmavad kiirituskahjustuse taastekke fenomeni, kiiritusest tingitud nahakahjustust, kiirituspneumoniiti, kiiritusösofagiiti, kiiritusproktiiti, kiiritushepatiiti, kiiritustsüstiiti ja kiiritusest tingitud nekroosi.

Ülitundlikkusreaktsioonid ^(e)

Vemurafeniibi manustamisega seoses on kirjeldatud raskeid ülitundlikkusreaktsioone, sealhulgas anafülaksiat. Rasketeks ülitundlikkusreaktsioonideks võivad olla Stevensi-Johnsoni sündroom, generaliseerunud lööve, erüteem või hüpotensioon. Raskete ülitundlikkusreaktsioonide tekkimisel tuleb ravi vemurafeniibiga püsivalt lõpetada (vt lõik 4.4).

Dermatoloogilised reaktsioonid ^(f)

Vemurafeniibi saavatel patsientidel on kirjeldatud raskeid dermatoloogilisi reaktsioone, sealhulgas keskses kliinilises uuringus harva esinenud Stevensi-Johnsoni sündroomi ja toksilise epidermaalnekrolüüsi juhtusid. Raske dermatoloogilise reaktsiooni tekkimisel tuleb ravi vemurafeniibiga püsivalt lõpetada.

QT-intervalli pikenemine

Avatud kontrollimata II faasi QT lisauuringust (NP22657), kus osales 132 patsienti, kes said vemurafeniibi 960 mg kaks korda ööpäevas, saadud EKG andmete analüüs näitas ravimi kontsentratsioonist sõltuvat QTc-intervalli pikenemist. Keskmine QTc muutus püsis stabiilsena vahemikus 12...15 ms pärast esimest ravikuud, suurimat keskmist QTc pikenemist (15,1 ms; ülemine

95% CI: 17,7 ms) täheldati esimese 6 kuu jooksul (n=90 patsienti). Kahel patsiendil (1,5%) täheldati ravist tingitud absoluutseid QTc väärtusi >500 ms (CTC raskusaste 3) ning ainult ühel patsiendil (0,8%) tekkis QTc muutus algväärtusest >60 ms (vt lõik 4.4).

Äge neerukahjustus ^(h)

Vemurafeniibi kasutamisel on kirjeldatud neerutoksilisuse juhtusid seerumi kreatiniinisalduse tõusust kuni ägeda interstitsiaalse nefriidi ja ägeda tubulaarne kroosini, millest mõningaid täheldati dehüdratsiooni foonil. Seerumi kreatiniinisalduse suurenemine oli enamasti kerge (> 1...1,5 x ULN) kuni mõõdukas (> 1,5...3 x ULN) ning pöörduv (vt tabel 4).

Tabel 4: Kreatiniinisalduse muutused võrreldes ravieelsega III faasi uuringus

	Vemurafeniib (%)	Dakarbasiin (%)
Muutus ≥ 1 raskusaste võrreldes ravieelsega mis tahes raskusastmeni	27,9	6,1
Muutus ≥ 1 raskusaste võrreldes ravieelsega 3. või suurema raskusastmeni	1,2	1,1
• 3. raskusastmeni	0,3	0,4
• 4. raskusastmeni	0,9	0,8

Tabel 5: Ägeda neerukahjustuse juhud III faasi uuringus

	Vemurafeniib (%)	Dakarbasiin (%)
Ägeda neerukahjustuse juhud*	10,0	1,4
Dehüdratsiooniga seotud ägeda neerukahjustuse juhud	5,5	1,0
Annuse muutmine ägeda neerukahjustuse tõttu	2,1	0

Kõik protsendid on väljendatud juhtudena kumbagi ravimit saanud patsientide koguarvust.

* Hõlmab ägedat neerukahjustust, neerufunktsiooni häiret ja ägeda neerukahjustusega seotud laboratoorseid muutusi.

Sarkoidoos ⁽ⁱ⁾

Vemurafeniibiga ravitud patsientidel on esinenud sarkoidoosi juhtumeid, mis hõlmavad peamiselt nahka, kopsu ja silma. Enamikul juhtudest jätkati ravi vemurafeniibiga ning sarkoidoos taandus või jäi püsima.

Patsientide erigrupid

Eakad

III faasi uuringus olid üheksakümmend neli patsienti (28%) 336-st vemurafeniibiga ravitud mitteresetseeritava või metastaatilise melanoomiga patsiendist 65-aastased või vanemad. Eakatel patsientidel (vanuses ≥ 65 aastat) võivad suurema tõenäosusega ilmned a kõrvaltoimed, sealhulgas naha lamerakk-kartsinoom, söögiisu vähenemine ja südame häired.

Sugu

Vemurafeniibi kliinilistes uuringutes täheldati järgmisi 3. raskusastme kõrvaltoimeid sagedamini naistel kui meestel: lööve, liigesvalu ja valgustundlikkus.

Lapsed

Vemurafeniibi ohutus lastel ja noorukitel ei ole tõestatud. Kuue noorukiga läbi viidud kliinilises uuringus uusi ohutussignaale ei täheldatud.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Vemurafeniibil spetsiifiline antidoot puudub. Kõrvaltoimete tekkimisel tuleb kasutada sobivat sümptomaatilist ravi. Vemurafeniibi kliinilistes uuringutes ei ole üleannustamisjuhtusid täheldatud. Üleannustamise kahtluse korral tuleb vemurafeniib ära jätta ning alustada toetavat ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: antineoplastilised ained, proteiinkinaasi inhibiitor, ATC-kood: L01XE15

Toimemehhanism ja farmakodünaamilised toimed

Vemurafeniib on BRAF seriin/treoniinkinaasi inhibiitor. Mutatsioonid BRAF geenis põhjustavad BRAF valkude aktivatsiooni, mis võib põhjustada rakkude proliferatsiooni kasvufaktorite puudumisel. Biokeemiliste analüüside põhjal saadud prekliinilised andmed näitasid, et vemurafeniib võib tugevalt inhibeerida aktiveerivate koodon 600 mutatsioonidega BRAF kinaase (tabel 6).

Tabel 6 Vemurafeniibi erinevaid BRAF kinaase inhibeeriv toime

Kinaas	Eeldatav esinemissagedus V600 mutatsiooniga melanoomis ⁽¹⁾	50% Inhibeeriv kontsentratsioon [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⁾ Hinnatud avalikust andmebaasist COSMIC (väljalase 71, november 2014) 16403 BRAF koodon 600 mutatsioonidega melanoomi kohta saadud andmete põhjal.

Vemurafeniibi inhibeeriv toime leidis kinnitust ka ERK fosforüülimise ja rakulise antiproliferatsiooni testides V600-mutantse BRAF ekspressiooniga melanoomi rakuliinides. Rakulise antiproliferatsiooni testis jäi 50% inhibeeriv kontsentratsioon (IC50) V600 muteerunud rakuliinide (V600E, V600R, V600D ja V600K) vastu vahemikku 0,016...1,131 µM, samal ajal kui IC50 BRAF metsikut tüüpi rakuliinide vastu oli vastavalt 12,06 µM ja 14,32 µM.

BRAF mutatsioonide kindlakstegemine

Enne vemurafeniibi manustamist peab olema valideeritud testi abil kindlaks tehtud, et patsiendil on BRAF V600 mutatsiooniga kasvaja. II ja III faasi kliinilistes uuringutes tehti raviks sobivad patsiendid kindlaks reaallaja polümeraasiahela reaktsiooni analüüsi kasutades (cobas 4800 BRAF V600 Mutation Test). Sellel analüüsil on CE-märgistus ning seda kasutatakse formaliinis fikseeritud parafiini sisestatud (FFPE) kasvajakoeist isoleeritud DNA-s BRAF mutatsioonide hindamiseks. See test loodi avastamiseks sagedamini esinevat BRAF V600E mutatsiooni, testil on suur sensitiivsus (V600E osakaal kuni 5% järjestustest metsikut tüüpi DNA järjestuse foonil). Mittekliinilised ja kliinilised uuringud, kus kasutati retrospektiivset sekveneerimist, on näidanud, et see analüüs avastab ka harvem esinevad BRAF V600D mutatsioonid ja V600K mutatsioonid, kuid väiksema sensitiivsusega. Mittekliinilistest ja kliinilistest uuringutest saadud proovidest (n=920), mis olid cobas testi põhjal mutatsiooni suhtes positiivsed ja lisaks analüüsitud ka sekveneerimise teel, ei olnud ükski proov Sangeri meetodil ega 454 sekveneerimise alusel metsikut tüüpi.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Vemurafeniibi efektiivsust on hinnatud III faasi kliinilises uuringus (NO25026) osalenud 336-l patsiendil ja kahes II faasi kliinilises uuringus (NP22657 ja MO25743) osalenud 278-l patsiendil. Kõikidel patsientidel pidi olema kaugelearenenud melanoom BRAF V600 mutatsioonidega vastavalt cobas 4800 BRAF V600 Mutation Test analüüsile.

Tulemused III faasi uuringust (NO25026) eelnevalt ravi mittesaanud patsientidel

Avatud, mitmekeskuseline, rahvusvaheline, randomiseeritud III faasi uuring toetab vemurafeniibi kasutamist eelnevalt ravi mittesaanud patsientidel, kellel on BRAF V600E mutatsiooniga mitteresetseeritav või metastaatiline melanoom. Patsiendid randomiseeriti saama ravi vemurafeniibi (960 mg kaks korda ööpäevas) või dakarbasiiniga (1000 mg/m² 1. päeval iga 3 nädala järel).

Vemurafeniibi (n=337) või dakarbasiiniga (n=338) ravi saama randomiseeriti kokku 675 patsienti. Enamus patsientidest olid mehed (56%) ja valge rassi esindajad (99%), keskmine vanus oli 54 aastat (24% olid 65-aastased ja vanemad), kõikidel patsientidel oli ECOG sooritusvõime 0 või 1 ning enamusel patsientidest oli haiguse staadium M1c (65%). Uuringu esmased efektiivsuse tulemusnäitajad olid üldine elulemus (*overall survival*, OS) ja progressioonivaba elulemus (*progression-free survival*, PFS).

Eelnevalt kindlaksmääratud vaheanalüüs 30. detsembri 2010 andmetega näitas esmaste tulemusnäitajate - üldise elulemuse (p<0,0001) ja progressioonivaba elulemuse (p<0,0001) (stratifitseerimata logaritmiline astaktest) - olulist paranemist. Vastavalt andmeohutuse järelevalvekomisjoni (Data Safety Monitoring Board) soovitusel avaldati need tulemused 2011. aasta jaanuaris ning uuringut muudeti, et lubada dakarbasiini patsientidel üle minna vemurafeniib-ravile. *Post-hoc* elulemuse analüüsid tehti pärast seda, nagu on kirjeldatud tabelis 7.

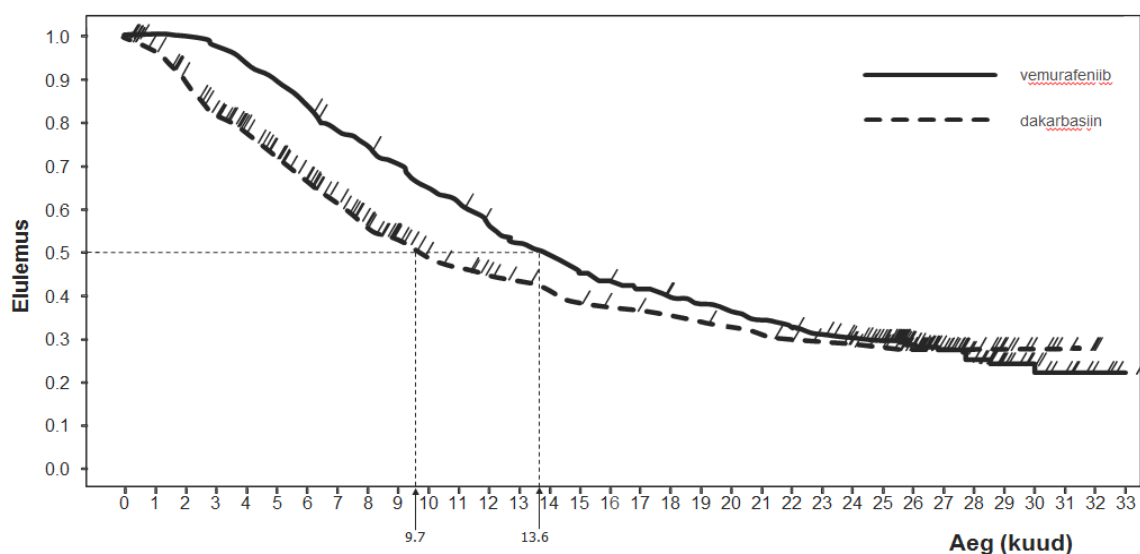
Tabel 7: Üldine elulemus eelnevalt ravi mittesaanud BRAF V600 mutatsiooni suhtes positiivse melanoomiga patsientidel uuringu vahetähtaja järgi (N=338 dakarbasiin, N=337 vemurafeniib)

Vahetähtajad	Ravi	Surmade arv (%)	Riski suhtarv [HR] (95% CI)	Ravi vahetanud patsientide arv (%)
30. detsember 2010	dakarbasiin	75 (22)	0,37 (0,26, 0,55)	0 (pole asjakohane)
	vemurafeniib	43 (13)		
31. märts 2011	dakarbasiin	122 (36)	0,44 (0,33, 0,59) ^(w)	50 (15%)
	vemurafeniib	78 (23)		
3. oktoober 2011	dakarbasiin	175 (52)	0,62 (0,49, 0,77) ^(w)	81 (24%)
	vemurafeniib	159 (47)		
1. veebruar 2012	dakarbasiin	200 (59)	0,70 (0,57, 0,87) ^(w)	83 (25%)
	vemurafeniib	199 (59)		
20. detsember 2012	dakarbasiin	236 (70)	0,78 (0,64, 0,94) ^(w)	84 (25%)
	vemurafeniib	242 (72)		

^(w) Tsenseeritud tulemused ravi vahetamise ajal

Tsenseerimata tulemused ravi vahetamise ajal: 31. märts 2011 : HR (95% CI) = 0,47 (0,35, 0,62); 3. oktoober 2011: HR (95% CI) = 0,67 (0,54, 0,84) ; 1. veebruar 2012: HR (95% CI) = 0,76 (0,63, 0,93); 20. detsember 2012: HR (95% CI) = 0,79 (0,66, 0,95)

Joonis 1: Üldise elulemuse Kaplan-Meieri kõverad – eelnevalt ravi mittesaanud patsiendid (seisuga 20. detsember 2012)



Ohustatud patsientide arv	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
Dakarbasiin	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
Vemurafeniib																																		

Tabelis 8 on näidatud ravi toime kõikide eelnevalt kindlaksmääratud stratifikatsiooni muutujate järgi, mis on kindlaks tehtud prognostiliste teguritena.

Tabel 8: Üldine elulemus eelnevalt ravi mittesaanud BRAF V600 mutatsiooni suhtes positiivse melanoomiga patsientidel LDH, kasvaja staadiumi ja ECOG sooritusvõime järgi (post hoc analüüs, seisuga 20. detsember 2012, tsenseeritud tulemused ravi vahetamise ajal)

Stratifikatsiooni muutuja	N	Riski suhtarv [HR]	95% usaldusvahemik
LDH normaalne	391	0,88	0,67; 1,16
LDH >normivahemiku ülempiirist	284	0,57	0,44; 0,76
Stadium IIIc/M1A/M1B	234	1,05	0,73; 1,52
Stadium MIC	441	0,64	0,51; 0,81
ECOG PS=0	459	0,86	0,67; 1,10
ECOG PS=1	216	0,58	0,42; 0,9

LDH: laktaatdehüdrogenaas, ECOG (Eastern Oncology Group) PS: sooritusvõime

Tabelis 9 on toodud üldine ravivastuse määr (ORR) ja progressioonivaba elulemus (PFS) eelnevalt ravi mittesaanud patsientidel, kellel esineb BRAF V600 mutatsiooniga melanoom.

Tabel 9: Üldine ravivastuse määr ja progressioonivaba elulemus eelnevalt ravi mittesaanud patsientidel, kellel esineb BRAF V600 mutatsiooniga melanoom

	vemurafeniib	dakarbasiin	p-väärtus ^(x)
Andmed seisuga 30. detsember 2010 ^(y)			
Üldine ravivastuse määr (95% CI)	48,4% (41,6%, 55,2%)	5,5% (2,8%, 9,3%)	<0,0001
Progressioonivaba elulemus (PFS) Riski suhtarv [HR] (95% CI)	0,26 (0,20, 0,33)		<0,0001
Juhtude arv (%)	104 (38%)	182 (66%)	
PFS mediaan (kuud) (95% CI)	5,32 (4,86, 6,57)	1,61 (1,58, 1,74)	
Andmed seisuga 1. veebruar 2012 ^(z)			
Progressioonivaba elulemus (PFS) Riski suhtarv [HR] (95% CI)	0,38 (0,32, 0,46)		<0,0001
Juhtude arv (%)	277 (82%)	273 (81%)	
PFS mediaan (kuud) (95% CI)	6,87 (6,14, 6,97)	1,64 (1,58, 2,07)	

^(x) Progressioonivaba elulemuse stratifitseerimata logaritmiline astaktest ja üldise ravivastuse määra hii-ruut test.

^(y) 2010. a 30. detsembri seisuga olid progressioonivaba elulemuse suhtes hinnatavad kokku 549 patsienti ja üldise ravivastuse määra suhtes 439 patsienti.

^(z) 2012. a 1. veebruari seisuga olid *post-hoc* analüüsi põhjal progressioonivaba elulemuse suhtes hinnatavad kokku 675 patsienti.

Uuringus NO25026 esines BRAF V600K mutatsiooniga melanoom 57-l patsiendil 673-st, kellel analüüsiti kasvajat retrospektiivselt sekveneerimise teel. Kuigi piiravaks teguriks oli väike patsientide arv, näitasid efektiivsuse analüüsid nende V600K-positiivse kasvajaga patsientide seas üldise elulemuse, progressioonivaba elulemuse ja kinnitatud parima üldise ravivastuse sarnast paranemist vemurafeniibi kasutamisel. Puuduvad andmed melanoomiga patsientide kohta, kelle kasvajas on harvad BRAF V600 mutatsioonid peale V600E ja V600K.

Tulemused II faasi uuringust (NP22657) patsientidel, kellel vähemalt üks eelnev ravi ei andnud tõhusat tulemust

II faasi ühe uuringurühmaga mitmekesuselises rahvusvahelises uuringus osales 132 patsienti, kellel esines cobas 4800 BRAF V600 Mutation Test analüüsi alusel BRAF V600E mutatsiooniga metastaatiline melanoom ja kes olid eelnevalt saanud vähemalt ühte ravi. Keskmine vanus oli 52 aastat ning 19% patsientidest olid vanuses üle 65 aasta. Enamus patsientidest olid mehed (61%) ja valge rassi esindajad (99%) ning haiguse staadium oli M1c (61%). Neljakümne üheksal protsendil patsientidest ei olnud kaks või enam eelnevat ravi andnud tõhusat tulemust.

Keskmiselt 12,9 kuud (vahemik 0,6...20,1) kestnud järelkontrolli puhul oli esmane tulemusnäitaja, kinnitatud parim üldine ravivastuse määr (ORR, täielik ravivastus + osaline ravivastus), mida hindas sõltumatu hindamiskomisjon, 53% (95% CI: 44%, 62%). Keskmine üldine elulemus oli 15,9 kuud (95% CI: 11,6, 18,3). Üldise elulemuse määr 6 kuu möödudes oli 77% (95% CI: 70%, 85%) ja 12 kuu möödudes 58% (95% CI: 49%, 67%).

Üheksal patsiendil 132-st uuringusse NP22657 kaasatud patsiendist oli V600K mutatsiooni suhtes positiivne kasvaja retrospektiivselt Sangeri meetodil sekveneerimise alusel. Nende patsientide seas saavutas osalise ravivastuse kolm patsienti, stabiilne haigus oli kolmel patsiendil, progresseeruv haigus kahel patsiendil ja üks ei olnud hinnatav.

Ajumetastaasidega patsientide II faasi uuringu (MO25743) tulemused

Vemurafeniibi ühe uuringuharuga mitmekeskeseline uuring (N = 146) viidi läbi BRAF V600 mutatsiooniga (põhineb cobas 4800 BRAF V600 Mutation Test'il) histoloogiliselt kinnitatud metastaatilise melanoomi ja ajumetastaasidega täiskasvanud patsientidel. Uuringus osales kaks samaaegselt kaasatud kohorti:

- kohort 1 eelnevalt ravimata patsientidega (N = 90): patsiendid, kes ei olnud saanud eelnevat ajumetastaaside ravi; metastaatilise melanoomi eelnev süsteemne ravi oli lubatud, välja arvatud BRAF inhibiitorid ja MEK inhibiitorid.
- kohort 2 eelnevalt ravi saanud patsientidega (N = 56): patsiendid, kes olid eelnevalt saanud ajumetastaaside ravi ja kelle haigus oli selle ravi järgselt progresseerunud. Stereotaktilist kiiritusravi (SRT) saanud või kirurgiliselt ravitud patsientidel pidi olema eelneva ravi järgselt tekkinud uus RECIST alusel hinnatav haiguskolle ajus.

Kokku kaasati 146 patsienti. Enamik patsientidest olid mehed (61,6%) ja valge rassi esindajad (92,5%) ning mediaa vanus oli 54 aastat (vahemik 26...83 aastat), mis oli sarnaselt jaotunud kahe kohordi vahel. Ajus leiduvate haiguskollete uuringueelse arvu mediaan mõlemas kohordis oli 2 (vahemik 1...5).

Uuringu esmane efektiivsuse eesmärk oli parim üldise ravivastuse määr (*best overall response rate*, BORR) eelnevalt ravimata ajumetastaasidega metastaatilise melanoomiga patsientide ajus, hinnatuna sõltumatu hindamiskogu (*independent review committee*, IRC) poolt.

Teised eesmärgid hõlmasid vemurafeniibi efektiivsuse hindamist BORR'i alusel eelnevalt ravi saanud patsientide ajus ning ravivastuse kestuse (*duration of response*, DOR), progressioonivaba elulemuse (*progression-free survival*, PFS) ja üldise elulemuse (*overall survival*, OS) põhjal melanoomi ajumetastaasidega patsientidel (vt tabel 10).

Tabel 10: Vemurafeniibi efektiivsus ajumetastaasidega patsientidel

	Kohort 1 Eelnevalt ravimata n = 90	Kohort 2 Eelnevalt ravi saanud n = 56	Kokku n = 146
BORR ^a ajus Ravile reageerinute arv n (%) (95% CI) ^b	16 (17,8%) (10,5; 27,3)	10 (17,9%) (8,9; 30,4)	26 (17,8%) (12,0; 25,0)
DOR ^c ajus (n) Mediaan (kuud) (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)
BORR ekstrakraniaalne n (%) ^a	26 (32,9%)	9 (22,5%)	35 (29,4%)
PFS – üldine Mediaan (kuud) ^e (95% CI) ^d	3,7 (3,6; 3,7)	3,7 (3,6; 5,5)	3,7 (3,6; 3,7)
PFS – ainult aju Mediaan (kuud) ^e (95% CI) ^d	3,7 (3,6; 4,0)	4,0 (3,6; 5,5)	3,7 (3,6; 4,2)
OS Mediaan (kuud) (95% CI) ^d	8,9 (6,1; 11,5)	9,6 (6,4; 13,9)	9,6 (6,9; 11,5)

^a Parim üldise kinnitatud ravivastuse määr, hinnatuna sõltumatu hindamiskogu poolt, ravile reageerinute arv n (%)

^b Kahepoolne 95% Clopper-Pearsoni usaldusvahemik (CI)

^c Ravivastuse kestus, hinnatuna sõltumatu hindamiskogu poolt

^d Kaplan-Meieri hinnang

^e Uurija poolt hinnatud

Lapsed

Lastega läbi viidud I faasi uuringu (NO25390) tulemused

Viidi läbi annuse astmelise suurendamise I faasi uuring, kus hinnati vemurafeniibi kasutamist kuuel noorukil IIIC või IV staadiumi BRAF V600 mutatsiooni suhtes positiivse melanoomiga. Kõik ravi saanud patsiendid olid vähemalt 15 aasta vanused ja kaalusid vähemalt 45 kg. Kolm patsienti said ravi vemurafeniibiga annuses 720 mg kaks korda ööpäevas ja kolm patsienti said ravi vemurafeniibiga annuses 960 mg kaks korda ööpäevas. Maksimaalset taluvat annust ei õnnestunud kindlaks määrata. Kuigi täheldati lühiajalist kasvajate taandarengut, oli kinnitatud ravivastustel põhinev parim üldine ravivastuse määr (*best overall response rate*, BORR) 0% (95% CI: 0%, 46%). Uuring lõpetati väikese osalejate arvu tõttu. Teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Vemurafeniib on IV klassi aine (madal lahustuvus ja madal permeaablus) vastavalt biofarmatseutikumide klassifikatsiooni süsteemi (BCS) kriteeriumidele. Vemurafeniibi farmakokineetilised näitajad määrati kindlaks mitte-kambrilist mudelit kasutades I ja III faasi uuringute põhjal (20 patsienti pärast 15 päeva kestnud 960 mg manustamist kaks korda päevas ja 204 patsiendi püsikontsentratsioonid kogutud 22. päeval), samuti populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal, mis kasutas 458 patsiendilt saadud kombineeritud andmeid. Nende patsientide seas oli 457 valge rassi esindajat.

Imendumine

4-l BRAF V600 positiivse pahaloomulise kasvujaga patsiendil oli biosaadavus stabiilses olekus vahemikus 32 ... 115% (keskmiselt 64%) intravenoosse mikrodoosi suhtes I faasi uuringus toidu manustamise kontrollimata tingimustes.

Vemurafeniibi ühekordse 960 mg annuse (neli 240 mg tabletti) manustamisel järgselt on keskmine maksimaalse plasmakontsentratsiooni saabumise aeg (T_{max}) umbes 4 tundi. Vemurafeniibi farmakokineetika on suure patsientidevahelise varieeruvusega. II faasi uuringus olid AUC_{0-8h} ja C_{max} esimesel päeval $22,1 \pm 12,7 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ ja $4,1 \pm 2,3 \mu\text{g}/\text{ml}$. Kuhjumine tekib vemurafeniibi korduval kaks korda ööpäevas annustamisel. Farmakokineetilise analüüsi põhjal kasutades mitte-kambrilist mudelit jäi pärast 960 mg vemurafeniibi kaks korda ööpäevas manustamist 15. päeva/1. päeva AUC ja C_{max} suhe vastavalt vahemikku 15...17 korda ja 13...14 korda, ning tasakaaluseisundis on AUC_{0-8h} ja C_{max} väärtused vastavalt $380,2 \pm 143,6 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ ja $56,7 \pm 21,8 \mu\text{g}/\text{ml}$.

Toidu (suure rasvasisaldusega eine) mõjul suureneb vemurafeniibi ühekordse 960 mg annuse suhteline biosaadavus. C_{max} ja AUC väärtuste geomeetrilised keskmised suhted täis ja tühja kõhuga manustamise vahel olid vastavalt 2,5- ja 4,6...5,1-kordsed. Vemurafeniibi ühekordse annuse manustamisel koos toiduga pikenes keskmine T_{max} neljast tunnist 7,5 tunnini.

Toidu mõju vemurafeniibi tasakaaluseisundi ekspositsioonile on praegu teadmata. Pidev tühja kõhuga vemurafeniibi manustamine võib viia märkimisväärselt madalamale tasakaaluseisundi ekspositsioonile kui pidev vemurafeniibi manustamine koos toiduga või veidi aega pärast sööki. Juhuslikul vemurafeniibi tühja kõhuga manustamisel arvatakse olevat piiratud mõju tasakaaluseisundi ekspositsioonile tingituna vemurafeniibi kõrgest kuhjumisest tasakaaluseisundis. Kesksetes uuringutes koguti ravimi ohutuse ja efektiivsuse andmed patsientidelt, kes võtsid vemurafeniibi koos toiduga või ilma.

Plasma kontsentratsioonide varieeruvus võib olla tingitud ka seedetrakti vedelikusisalduse, mahu, pH, mootorika ja läbimisaja ning sapi koostise erinevustest.

Tasakaaluseisundis muutub vemurafeniibi keskmine sisaldus plasmas 24 tunni jooksul vähe, seda näitab keskmine suhe 1,13 plasmakontsentratsiooni väärtuste vahel enne ravimi manustamist ja 2...4 tundi pärast hommikust annust.

Suukaudse manustamise järgselt on ravimi imendumisekiiruse konstant metastaatilise melanoomiga patsientidel hinnanguliselt $0,19 \text{ tundi}^{-1}$ (patsientidevaheline varieeruvus 101%).

Jaotumine

Vemurafeniibi jaotusruumala metastaatilise melanoomiga patsientidel on hinnanguliselt 91 l (patsientidevaheline varieeruvus 64,8%). *In vitro* seondub ravim ulatuslikult plasmavalkudega (>99%).

Biotransformatsioon

Vemurafeniibi ja tema metaboliitide suhtelisi sisaldusi plasmas hinnati massitasakaalu uuringus, kus manustati suu kaudu ^{14}C -märgistatud vemurafeniibi ühekordne annus. CYP3A4 on põhiline ensüüm, mis osaleb vemurafeniibi metabolismis *in vitro*. Inimestel on kindlaks tehtud ka konjugatsiooni (glükuronisatsiooni ja glükosüülimise) metaboliidid. Kuid plasmas oli ülekaalus lähteühend vemurafeniib (95%). Kuigi massitasakaalu uuringus ei leitud plasmas olulises koguses metaboliite, ei saa välistada metabolismi tähtsust eritumises.

Eritumine

Metastaatilise melanoomiga patsientidel on vemurafeniibi kliirens hinnanguliselt 29,3 l/ööpäevas (patsientidevaheline varieeruvus 31,9%). Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal hinnatud vemurafeniibi eliminatsiooni poolväärtusaeg on 51,6 tundi (individuaalsete poolväärtusaja hinnangväärtuste 5. ja 95. protsentiili vahemik on 29,8...119,5 tundi).

Massitasakaalu uuringus suukaudselt manustatud vemurafeniib eritus keskmiselt 95% annusest 18 päeva jooksul. Enamus vemurafeniibiga seotud materjalist (94%) eritus roojaga ja <1% uriiniga. Eritumine neerude kaudu ei tundu olevat oluline vemurafeniibi eliminatsioonitee, samas kui muutumatul kujul ravimi eritumine sapiga võib olla tähtis eliminatsiooni tee *In vitro* on vemurafeniib P-gp substraat ja inhibiitor.

Patsientide erigrupid

Eakad

Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal ei ole vanusel statistiliselt olulist mõju vemurafeniibi farmakokineetikale.

Sugu

Populatsiooni farmakokineetilises analüüsis ilmnis meestel 17% suurem kliirens (CL/F) ja 48% suurem jaotusruumala (V/F) kui naistel. Ei ole selge, kas see on seotud soo või kehapindala suurusega. Kuid plasma kontsentratsioonide erinevused ei ole piisavalt suured, et oleks vaja kohandada annust kehapindala või soo alusel.

Neerukahjustus

Populatsiooni farmakokineetiline analüüs metastaatilise melanoomiga patsientide kliinilistest uuringutest saadud andmetega näitas, et kerge ja keskmise raskusega neerukahjustus (kreatiniini kliirens >40 ml/min) ei mõjutanud vemurafeniibi kliirensit. Raske neerukahjustusega patsientide kohta andmed puuduvad (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Maksakahjustus

Prekliiniliste andmete ja vabatahtlikel tehtud massitasakaalu uuringu põhjal eritub suurem osa vemurafeniibist maksa kaudu. Populatsiooni farmakokineetiline analüüs metastaatilise melanoomiga patsientide kliinilistest uuringutest saadud andmetega näitas, et ASAT ja ALAT aktiivsuse suurenemine kuni kolm korda üle normivahemiku ülempiiri ei mõjutanud vemurafeniibi kliirensit. Puuduvad piisavad andmed, et kindlaks teha metaboolse või ekskretoorse maksakahjustuse mõju vemurafeniibi farmakokineetikale (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Lapsed

Kuult 15...17-aastaselt noorukilt, IIIC või IV staadiumi BRAF V600 mutatsiooni suhtes positiivse melanoomiga, saadud vähesed farmakokineetilised andmed näitavad, et vemurafeniibi farmakokineetilised omadused on noorukitel üldiselt sarnased täiskasvanutel täheldatuga. Teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Vemurafeniibi prekliinilist ohutust uuriti rottidel, koertel ja küülikutel.

Korduvtoksilisuse uuringud tegid kindlaks, et koertel on sihtorganiteks maks ja luuüdi. 13-nädalases koertel läbi viidud uuringus täheldati pöörduvaid toksilisi toimeid maksas (maksarakkude nekroosi ja degeneratsiooni) plasma kontsentratsioonide juures, mis olid väiksemad eeldatavatest kliinilistest kontsentratsioonidest inimesel (AUC võrdluste põhjal). Fokaalset luuüdi nekroosi täheldati ühel koeral koertega läbi viidud ennetähtaegselt lõpetatud 39-nädalases ravimi kaks korda päevas manustamise uuringus plasma kontsentratsioonide juures, mis olid sarnased eeldatavate kliiniliste kontsentratsioonidega inimesel (AUC võrdluste põhjal). *In vitro* luuüdi tsütotoksilisuse uuringus täheldati kergest tsütotoksilisust mõnedes rottide, koerte ja inimeste lümfo- ja hematopoetilistes rakkudes kliiniliselt oluliste kontsentratsioonide juures.

Leiti, et vemurafeniib on fototoksiline *in vitro* hiire fibroblastide kultuuris pärast UVA-kiiritust, seda ei täheldatud aga *in vivo* rottide uuringus annuste kuni 450 mg/kg ööpäevas kasutamisel (eeldatavatest kliinilistest plasma kontsentratsioonidest väiksemate väärtuste juures AUC võrdluse põhjal). Loomadel ei ole vemurafeniibiga spetsiifilisi uuringuid läbi viidud, et hinnata toimet fertiilsusele. Kuid korduvtoksilisuse uuringutes ei täheldatud patohistoloogilisi muutusi isaste ja emaste rottide ja koerte reproduktiivorganites annuste kuni 450 mg/kg ööpäevas puhul (eeldatavatest kliinilistest kontsentratsioonidest väiksemate väärtuste juures AUC võrdluse põhjal). Teratogeensust ei ilmnenud embrüo-loote arengu uuringutes rottidel ja küülikutel vastavalt annuste kuni 250 mg/kg ööpäevas ja 450 mg/kg ööpäevas puhul, mille tulemusena saavutati eeldatavatest kliinilistest kontsentratsioonidest väiksemad väärtused (AUC võrdluse põhjal). Kuid embrüo-loote arengu uuringutes olid saavutatud ravimi plasma kontsentratsioonid väiksemad kliinilisest inimesel raviga saavutatavast AUC võrdluse

põhjal, mistõttu on raske kindlaks teha, mil määral saab neid tulemusi üle kanda inimestele. Seetõttu ei saa välistada vemurafeniibi mõju lootele. Pre- ja postnataalse arengu kohta ei ole uuringuid läbi viidud.

Vemurafeniibiga läbi viidud *in vitro* testides (bakteriaalsed mutatsioonitestid [AMES test], inimese lümfotsüütide kromosoomiaberratsiooni testid) ega *in vivo* roti luuüdi mikrotoomade testid ei teatud kindlaks genotoksilisuse ilminguid.

Vemurafeniibiga ei ole kartsinogeensuse uuringuid läbi viidud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

Naatriumkroskarmelloos
Kolloidne veevaba ränidioksiid
Magneesiumstearaat
Hüdrosüpropüültselluloos

Tableti kate

Polüvinüülalkohol
Titaandioksiid (E171)
Makrogool 3350
Talk
Punane raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Alumiinium/alumiinium perforeeritud üheannuselised blistrid.
Pakendi suurus: 56 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti (7 blistrit 8 x 1 tabletiga)

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/12/751/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 17. veebruar 2012

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 22.september 2016

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel

<http://www.ema.europa.eu>

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISKARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Zelboraf 240 mg õhukese polümeerikattega tabletid
vemurafeniib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 240 mg vemurafeniibi (vemurafeniibi ja hüpromelloosetsetaatsuksinaadi kopretsipitaadina).

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

56 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME-MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/12/751/001

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

zelboraf

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
ÜHEANNUSELINE PERFOREERITUD BLISTER**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Zelboraf 240 mg tabletid
vemurafeniib

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Roche Registration Ltd.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Zelboraf 240 mg õhukese polümeerikattega tabletid vemurafeniib

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arstiga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Zelboraf ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Zelboraf'i võtmist
3. Kuidas Zelboraf'i võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Zelboraf'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Zelboraf ja milleks seda kasutatakse

Zelboraf on vähivastane ravim, mis sisaldab toimeainena vemurafeniibi. Seda kasutatakse täiskasvanud patsientidel melanoomi raviks, mis on levinud teistesse kehaosadesse või mida ei saa eemaldada operatsiooni teel.

Seda võib kasutada ainult patsientidel, kelle vähil on muutus (mutatsioon) „BRAF“-geenis. See muutus võib viia melanoomi tekkeni.

Zelboraf on suunatud muutunud geeni poolt toodetavate valkude vastu ning aeglustab või peatab vähi arengu.

2. Mida on vaja teada enne Zelboraf'i võtmist

Ärge võtke Zelboraf'i:

- kui olete vemurafeniibi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud käesoleva infolehe lõigus 6) suhtes **allergiline**. Allergiliste reaktsioonide sümptomiteks võivad olla näo, huulte või keele turse, hingamisraskus, lööve või minestustunne.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Zelboraf'i võtmist pidage nõu oma arstiga.

Allergilised reaktsioonid

- **Zelboraf'i võtmise ajal võivad ilmneda allergilised reaktsioonid, mis võivad olla rasked.** Lõpetage Zelboraf'i võtmine ja pöörduge arstiabi saamiseks **otsekohe**, kui teil tekib mõni allergilise reaktsiooni nähtudest, nagu näo, huulte või keele turse, hingamisraskus, lööve või minestustunne.

Raskekujulised nahareaktsioonid

- **Zelboraf'i võtmise ajal võivad tekkida raskekujulised nahareaktsioonid.** Lõpetage Zelboraf'i võtmine ja pidage otsekohe nõu oma arstiga, kui teil tekib nahalööve koos mõne järgmise sümptomiga: villid nahal, villid või haavandid suus, naha ketendus, palavik, näo, käte või jalataldade punetus või turse.

Varem esinenud vähk

- **Teavitage oma arsti sellest, kui teil on olnud mõnda teist tüüpi vähk kui melanoom, sest Zelboraf võib põhjustada teatud tüüpi vähkide progresseerumist.**

Kiiritusraviga seotud reaktsioonid

- **Teavitage oma arsti sellest, kui te olete saanud või on plaanis saada kiiritusravi, sest Zelboraf'i toimed võivad halveneda kiiritusravi kõrvaltoimed.**

Südame häire

- **Teavitage oma arsti sellest, kui teil on südame häire, näiteks südame elektrilise aktiivsuse muutus, mida nimetatakse „QT-intervalli pikenemiseks“.**
Arst teeb enne ravi ja ravi ajal Zelboraf'iga uuringud südametegevuse kontrollimiseks. Vajadusel võib arst otsustada ravi ajutiselt katkestada või üldse lõpetada.

Silmaprobleemid

- **Zelboraf'i võtmise ajal peab arst kontrollima teie silmi.** Teavitage oma arsti otsekohe sellest, kui teil tekivad ravi ajal silmavalu, silmade turse, punetus, ähmane nägemine või muud nägemise muutused.

Lihaskoe ja sidekoe kahjustused

- **Teavitage oma arsti sellest, kui täheldate peopesade ebatavalist paksenemist, millega kaasneb sõrmede sissepoole kõverdumine, või jalataldade ebatavalist paksenemist, mis võib põhjustada valu.**

Naha kontroll enne ja pärast ravi ning ravi ajal

- **Kui te märkate selle ravimi võtmise ajal ükskõik milliseid nahamuutusi, palun rääkige sellest oma arstile niipea kui võimalik.**
- Regulaarselt ravi ajal ja kuni 6 kuud pärast ravi peab arst kontrollima teie nahka teatud tüüpi vähi suhtes, mida nimetatakse „naha lamerakk-kartsinoomiks“.
- Tavaliselt tekib see kolle päikesest kahjustatud nahal, püsib piirdununa ning on kirurgiliselt eemaldatav.
- Kui arst avastab teil sellist tüüpi nahavähi, siis ta ravib seda või saadab mõne teie arsti juurde ravile.
- Lisaks peab arst uurima teie pead, kaela, suuõõnt ja lümfisõlmi ning teile tehakse regulaarselt kompuutertomograafia uuring. See on ettevaatusabinõu, et kontrollida teid lamerakk-kartsinoomi tekke suhtes. Enne ravi ja ravi lõppedes on soovitatav teha ka suguelundite uuring (naistele) ja pärapuirkonna uuring.
- Teil võivad Zelboraf'i võtmise ajal tekkida uued melanoomikolded. Need kolded eemaldatakse tavaliselt kirurgiliselt ja patsiendid jätkavad ravi. Teie jälgimine nende kollete tekke suhtes toimub samamoodi, nagu on kirjeldatud eespool naha lamerakk-kartsinoomi puhul.

Neeru- või maksaprobleemid

- **Teavitage neeru- või maksaprobleemidest oma arsti.** Need võivad mõjutada Zelboraf'i toimet. Arst teeb ka mõned vereanalüüsid teie maksa- ja neerutalitluse kontrollimiseks enne Zelboraf'iga ravi alustamist ja ravi ajal.

Päikesekaitse

- Zelboraf'i võtmise ajal võib suureneda tundlikkus päikesekiirguse suhtes ja tekivad päikesepõletused, mis võivad olla tõsised. Ravi ajal **kaitse oma nahka otsese päikesekiirguse eest.**
- Kui kavatsete päikese käes viibida:
 - kandke riietust, mis kaitseb nahka päikese eest, kaasa arvatud pead ja nägu, käsi ja jalgu;
 - kasutage huulepalsamit ja laia spektriga päikesekaitsevahendeid (minimaalne päikesekaitsefaktor 30, kanda nahale iga 2...3 tunni järel).
- See aitab kaitsta päikesepõletuse eest.

Lapsed ja noorukid

Lastel ja noorukitel ei ole Zelboraf[®] kasutamine soovitatav. Zelboraf[®] toimed alla 18 aasta vanustel inimestel on teadmata.

Muud ravimid ja Zelboraf

Enne ravi alustamist teatage oma arstile, kui te võtate, olete hiljuti võtnud või võite kasutada mis tahes muid ravimeid (sealhulgas ravimeid, mida saab osta apteegist ilma retseptita). See on väga tähtis, sest rohkem kui ühe ravimi samaaegsel kasutamisel võib tugevneda või nõrgeneda ravimite toime.

Eriti tähtis on arsti teavitada järgmiste ravimite võtmisest:

- Ravimid, mis teadaolevalt mõjutavad südametegevust:
 - südame rütmihäirete ravimid (nt kinidiin, amiodaroon)
 - depressiooniravimid (nt amitriptüliin, imipramiin)
 - bakteriaalsete nakkuste vastased ravimid (nt asitromütsiin, klaritromütsiin)
 - iivelduse ja oksendamise vastased ravimid (nt ondansetron, domperidoon).
- Ravimid, mis erituvad peamiselt metabolismis osalevate valkude vahendusel, milleks on CYP1A2 (nt kofeiin, olansapiin, teofülliin), CYP3A4 (nt mõned suukaudsed rasestumisvastased tabletid) või CYP2C8.
- Ravimid, mis avaldavad mõju P-glükoproteiiniks (P-gp) või BCRP-ks nimetatud valgule (nt verapamiil, tsüklosporiin, ritonaviir, kinidiin, itrakonasool, gefitiniib).
- Ravimid, millele võib mõju avaldada valk nimetusega P-gp (nt aliskireen, kolhitsiin, digoksiin, everoliimus, feksofenadiin) või valk nimetusega BCRP (nt metotreksaat, mitoksantroon, rosuvastatiin).
- Ravimid, mis stimuleerivad metabolismis osalevaid valke nagu CYP3A4 või metabolismi protsessi, mida nimetatakse glükuronisatsiooniks (nt rifampitsiin, rifabutiin, karbamasepiin, fenütoiin või naistepunaürt).
- Verehüüvete teket vältiv ravim, mida nimetatakse varfariiniks.
- Ravim nimetusega ipilimumab, melanoomi raviks kasutatav teine ravim. Selle ravimi kasutamine koos Zelboraf[®] iga ei ole soovitatav suurenenud toksilise toime tõttu maksale.

Kui te võtate mõnda nendest ravimitest (või kui te ei ole kindel), palun pidage enne Zelboraf[®] võtmist nõu oma arstiga.

Rasedus ja imetamine

- **Kasutage sobivat rasestumisvastast meetodit ravi ajal** ja vähemalt kuus kuud pärast ravi lõppu. Zelboraf[®] toimel võib väheneda mõnede suukaudsete rasestumisvastaste tablettide toime. Palun teavitage suukaudsete rasestumisvastaste tablettide võtmisest oma arsti.
- Zelboraf[®] ei ole soovitatav kasutada raseduse ajal, välja arvatud juhul, kui arsti hinnangul ületab ravist saadav kasu emale raviga seotud riskid lapsele. Puuduvad andmed Zelboraf[®] ohutuse kohta rasedatel. Kui te olete rase või kavatsete rasestuda, teavitage sellest oma arsti.
- Ei ole teada, kas Zelboraf[®] koostisosad erituvad rinnapiima. Zelboraf-ravi ajal ei soovitata last rinnaga toita.

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Zelboraf[®] il on kõrvaltoimeid, mis võivad mõjutada autojuhtimise või masinatega töötamise võimet. Pöörake tähelepanu väsimusele või silmaprobleemidele, mille tõttu võib olla vaja autojuhtimisest hoiduda.

3. Kuidas Zelboraf[®]i võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arstiga.

Kui palju tablette tuleb võtta

- Soovitatav annus on 4 tabletti kaks korda ööpäevas (kokku 8 tabletti).
- Võtke 4 tabletti hommikul. Seejärel võtke 4 tabletti õhtul.
- Kui teil tekivad kõrvaltoimed, võib arst otsustada, et jätkab teie ravi, kuid vähendab annust. Võtke Zelboraf[®]i alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud.
- Oksendamise korral jätkake Zelboraf[®]i võtmist nagu tavaliselt ning ärge võtke lisaannust.

Tablettide võtmine

- Ärge võtke Zelborafi regulaarselt tühja kõhuga.
- Neelake tabletid tervelt koos klaasi veega. Tablette ei tohi närida ega purustada.

Kui te võtate Zelboraf[®]i rohkem kui ette nähtud

Kui te võtate Zelboraf[®]i rohkem kui ette nähtud, pidage otsekohe nõu oma arstiga. Kui võtate liiga palju Zelboraf[®]i, võib suureneda kõrvaltoimete tekke tõenäosus ja raskus. Zelboraf[®]i kasutamisel ei ole üleannustamisjuhtusid täheldatud.

Kui te unustate Zelboraf[®]i võtta

- Kui te unustate annuse võtmata ja järgmise annuseni on aega üle 4 tunni, võtke unustatud annus sisse niipea, kui see meelde tuleb. Võtke järgmine annus tavalisel ajal.
- Kui järgmise annuseni on aega vähem kui 4 tundi, jätke unustatud annus võtmata. Seejärel võtke järgmine annus tavalisel ajal.
- Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Zelboraf[®]i võtmise

Tähtis on jätkata Zelboraf[®]i võtmist senikaua, kui arst seda soovib. Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arstiga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka Zelboraf põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Rasked allergilised reaktsioonid

Kui teil tekib mõni nendest nähtudest:

- näo, huulte või keele turse
- hingamisraskus
- lööve
- minestustunne.

Helistage otsekohe arstile. Ärge kasutage rohkem Zelboraf[®]i enne, kui olete arstiga rääkinud.

Patsientidel, kes saavad kiiritusravi enne Zelboraf[®]iga ravi alustamist, ravi ajal või pärast seda, võib tekkida kiiritusravi kõrvaltoimete halvenemine. See võib tekkida kiiritusravi saanud piirkonnas, näiteks nahal, söögitorus, põies, maksas, pärasooles ja kopsudes.

Kui teil tekib mõni järgmistest sümptomitest, teavitage sellest otsekohe oma arsti.

- Nahalööve, villid, ketendus või naha värvuse muutus.
- Hingeldus, millega võivad kaasneda köha, palavik või külmavärinad (pneumoniit).
- Neelamisraskus või valu neelamisel, valu rindkeres, kõrvetised või maohappe tagasivool ehk refluks (ösofagiit).

Kui märkate mis tahes nahamuutusi, pidage palun arstiga nõu niipea kui võimalik.

Järgnevalt on kõrvaltoimed loetletud esinemissageduse järgi:

Väga sage (võivad tekkida rohkem kui ühel inimesel kümnest):

- lööve, sügelus, kuiv või ketendav nahk
- nahaprobleemid, sh soolatüükad
- teatud tüüpi nahavähk (naha lamerakk-kartsinoom)
- palmaar-plantaarne sündroom (st punetus, naha ketendus või villid kätel ja jalgadel)
- päikesepõletus, suurenenud valgustundlikkus
- isutus
- peavalu
- maitsetundlikkuse muutused
- kõhulahtisus
- kõhukinnisus
- iiveldus, oksendamine
- juuste väljalangemine
- liiges- või lihasvalu, lihas-skeleti valu
- jäsemete valu
- seljavalu
- väsimus
- peeringlus
- palavik
- tursed, tavaliselt jalgades (perifeersed tursed)
- köha.

Sage (võivad tekkida kuni ühel inimesel kümnest):

- teatud tüüpi nahavähid (basaarakuline kartsinoom, uus esmane melanoom)
- peopesa aluste kudede tihkenemine, mis võib põhjustada sõrmede sissepoole kõverdumist; raskekujulised juhud võivad olla invaliidistavad
- silmapõletik (uveiit)
- Belli halvatus (näohalvatuse vorm, mis on sageli pöörduv)
- surisemis- või põletustunne kätes ja jalgades
- veresoonte põletik
- närvikahjustus, mis võib põhjustada valu, tundlikkuse kaotust ja/või lihasnõrkust (perifeerne neuropaatia)
- liigeste põletik
- juuksejuurte põletik
- kaalulangus
- maksanäitajate muutused (ALAT, alkaalse fosfataasi ja bilirubiini tõus)
- südame elektrilise aktiivsuse muutused (QT-intervalli pikenemine)
- nahaaluse rasvkoe põletik
- neerutalitluse näitajate kõrvalekalded vereanalüüside tulemustes (kreatiniinisalduse suurenemine)
- maksakanäitajate muutus (GGT suurenemine)
- valgete vererakkude arvu vähenemine (neutropeenia).

Aeg-ajalt (võivad tekkida kuni ühel inimesel sajast):

- allergilised reaktsioonid, mis võivad avalduda näo turse ja hingamisraskusena
- silma teatud osa verevarustuse lakkamine (võrkkesta veeni sulgus)
- kõhunäärmpõletik
- muutus maksa laboratoorsete analüüside tulemustes või maksakahjustus, kaasa arvatud raske maksakahjustus, mille puhul on maks kahjustatud sellisel määral, et kaasneb selle talitluse langus

- teatud tüüpi vähk (mitte-naha lamerakk-kartsinoom)
- jalatalla aluste süvakudede tihkenemine; raskekujulised juhud võivad olla invaliidistavad

Harv (võivad tekkida kuni ühel inimesel tuhandest):

- Teatud tüüpi olemasoleva RAS mutatsiooniga vähi (krooniline müelomonotsütaarne leukeemia, pankrease adenokartsinoom) progresseerumine.
- Teatud tüüpi raskekujuline nahareaktsioon, mida iseloomustab lööve koos kaasneva palaviku ja siseelundite põletiku, näiteks maksa- ja neerupõletikuga
- Põletikulised haigused, mis mõjutavad peamiselt nahka, kopsu ja silma (sarkoidoos).
- Teatud neerukahjustuse vormid, mida iseloomustab põletik (äge interstitsiaalne nefriit) või neerutorukeste kahjustus (äge tubulaarne kroos).

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Zelboraf'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage Zelboraf'i pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja blistril pärast „Kõlblik kuni:“ (EXP). Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Zelboraf sisaldab

- Toimeaine on vemurafeniib. Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 240 milligrammi (mg) vemurafeniibi (vemurafeniibi ja hüpromelloosataatsuktsinaadi kopretsipitaadina).
- Teised koostisosad on:
 - Tableti sisu: kolloidne veevaba ränidioksiid, naatriumkroskarmelloos, hüdroksüpropüültselluloos ja magneesiumstearaat
 - Tableti kate: punane raudoksiid, makrogool 3350, polüvinüülalkohol, talk ja titaandioksiid.

Kuidas Zelboraf välja näeb ja pakendi sisu

Zelboraf 240 mg õhukese polümeerikattega tabletid on punakasvalget kuni oranžikasvalget värvi. Tabletid on ovaalse kujuga ning tableti ühele küljele on pressitud "VEM".
Tabletid on alumiiniumist perforeeritud üheannuselistes blistrites, 56 x 1 tabletti pakendis.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

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

Infoleht on viimati uuendatud <{KK/AAAA}>

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.