

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Zelboraf 240 mg pilloli miksija b'rita.

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola fiha 240 mg ta' vemurafenib (bħala ko-preċipitat ta' vemurafenib u hypromellose acetate succinate).

Għal-lista shiha ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola).

Pilloli miksija b'rita ta' lewn abjad fir-roża għal abjad fl-orangjo, ovali, bbuzzati fuq iż-żewġ naħat, b'dijametru ta' madwar 19 mm, b'‘VEM’ innaqqax fuq naħa waħda.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Vemurafenib huwa indikat bħala monoterapija għall-kura ta' pazjenti adulti b'melanoma li ma tistax titnehha jew metastatika pożittiva għall-mutazzjoni BRAF V600 (ara sezzjoni 5.1).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Kura b'vemurafenib għandha tinbeda u tiġi ssorveljata minn tabib ikkwalifikat b'esperjenza fl-użu ta' prodotti mediċinali kontra l-kanċer.

Qabel ma jiehdu vemurafenib, il-pazjenti għandu jkollhom l-istat tat-tumur pożittiv għall-mutazzjoni BRAF V600 ikkonfermat permezz ta' test validat (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1).

Pożoloġija

Id-doża rakkomandata ta' vemurafenib hija ta' 960 mg (4 pilloli ta' 240 mg) darbtejn kuljum (ekwivalenti għal doża totali ta' kuljum ta' 1,920 mg). Vemurafenib jista' jittiehed mal-ikel jew mingħajr ikel, iżda teħid konsistenti taż-żewġ doži ta' kuljum fuq stonku vojta għandu jiġi evitat (ara sezzjoni 5.2).

Tal tal-kura

Kura b'vemurafenib għandha titkompla sal-progressjoni tal-marda jew sa meta tiżviluppa tossiċità mhux aċċettabbli (ara tabelli 1 u 2 taħt).

Doži maqbuża

Jekk tinqabeż doża, din tista' tittiehed sa 4 sigħat qabel id-doża li jmiss biex jinżamm il-kors ta' darbtejn kuljum. Iż-żewġ doži m'għandhomx jittiehdu fl-istess hin.

Rimettar

F'każ ta' rimettar wara l-ġhoti ta' vemurafenib il-pazjent m'għandux jiehu doża oħra tal-prodott mediċinali iżda l-kura għandha titkompla bħas-soltu.

Aggustamenti fil-pożoloġija

Immaniġġar ta' reazzjonijiet avversi tal-medicina jew titwil ta' QTc jistgħu jehtieġu tnaqqis fid-doża, interruzzjoni temporanja u/jew twaqqif tal-kura (ara tabelli 1 u 2). Aggustamenti fil-pożoloġija li jirrizultaw f' doża inqas minn 480 mg darbtejn kuljum mhux irrakkomandati.

F'każ li l-pazjent jiżviluppa Karòinoma taç-Cellula Skwamuża fil-Ġilda (cuSCC), huwa rrakkomandat li l-kura titkompli mingħajr modifikazzjoni fid-doża ta' vemurafenib (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8).

Tabella 1: Skeda ta' modifikazzjoni tad-doża bbażata fuq il-grad ta' kwalunkwe Avvenimenti Avversi (AEs - Adverse Events)

Grad (CTC-AE)^(a)	Rakkomandazzjoni ta' Modifikazzjoni fid-doża
Grad 1 jew Grad 2 (tollerabbli)	Zomm vemurafenib f' doża ta' 960 mg darbtejn kuljum
Grad 2 (intollerabbli) jew Grad 3	
L-Ewwel okkorrenza ta' kwalunkwe AE ta' grad 2 jew 3	Interrompi l-kura sa grad 0 - 1. Erga' ibda d-dożaġġ b'720 mg darbtejn kuljum (jew 480 mg darbtejn kuljum jekk diġà tnaqqset id-doża).
It-Tieni okkorrenza ta' kwalunkwe AE ta' grad 2 jew 3 jew persistenza wara interruzzjoni tal-kura	Interrompi l-kura sa grad 0 - 1. Erga' ibda d-dożaġġ b'480 mg darbtejn kuljum (jew waqqaf għal kollox jekk id-doża diġà tnaqqset għal 480 mg darbtejn kuljum).
It-Tielet okkorrenza ta' kwalunkwe AE ta' grad 2 jew 3 jew persistenza wara tnaqqis fid-doża għat-tieni darba	Waqqaf għal kollox.
Grad 4	
L-Ewwel okkorrenza ta' kwalunkwe AE ta' grad 4	Waqqaf għal kollox jew interrompi l-kura b' vemurafenib sa grad 0 - 1. Erga' ibda d-dożaġġ b'480 mg darbtejn kuljum (jew waqqaf għal kollox jekk id-doża diġà tnaqqset għal 480 mg darbtejn kuljum).
It-Tieni okkorrenza ta' kwalunkwe AE ta' grad 4 jew persistenza ta' kwalunkwe AE ta' grad 4 wara tnaqqis fid-doża għall-ewwel darba	Waqqaf għal kollox.

^(a) L-intensità tal-avvenimenti avversi kliniċi ggradati skont Kriteriji ta' Terminoloġija Komuni għall-Avvenimenti Avversi v4.0 (CTC-AE).

Titwil ta' QT dipendenti mill-esponiment kien osservat fi studju mhux ikkontrollat, open-label, ta' fazi II f'pazjenti b' melanoma metastatika kkurati minn qabel. Ġestjoni ta' titwil ta' QTc tista' tehtieġ miżuri speċifiċi ta' sorveljanza (ara sezzjoni 4.4).

Tabella 2: Skeda ta' modifikazzjoni tad-doża bbażata fuq titwil tal-intervall QT

Valur QTc	Rakkomandazzjoni ta' Modifikazzjoni fid-doża
QTc > 500 ms fil-linja bażi	Kura mhux irrakkomandata.
Żjieda f' QTc tilhaq il-valuri ta' bidla ta' > 500 ms kif ukoll ta' > 60 ms mill-valuri ta' qabel il-kura	Waqqaf għal kollox.
L-Ewwel okkorrenza ta' QTc > 500 ms waqt il-kura u bidla mill-valur ta' qabel il-kura tibqa < 60 ms	Interrompi l-kura temporanjament sakemm QTc jonqos taht 500 ms. Ara l-miżuri ta' sorveljanza f' sezzjoni 4.4. Erga' ibda d-dożaġġ b' 720 mg darbtejn kuljum (jew 480 mg darbtejn kuljum jekk diġà tnaqqset id-doża).
It-Tieni okkorrenza ta' QTc > 500 ms waqt il-kura u bidla mill-valur ta' qabel il-kura tibqa < 60 ms	Interrompi l-kura temporanjament sakemm QTc jonqos taht 500 ms. Ara l-miżuri ta' sorveljanza f' sezzjoni 4.4. Erga' ibda d-dożaġġ b' 480 mg darbtejn kuljum (jew waqqaf għal kollox jekk id-doża diġà tnaqqset għal 480 mg darbtejn kuljum).
It-Tielet okkorrenza ta' QTc > 500 ms waqt il-kura u bidla mill-valur ta' qabel il-kura tibqa < 60 ms	Waqqaf għal kollox.

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

Mhux mehtieġa aġġustamenti speċjali fid-doża f' pazjenti b' età > 65 sena.

Indeboliment renali

Dejta limitata hija disponibbli f' pazjenti b' indeboliment renali. F' pazjenti b' indeboliment renali sever ma jistax jiġi eskluż riskju ta' żjieda fl-esponiment. Pazjenti b' indeboliment renali sever għandhom jiġu ssorveljati mill-qrib (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Indeboliment tal-fwied

Dejta limitata hija disponibbli f' pazjenti b' indeboliment tal-fwied. Peress li vemurafenib jitneħħa permezz tal-fwied, pazjenti b' indeboliment moderat sa sever tal-fwied jista' jkollhom żjieda fl-esponiment u għandhom jiġu ssorveljati mill-qrib (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' vemurafenib fit-tfal ta' età inqas minn 18-il sena għandhom ma ġewx determinati s' issa. *Data* disponibbli attwalment hija deskritta fis-sezzjonijiet 4.8, 5.1, u 5.2, iżda ma tista' ssir l-ebda rakkomandazzjoni dwar pozoloġija.

Pazjenti mhux Kawkasi

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' vemurafenib għandhom ma ġewx determinati s' issa f' pazjenti mhux kawkasi. M'hemm l-ebda *data* disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata Vemurafenib huwa għal użu orali. Il-pilloli għandhom jinbelgħu shaħ mal-ilma. Dawn m'għandhomx jintmagħdu jew jifarrku.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Qabel ma jittiehed vemurafenib, il-pazjenti għandu jkollhom l-istat tat-tumur pożittiv għall-mutazzjoni BRAF V600 ikkonfermat minn test validat. L-effikaċja u s-sigurtà ta' vemurafenib f'pazjenti b'tumuri li għandhom mutazzjonijiet BRAF V600 rari minbarra V600E u V600K ma għewx stabbiliti b'mod konvinċenti (ara sezzjoni 5.1). Vemurafenib m'għandux jintuża f'pazjenti b'melanoma malinna bi BRAF tat-tip selvaġġ.

Reazzjoni ta' sensitività eċċessiva

Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva serji, inkluż anafilassi kienu rrappurtati f'assoċjazzjoni ma' vemurafenib (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.8). Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva severi jistgħu jinkludu s-sindrome ta' Stevens-Johnson, raxx ġeneralizzat, eritema jew pressjoni baxxa. F'pazjenti li jkollhom reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva severi, il-kura b'vemurafenib għandha titwaqqaf b'mod permanenti.

Reazzjonijiet dermatoloġiċi

Fil-prova klinika piviali, f'pazjenti li kienu qed jirċievu vemurafenib, kienu rrappurtati reazzjonijiet dermatoloġiċi severi inkluż każijiet rari tas-sindrome ta' Stevens-Johnson u nekrolisi tossika tal-epidermide. Reazzjoni tal-medicina b'eosinofilja u sintomi sistemici (DRESS - *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*) kienet irrappurtata f'assoċjazzjoni ma' vemurafenib fl-ambjent ta' wara t-tqeghid fis-suq (ara sezzjoni 4.8). F'pazjenti li jkollhom reazzjoni dermatoloġika severa, kura b'vemurafenib għandha titwaqqaf b'mod permanenti.

Taħrix ta' tossiċità tar-radjazzjoni

Każijiet ta' irtirar mir-radjazzjoni u sensitizzazzjoni għar-radjazzjoni kienu rrappurtati f'pazjenti ttrattati bir-radjazzjoni qabel, waqt, jew wara kura b'vemurafenib. Il-biċċa l-kbira tal-każijiet kienu relatati mal-ġilda iżda xi każijiet li kienu jinvolvu organi tal-vixxerali kellhom riżultati fatali (ara sezzjonijiet 4.5 u 4.8). Vemurafenib għandu jintuża b'attenzjoni meta jingħata flimkien jew wara trattament ta' radjazzjoni.

Titwil ta' QT

Titwil ta' QT dipendenti mill-esponiment kien osservat fi studju ta' fażi II *open-label*, mhux ikkontrollat f'pazjenti b'melanoma metastatika li kienu kkurati minn qabel (ara sezzjoni 4.8). Titwil ta' QT jista' jwassal għal żjieda fir-riskju ta' aritmija ventrikulari inkluż Torsade de Pointes. Kura b'vemurafenib mhux irrakkomandata f'pazjenti li għandhom anormalitajiet fl-elettroliti (inkluż magnesium) li ma jstgħux jiġu kkoreġuti, sindrome ta' QT twil, jew dawk li qed jiehdu prodotti mediċinali magħrufa li jtawwlu l-intervall QT.

L-elettrokardjogram (ECG) u l-elettroliti (inkluż magnesium) iridu jiġu ssorveljati fil-pazjenti kollha qabel kura b'vemurafenib, wara xahar ta' kura u wara modifikazzjoni tad-doża. Aktar sorveljanza hija rakkomandata speċjalment f'pazjenti b'indeboliment moderat sa sever tal-fwied kull xahar matul l-ewwel 3 xhur ta' kura segwit minn hemm il-quddiem kull 3 xhur jew aktar ta' spiss skont kif indikat klinikament. Mhux irrakkomandat bidu ta' kura b'vemurafenib f'pazjenti b'QTc > 500 millisekonda (ms). Jekk matul il-kura QTc jaqbez 500 ms, kura b'vemurafenib għandha tkun temporanjament interrotta, anormalitajiet fl-elettroliti (inkluż magnesium) għandhom jiġu kkoreġuti, u fatturi ta' riskju tal-qalb għal titwil ta' QT (eż. insuffiċjenza kongestiva tal-qalb, bradiaritmija) għandhom jiġu kkontrollati. Bidu mill-ġdid tal-kura għandu jseħh ladarba QTc jonqos taħt 500 ms u b'doża aktar baxxa kif deskritt f'tabella 2. Waqfien permanenti tal-kura b'vemurafenib huwa rakkomandat jekk iż-żjieda f'QTc tissodisfa l-valuri kemm ta' >500 ms kif ukoll ta' bidla ta' >60 ms mill-valuri ta' qabel il-kura.

Reazzjonijiet oftalmoloġiċi

Kienu rrappurtati reazzjonijiet oftalmoloġiċi severi, inkluż uveite, irite u okklużjoni tal-vina tar-retina. Issorvelja l-pazjenti b'mod regolari għal reazzjonijiet oftalmoloġiċi.

Karċinoma taċ-Ċellula Skwamuża fil-Ġilda (cuSCC)

F'pazjenti kkurati b'vemurafenib kienu rrappurtati każijiet ta' cuSCC (li jinkludu dawk ikklassifikati bħala keratoakantoma jew sottotip ta' keratoakantoma mħallta) (ara sezzjoni 4.8).

Huwa rakkomandat li l-pazjenti kollha jkollhom evalwazzjoni dermatoloġika qabel il-bidu tat-terapija u jiġu ssorveljati b' mod regolari waqt it-terapija. Kwalunkwe leżjoni tal-ġilda suspettuża għandha tinteħha, tintbagħat għall-evalwazzjoni dermatopatoloġika u għandha tiġi kkurata skont l-istandard lokali ta' kura. Min qed jippreskrivi għandu jeżamina lill-pazjent għal CuSCC kull xahar waqt il-kura u sa sitt xhur wara l-kura. F' pazjenti li jiżviluppaw cuSCC, huwa rakkomandat li l-kura titkompla mingħajr aġġustament fid-doża. Sorveljanza għandha tkompli għal 6 xhur wara li jitwaqqaf vemurafenib jew sal-bidu ta' terapija anti-neoplastika oħra. Il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex jinfurmaw lit-tobba tagħhom mal-okkorrenza ta' kwalunkwe bidliet fil-ġilda.

Karċinoma taċ-Ċellula Skwamuża Mhux fil-Ġilda (SCC mhux fil-ġilda)

Fi provi kliniċi fejn pazjenti rċievew vemurafenib kienu rrapportati każijiet ta' SCC mhux fil-ġilda. Il-pazjenti għandu jsirilhom eżami tar-ras u tal-għonq, li jikkonsisti mill-inqas fi spezzjoni viżwali tal-mukuża orali u palpazzjoni tal-glandoli tal-limfa qabel il-bidu tal-kura u kull 3 xhur waqt il-kura. Barra dan, il-pazjenti għandhom jagħmlu skan b' Tomografija Kompjuterizzata (CT) tas-sider qabel il-kura u kull 6 xhur matul il-kura.

Eżaminazzjoni anali u tal-pelvi (għan-nisa) huma rakkomandati qabel u fl-aħħar tal-kura jew meta jkun ndikati klinikament.

Wara l-waqfien ta' vemurafenib, sorveljanza għal nuqqas ta' cuSCC għandha titkompla sa 6 xhur jew sal-bidu ta' terapija anti-neoplastika oħra. Riżultati mhux normali għandhom jiġu mmanigġjati kif indikat klinikament.

Melanoma primarja ġdida

Melanomi primarji ġodda kienu rrapportati fi provi kliniċi. Il-każijiet kienu mmanigġjati bi tneħħija u l-pazjenti komplew il-kura mingħajr aġġustament fid-doża. Sorveljanza għal-leżjonijiet fil-ġilda għandha ssir kif deskritt fuq għal karċinoma taċ-ċellula skwamuża fil-ġilda.

Tumuri malinni oħra

Ibbażat fuq il-mekkanizmu ta' azzjoni, vemurafenib jista' jikkawża progressjoni ta' kanċers assoċjati ma' mutazzjonijiet RAS (ara sezzjoni 4.8). Ikkunsidra l-benefiċċji u r-riskji b'attenzjoni qabel l-għoti ta' vemurafenib lill-pazjenti b' kanċer preċedenti jew attwali assoċjat ma' mutazzjoni RAS.

Pankreatite

Pankreatite kienet irrappurtata f' individwi kkurati b' vemurafenib. Ugħigh addominali inspjegabbli għandu jiġi investigat minnufih (inkluż kejl ta' amylase u lipase fis-serum). Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib meta jerġgħu jibdew jieħdu vemurafenib wara episodju ta' pankreatite.

Ħsara fil-fwied

B' vemurafenib kienet irrappurtata ħsara fil-fwied, inkluż każijiet ta' ħsara severa fil-fwied (ara sezzjoni 4.8). Enzimi tal-fwied (transaminases u alkaline phosphatase) u bilirubin għandhom jiġu mkejja qabel tinbeda l-kura u mmonitorjati kull xahar waqt il-kura, jew kif indikat klinikament. Anormalitajiet tal-laboratorju għandhom jiġu mmanigġjati permezz ta' tnaqqis fid-doża, interruzzjoni tal-kura jew permezz ta' twaqqif tal-kura (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.8).

Tossiċità renali

Tossiċità renali, li tvarja minn żidiet fil-livell tal-kreatinina fis-serum sa nefrite akuta tal-interstizju u nekrosi akuta tat-tubi ż-żgħar, ġiet irrappurtata b' vemurafenib. Kreatinina fis-serum għandha titkejjel qabel jinbeda t-trattament u għandha tiġi ssorveljata matul it-trattament kif indikat klinikament (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.8).

Indeboliment tal-fwied

Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża tal-bidu għal pazjenti b' indeboliment tal-fwied. Pazjenti b' indeboliment ħafif tal-fwied minhabba metastasi fil-fwied mingħajr iperbilirubinemija jistgħu jiġu ssorveljati skont ir-rakkomandazzjonijiet ġenerali. Hemm biss dejta limitata ħafna disponibbli f' pazjenti b' indeboliment moderat sa sever tal-fwied. Pazjenti b' indeboliment moderat sa sever tal-fwied jista' jkollhom esponiment akbar (ara sezzjoni 5.2). Għalhekk sorveljanza mill-qrib hija ġġustifikata speċjalment wara l-ewwel ftit ġimghat ta' kura peress li jista' jkun hemm akkumulazzjoni fuq perjodu ta' żmien estiż (diversi ġimghat). Barra minn hekk matul l-ewwel tliet xhur hija rakkomandata sorveljanza b' ECG kull xahar.

Indeboliment renali

Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża tal-bidu għal pazjenti b'indeboliment renali hafif jew moderat. Hemm biss dejta limitata disponibbli f'pazjenti b'indeboliment renali sever (ara sezzjoni 5.2). Vemurafenib għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti b'indeboliment renali sever u l-pazjenti għandhom jiġu ssorveljati mill-viċin.

Fotosensittività

Fotosensittività hafifa sa severa kienet irrappurtata f'pazjenti li rċevew vemurafenib fi studji kliniċi (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti kollha għandhom ikunu avżati biex jevitaw esponiment għax-xemx waqt li jkunu qed jieħdu vemurafenib. Waqt li qed jieħdu l-prodott mediċinali, il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex jilbsu lbies protettiv u biex jużaw krema ta' protezzjoni mix-xemx ta' spettru wiesa' ta' Ultravjola A (UVA)/Ultravjola B (UVB) u balzmu tax-xufftejn (Fattur ta' Protezzjoni mix-Xemx ta' ≥ 30) meta jkunu barra biex jgħinu jiproteġu kontra hruq ikkawżat mix-xemx. Għal fotosensittività ta' grad 2 (intollerabbli) jew akbar, huwa rrakkomandat modifikazzjonijiet fid-doża (ara sezzjoni 4.2).

Kontrazzjoni ta' Dupuytren's u fibromatosi tal-faxxa plantari

Kontrazzjoni ta' Dupuytren's u fibromatosi tal-faxxa plantari ġew irrappurtati b'vemurafenib. Il-maġġoranza tal-kazijiet kienu minn ħfief għal moderati, iżda kienu rrappurtati wkoll kazijiet severi, li jikkawżaw inkapaċità ta' kontrazzjoni ta' Dupuytren (ara sezzjoni 4.8).

Avvenimenti għandhom jiġu mmanigġjati bi tnaqqis fid-doża b'interuzzjoni tat-trattament jew twaqqif tat-trattament (ara sezzjoni 4.2).

Effetti ta' vemurafenib fuq prodotti mediċinali oħra

Vemurafenib jista' jzid l-esponiment fil-plażma ta' prodotti mediċinali li fil-biċċa l-kbira huma mmetabolizzati minn CYP1A2 u jnaqqas l-esponiment fil-plażma ta' mediċini li fil-biċċa l-kbira huma mmetabolizzati minn CYP3A4. L-użu fl-istess ħin ta' vemurafenib ma' mediċini metabolizzati minn CYP1A2 u CYP3A4 b'indici terapewtiku dejjaq mhuw iex rakkomandat. Aġġustamenti fid-doża għall-prodotti mediċinali li fil-biċċa l-kbira huma mmetabolizzati permezz ta' CYP1A2 jew CYP3A4 għandu jiġi kkunsidrat ibbażat fuq il-firxa terapewtika tagħhom qabel jingħataw flimkien ma' vemurafenib (ara sezzjonijiet 4.5 u 4.6).

Għandu jkun hemm attenzjoni u għandha tiġi kkunsidrata ż-żjieda ta' monitoraġġ tal-INR (Proporzjon Normalizzat Internazzjonali) meta vemurafenib jintuża flimkien ma' warfarin.

Vemurafenib jista' jzid l-esponiment fil-plażma ta' prodotti mediċinali li huma sottostrati ta' P-gp. Għandu jkun hemm attenzjoni meta tingħata doża ta' vemurafenib fl-istess ħin ma' substrati ta' P-gp. Jistgħu jiġu kkunsidrati tnaqqis fid-doża u/jew monitoraġġ addizzjonali tal-livell tal-medicina għal prodotti mediċinali sottostrati ta' P-gp li għandhom indici terapewtiku dejjaq (NTI - *narrow therapeutic index*) (eż. digoxin, dabigatran etexilate, aliskiren) jekk dawn il-prodotti mediċinali jintużaw flimkien ma' vemurafenib (ara sezzjoni 4.5).

Effett ta' prodotti mediċinali oħra fuq vemurafenib

L-għoti flimkien ta' indutturi qawwija ta' CYP3A4, P-gp u glukuronidazzjoni (eż. rifampicin, rifabutin, carbamazepine, phenytoin jew St John's Wort [hypericin]) jista' jwassal għal tnaqqis fl-esponiment ta' vemurafenib u għandu jiġi evitat meta possibbli (ara sezzjoni 4.5). Għandha tiġi kkunsidrata kura alternattiva b'inqas potenzjal ta' induzzjoni sabiex tinzamm l-effikaċja ta' vemurafenib.

Għoti flimkien ma' ipilimumab

Fi prova ta' Faзи I, židiet mhux sintomatiċi ta' grad 3 fit-transaminases (ALT/AST >5 x ULN) u bilirubin (bilirubin totali >3 x ULN) kienu irrappurtati waqt għoti flimkien ma' ipilimumab (3 mg/kg) u vemurafenib (960 mg BID jew 720 mg BID). Ibbażat fuq din id-dejta preliminari, għoti ta' ipilimumab u vemurafenib fl-istess waqt mhux irrakkomandat.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Effetti ta' vemurafenib fuq Enzimi li Jimmetabolizzaw il-Mediċina

Ir-riżultati minn studju *in vivo* dwar l-interazzjonijiet bejn mediċina u oħra f'pazjenti b'melanoma metastatika wrew li vemurafenib huwa inibitur moderat ta' CYP1A2 u induttur ta' CYP3A4.

L-użu fl-istess hin ta' vemurafenib ma' mediċini metabolizzati minn CYP1A2 b'indici terapewtiku dejjaq (eż. agomelatine, alosetron, duloxetine, melatonin, ramelteon, tacrine, tizanidine, theophylline) mhux rakkomandat. Jekk l-ghoti fl-istess hin ma jkunx jista' jiġi evitat, uża kawtela, għax vemurafenib jista' jżid l-esponiment fil-plażma ta' mediċini substrati ta' CYP1A2. It-tnaqqis fid-doża tal-mediċina substrat ta' CYP1A2 li tinghata fl-istess hin jista' jiġi kkunsidrat, jekk ikun indikat klinikament.

L-ghoti fl-istess hin ta' vemurafenib żied l-esponiment fil-plażma (AUC) tal-kaffeina (substrat ta' CYP1A2) bi 2.6 darbiet. Fi prova klinika oħra, vemurafenib żied is- C_{max} u AUC_{inf} ta' doża waħda ta' 2 mg ta' tizanidine (sottostrat għal CYP1A2) b'madwar 2.2 darbiet u 4.7 darbiet, rispettivament.

L-użu fl-istess hin ta' vemurafenib ma' aġenti metabolizzati b'CYP3A4 b'indici terapewtiku dejjaq mhux rakkomandat. Jekk l-ghoti fl-istess hin ma jistax jiġi evitat, jeħtieġ li jiġi kkunsidrat li vemurafenib jista' jnaqqas il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' substrati ta' CYP3A4 u għallhekk li tista' tonqos l-effikaċja tagħhom. Fuq din il-bażi, l-effikaċja tal-pilloli kontraċettivi metabolizzati minn CYP3A4 użati fl-istess hin ma' vemurafenib tista' tonqos. Jistgħu jiġu kkunsidrati aġġustamenti fid-doża għal substrati ta' CYP3A4 b'indici terapewtiku dejjaq, jekk dan ikun klinikament indikat (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.6).

Fi prova klinika, l-ghoti fl-istess hin ta' vemurafenib naqqas l-AUC ta' midazolam (substrat ta' CYP3A4) b'medja ta' 39% (tnaqqis massimu sa 80%).

Kienet innotata induzzjoni hafifa ta' CYP2B6 ikkawżata minn vemurafenib *in vitro* f'konċentrazzjoni ta' vemurafenib ta' 10 μ M. Bħalissa mhux magħruf jekk vemurafenib f'livell fil-plażma ta' 100 μ M osservat f'pazjenti fi stat fiss (madwar 50 μ g/ml) jistax inaqas l-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' sottostrati ta' CYP2B6 mogħtija fl-istess waqt, bħal bupropion.

L-ghoti fl-istess hin ta' vemurafenib irriżulta f'żieda ta' 18% fl-AUC ta' S-warfarin (substrat ta' CYP2C9). Uża l-kawtela u kkunsidra monitoraġġ addizzjonali ta' INR (international normalized ratio, proporzjon normalizzat internazzjonali) meta vemurafenib jintuża fl-istess hin ma' warfarin (ara sezzjoni 4.4).

Vemurafenib inibixxa b'mod moderat CYP2C8 *in vitro*. Ir-rilevanza *in vivo* ta' din is-sejba mhux magħrufa, iżda riskju ta' effetti klinikament rilevanti fuq sottostrati ta' CYP2C8 mogħtija fl-istess waqt ma jistax jiġi eskluż. L-ghoti fl-istess hin ta' substrati ta' CYP2C8 b'indici terapewtiku dejjaq għandu jsir b'kawtela għax vemurafenib jista' jżid il-konċentrazzjonijiet tagħhom.

Minhabba l-*half-life* twila ta' vemurafenib, l-effett inibitorju shih ta' vemurafenib fuq prodott mediċinali mogħti fl-istess waqt jista' ma jkunx osservat qabel 8 ijiem ta' kura b'vemurafenib. Wara waqfien ta' kura b'vemurafenib, perijodu mingħajr mediċina ta' 8 ijiem jista' jkun neċessarju biex tiġi evitata interazzjoni ma' kura sussegwenti.

Kura ta' radjazzjoni

Taħrix tat-tossicità ta' kura ta' radjazzjoni kien irrappurtat f'pazjenti li kienu qed jirċievu vemurafenib (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8). Fil-maġġoranza tal-kazijiet, il-pazjenti rċevew korsijiet ta' radjoterapija akbar minn jew ugwali għal 2 Gy/jum (korsijiet ipofrazzjonizzati).

Effetti ta' vemurafenib fuq sistemi ta' trasport ta' mediċini

Studji *in vitro* wrew li vemurafenib huwa inibitur tat-trasportaturi tal-effluss, il-glikoproteina P (P-gp - *P-glycoprotein*) u l-proteina ta' rezistenza għall-kanċer tas-sider (BCRP - *breast cancer resistance protein*).

Studju kliniku dwar l-interazzjoni tal-medicina wera li dozi orali multipli ta' vemurafenib (960 mg darbtejn kuljum) ziedu l-esponiment ta' doza orali wahda ta' digoxin li huwa sottostrat ta' P-gp, b' madwar 1.8 u 1.5 darbiet għall- AUC_{last} u C_{max} ta' digoxin, rispettivament.

Għandu jkun hemm kawtela meta vemurafenib jinghata flimkien ma' sottostrati ta' P-gp (eż. aliskiren, ambrisentan, colchicine, dabigatran etexilate, digoxin, everolimus, fexofenadine, lapatinib, maraviroc, nilotinib, posaconazole, ranolazine, sirolimus, sitagliptin, talinolol, topotecan) u jekk indikat klinikament jista' jigi kkunsidrat tnaqqis fid-doza tal-prodott medicinali mogħti fl-istess waqt.

Ikkunsidra monitoraġġ addizzjonali tal-livell tal-medicina għal prodotti medicinali sottostrati ta' P-gp li għandhom indici terapewtiku dejjaq (NTI - *narrow therapeutic index*) (eż. digoxin, dabigatran etexilate, aliskiren) (ara sezzjoni 4.4).

L-effetti ta' vemurafenib fuq prodotti medicinali li huma sottostrati ta' BCRP mhumiex magħrufa. Ma jistax jigi eskluż li vemurafenib jista' jzid l-esponiment għall-medicini trasportati minn BCRP (eż. methotrexate, mitoxantrone, rosuvastatin).

Hafna prodotti medicinali kontra l-kanċer huma substrati ta' BCRP u għalhekk hemm riskju teoretiku ta' interazzjoni ma' vemurafenib.

L-effett possibli ta' vemurafenib fuq trasportaturi oħra bħalissa mhux magħruf.

Effetti ta' medicini mogħtija fl-istess waqt fuq vemurafenib

Studji *In vitro* jindikaw li l-metabolizmu u l-glukuronidazzjoni ta' CYP3A4 huma responsabbli għall-livell baxx ta' metabolizmu ta' vemurafenib. Tneħħija mill-marrara tidher li hija mezz ieħor importanti ta' eliminazzjoni. L-għoti fl-istess hin ta' inibituri jew indutturi qawwija ta' CYP3A4 jew inibituri/indutturi ta' attività ta' proteini ta' trasport jista' jibdel il-konċentrazzjonijiet ta' vemurafenib. M'hemm l-ebda dejta klinika disponibbli li turi l-effett ta' inibituri ta' CYP3A4 u/jew attività ta' proteini ta' trasport fuq l-esponiment għal vemurafenib. Vemurafenib għandu jintuża b'attenzjoni flimkien ma' inibituri qawwija ta' CYP3A4, glukuronidazzjoni u/jew proteini ta' trasport (eż. ritonavir, saquinavir, telithromycin, ketoconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole, nefazodone, atazanavir).

Fi studju kliniku, l-għoti ta' doza wahda ta' 960 mg ta' vemurafenib flimkien ma' rifampicin, naqqas b' mod sinifikanti l-esponiment fil-plażma għal vemurafenib b' madwar 40%.

Għoti fl-istess waqt ta' indutturi qawwija ta' P-gp, glukuronidazzjoni, u/jew CYP3A4 (eż. rifampicin, rifabutin, carbamazepine, phenytoin jew St. John's Wort [*Hypericum perforatum*]) jista' jwassal għal esponiment mhux ottimali għal vemurafenib u għandu jigi evitat.

Studji *in vitro* wrew li vemurafenib huwa substrat tat-trasportaturi tal-effluss P-gp u BCRP. L-effetti ta' indutturi u inibituri ta' P-gp u ta' BCRP fuq l-esponiment ta' vemurafenib mhumiex magħrufa. Ma jistax jigi eskluż li l-farmakokinetika ta' vemurafenib tista' tigi affettwata minn medicini li jinfluwenzaw P-gp (eż. verapamil, cyclosporine, ritonavir, quinidine, itraconazole) jew BCRP (eż. cyclosporine, gefitinib).

Bħalissa mhux magħruf jekk vemurafenib huwiex ukoll substrat għal proteini ta' trasport oħra.

4.6 Fertilità, tqala u tredidgh

Nisa li jistgħu joħorġu tqal / Kontraċezzjoni fin-nisa

Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw kontraċettivi effettivi waqt it-trattament u għal mill-inqas 6 xhur wara t-trattament.

Vemurafenib jista' jnaqqas l-effikaċja ta' kontraċettivi ormonali (ara sezzjoni 4.5).

Tqala

M'hemmx dejta dwar l-użu ta' vemurafenib f' nisa tqal.

Vemurafenib ma wera l-ebda evidenza ta' teratoġenicità fuq l-embriju/feti tal-far jew tal-fenek (ara sezzjoni 5.3). Fi studji fuq l-annimali, vemurafenib instab li jgħaddi mill-plaċenta. Ibbażat fuq il-mekkanizmu ta' azzjoni tiegħu, vemurafenib jista' jikkawża ħsara lill-fetu meta jinghata lil mara tqala. Vemurafenib m'għandux jinghata lil nisa tqal sakemm il-benefiċċju possibli għall-omm ma jkunx akbar mir-riskju possibli għall-fetu.

Treddigh

Mhux maghruf jekk vemurafenib jiġix eliminat fil-halib tas-sider tal-bniedem. Riskju għat-trabi tat-twelid/trabi ma jistax jiġi eskluż. Għandha tittieded deċiżjoni jekk jitwaqqafx it-treddigh jew jekk titwaqqafx it-terapija b' vemurafenib, wara li jiġi kkunsidrat il-benefiċċju tat-treddigh għat-tarbija u l-benefiċċju tat-terapija għall-mara.

Fertilità

Ma sarux studji speċifiċi b' vemurafenib fuq l-animali biex jiġi evalwat l-effett fuq il-fertilità. Madankollu, fi studji dwar l-effett tossiku minn dozi ripetuti fil-firien u l-klieb, ma kinux osservati sejbiet istopatoloġiċi fuq l-organi riproduttivi f' nisa u rġiel (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Vemurafenib għandu effett minuri fuq il-hila biex issuq u tuza magni. Il-pazjenti għandhom jiġu mgħarrfa dwar il-potenzjal ta' gheja jew problemi fl-għajnejn li jistgħu jkunu raġuni biex ma ssuqx.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

L-aktar reazzjonijiet avversi tal-medicina (ADR) komuni ta' kwalunkwe grad (> 30%) irrappurtati b' vemurafenib jinkludu artralġja, gheja, raxx, reazzjoni ta' fotosensittività, alopeċja, dardir, dijarea, uġiġh ta' ras, ħakk, rimettar, papilloma tal-ġilda u iperkeratozi. L-ADRs ta' Grad 3 l-aktar komuni ($\geq 5\%$) kienu cuSCC, keratoakantoma, raxx, artralġja u zieda f' gamma-glutamyltransferase (GGT). CuSCC kien il-biċċa l-kbira ikkurat permezz ta' tneħħija lokali.

Sommarju f' tabella ta' reazzjonijiet avversi

ADRs li kienu rrappurtati f' pazjenti b' melanoma huma elenkati taħt skont il-klassifika tas-sistemi u tal-organi tal-ġisem MedDRA, il-frekwenza u l-grad ta' severità. Il-konvenzjoni li ġeja intużat għall-klassifikazzjoni tal-frekwenza:

Komuni hafna $\geq 1/10$

Komuni $\geq 1/100$ sa $< 1/10$

Mhux komuni $\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$

Rari $\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$

Rari hafna $< 1/10,000$

F' din it-taqsim, l-ADRs huma bbażati fuq riżultati minn 468 pazjent minn studju ta' fażi III randomised u open-label f' pazjenti adulti b' melanoma li ma tistax titneħħa jew ta' stadju IV pożittiva għall-mutazzjoni BRAF V600, kif ukoll minn studju ta' fażi II bi grupp wiehed f' pazjenti b' melanoma ta' stadju IV pożittiva għall-mutazzjoni BRAF V600 li ma hadmitx fuqhom mill-inqas terapija sistemika waħda mogħtija qabel (ara sezzjoni 5.1). Barra dan huma rrappurtati ADRs li originaw minn rapporti dwar is-sigurtà mill-provi kliniċi kollha u minn sorsi ta' wara t-tqegħid fis-suq. It-termini kollha inkluzi huma bbażati fuq l-oghla persentaġġ osservat fost il-provi kliniċi ta' fażi II u fażi III. F' kull grupp ta' frekwenza, l-ADRs huma mnizzla skont is-severità tagħhom, bl-aktar serji jitnizzlu l-ewwel u kienu rrappurtati bl-użu ta' NCI-CTCAE v 4.0 (kriterja ta' tossiċità komuni) għall-valutazzjoni tat-tossiċità.

Tabella 3: ADRs li jsehhu f' pazjenti kkurati b'vemurafenib fl-istudju ta' fazi II jew ta' fazi III u avvenimenti li originaw minn rapporti dwar is-sigurtà mill-provi kliniċi kollha⁽¹⁾ u minn sorsi ta' wara t-tqeghid fis-suq⁽²⁾.

Klassifika tas-sistemi u tal-organi	<i>Komuni hafna</i>	<i>Komuni</i>	<i>Mhux komuni</i>	<i>Rari</i>
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet		Follikulite		
Neoplazmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati (inklużi ċesti u polipi)	SCC tal-ġilda ^(d) , keratoakantoma, seborroeika, keratosi, papilloma fil-ġilda	Karċinoma taċ-cellula bażali, melanoma primarja ġdida ⁽³⁾	SCC mhux fil-ġilda ⁽¹⁾⁽³⁾	Lewkimja mijelomonocitika kronika ⁽²⁾⁽⁴⁾ , adenokarċinoma tal-frixa ⁽⁵⁾
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika		Newtropenija		
Disturbi fis-Sistema Immuni				Sarkojożi ⁽¹⁾⁽²⁾⁽ⁱ⁾
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Tnaqqis fl-aptit			
Disturbi fis-sistema nervuża	Ugħiġ ta' ras, disġewsja, sturdament	Paralizi tas-7 ^o nerv, new tropatija periferali		
Disturbi fl-ġhajnejn		Uveite	Okklużjoni tal-vini tar-retina, iridoċiklite	
Disturbi vaskulari		Vaskulite		
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Sogħla			
Disturbi gastro-intestinali	Dijarea, rimettar, tqalligħ, stitikezza		Pankreatite ⁽²⁾	
Disturbi fil-fwied u fil-marrara			Ħsara fil-fwied ⁽¹⁾⁽²⁾ (g)	
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Reazzjoni ta' fotosensittività, raxx, raxx makulopapulari, hakk, iperkeratosi, eritema, sindrome ta' eritrodisestesija palmari-plantari, alopeċja, ġilda xotta, ħruq ikkawżat mix-xemx	Raxx papulari, pannikulite (inkluż eritema nodosum)	Nekrolisi tossika tal-epidermide ^(e) , Sindrome ta' Stevens-Johnson ^(f)	Reazzjoni għall-medicina b' eosinofilja u sintomi sistemici ⁽¹⁾⁽²⁾
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi	Artralġja, majalġja, ugħiġ fl-estremittajiet, ugħiġ muskolu-skeletrali, ugħiġ fid-dahar	Artrite	Fibromatosi tal-faxxa plantari ⁽¹⁾⁽²⁾ kontrazzjoni ta' Dupuytren ⁽¹⁾⁽²⁾	

Klassifika tas-sistemi u tal-organi	<i>Komuni hafna</i>	<i>Komuni</i>	<i>Mhux komuni</i>	<i>Rari</i>
Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarja				Nefrite akuta tal-interstizju ^{(1)(2)(h)} , nekrosi akuta tat-tubi ż-żgħar ^{(1)(2)(h)}
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Għeja, deni, edima periferali, astenja			
Investigazzjonijiet		Żjieda f' ALT ^(c) , żjieda f' alkaline phosphatase ^(c) , Żjieda f' AST ^(c) , Żjieda fil-bilirubin ^(c) , Żjieda f' GGT ^(c) , tnaqqs fil-piż, titwil fl-elettrokardjogram a ta' QT, zieda tal-kreatinina fid-dem ^{(1)(2)(h)}	Żjieda f' AST ^(c)	
Korriment, Avvelenament u Komplicazzjonijiet ta' xi Proċedura		Taħrix tat-Tossicità tar-radjazzjoni ⁽¹⁾⁽²⁾⁽ⁱ⁾		

⁽¹⁾ Avvenimenti li oriġinaw minn rapporti dwar is-sigurtà mill-provi kliniċi kollha.

⁽²⁾ Avvenimenti li oriġinaw minn sorsi ta' wara t-tqegħid fis-suq.

⁽³⁾ Relazzjoni kawżali bejn il-prodott mediċinali u l-avveniment avvers hija mill-inqas possibbiltà raġonevoli.

⁽⁴⁾ Progressjoni ta' lewkinja mijelomonocitika kronika eżistenti minn qabel b' mutazzjoni NRAS.

⁽⁵⁾ Progressjoni ta' adenokarcinoma tal-frixa eżistenti minn qabel b' mutazzjoni KRAS.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Żjieda fl-enzimi tal-fwied^(c)

Anormalitajiet fl-enzimi tal-fwied irrappurtati fl-studju kliniku ta' fazi III huma elenkati taħt bhala 1-proporzjon ta' pazjenti li kellhom esperjenza ta' bidla mil-linja bażi għal anormalitajiet ta' grad 3 jew 4 fl-enzimi tal-fwied:

- Komuni hafna: GGT
- Komuni: ALT, alkaline phosphatase, bilirubin
- Mhux komuni: AST

Ma kien hemm l-ebda żjieda għal ALT, alkaline phosphatase jew bilirubin ta' Grad 4.

Hsara fil-fwied^(g)

Ibbażat fuq il-kriterji ta' hsara fil-fwied ikkawżata mill-mediċina żviluppata minn grupp ta' tobba u xjentisti esperti b'ħidma internazzjonali, hsara fil-fwied kienet definita bhala kwalunkwe waħda mill-anormalitajiet tal-laboratorju li ġejjin:

- $\geq 5x$ ULN ALT
- $\geq 2x$ ULN ALP (mingħajr kawża oħra għal zieda f' ALP)
- $\geq 3x$ ULN ALT b'zieda fl-istess waqt tal-konċentrazzjoni tal-bilirubina għal $> 2x$ ULN

Karcinoma taċ-ċellula skwamuża fil-ġilda^(d) (cuSCC)

F'pazjenti kkurati b' vemurafenib kienu rrapportati każijiet ta' cuSCC. L-inċidenza ta' cuSCC f'pazjenti kkurati b' vemurafenib fl-istudji kollha kienet ta' madwar 20%. Il-maġġoranza tal-lezjonijiet

li tnehhew evalwati minn laboratorju dermatopatologiku ċentrali indipendenti kienu kklassifikati bhala SCC tas-sottotip keratoakantoma jew b'karatteristiċi mhallta ta' keratoakantoma (52%). Hafna mill-leżjonijiet ikklassifikati bhala "ohrajn" (43%) kienu leżjonijiet benigni fil-ġilda (eż. verruca vulgaris, keratosi aktinika, keratosi beninna, ċesti/ċesti benigni). CuSCC ġeneralment seħhet kmieni fil-kors ta' kura bi żmien medjan għall-ewwel dehra ta' 7 sa 8 ġimgħat. Mill-pazjenti li kellhom esperjenza ta' cuSCC, madwar 33% kellhom > minn okkorrenza waħda bi żmien medjan bejn l-okkorrenzi ta' 6 ġimgħat. Każijiet ta' cuSCC kienu tipikament immanigġjati bi qtugħ sempliċi, u l-pazjenti ġeneralment komplew fuq il-kura mingħajr tibdil fid-doża (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Karċinoma taċ-ċellula skwamuża mhux fil-ġilda (SCC mhux fil-ġilda)

F'pazjenti li kienu qed jirċievu vemurafenib waqt li kienu qed jieħdu sehem fi provi kliniċi kienu rrapportati każijiet ta' SCC mhux fil-ġilda. Għandha ssir sorveljanza għal SCC mhux fil-ġilda kif deskritt f' sezzjoni 4.4.

Melanoma primarja ġdida

Melanoma primarja ġdida kienet irrappurtata fi provi kliniċi. Dawn il-każijiet kienu mmanigġjati bi tneħhija, u l-pazjenti komplew il-kura mingħajr aġġustament fid-doża. Monitoraġġ għal-leżjonijiet fil-ġilda għandu jseħh kif spjegat f' sezzjoni 4.4.

Taħrix tat-tossicità tar-radjazzjoni⁽ⁱ⁾

Każijiet irrappurtati jinkludu fenomenu ta' irtirar, hsara fil-ġilda kkawżata mir-radjazzjoni, pulmonite tar-radjazzjoni, esofaġite tar-radjazzjoni, proktite tar-radjazzjoni, epatite tar-radjazzjoni, ċistite tar-radjazzjoni, u nekrosi tar-radjazzjoni.

Fi prova klinika ta' fażi III (MO25515, N= 3219), kienet irrappurtata incidenza oġhla ta' taħrix tat-tossicità tar-radjazzjoni meta pazjenti fuq vemurafenib irċeew radjazzjoni qabel u waqt terapija b' vemurafenib (9.1%) meta mqabbla ma' dawk il-pazjenti li rċeew radjazzjoni u vemurafenib fl-istess waqt (5.2%) jew ma' dawk li t-trattament bir-radjazzjoni tagħhom kien qabel vemurafenib (1.5%).

Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva^(e)

Reazzjonijiet serji ta' sensitività eċċessiva, inkluż anafilassi kienu rrapportati f' assoċjazzjoni ma' vemurafenib. Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva severi jistgħu jinkludu s-sindrome ta' Stevens-Johnson, raxx ġeneralizzat, eritema jew pressjoni baxxa. Pazjenti li jkollhom reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva severi, il-kura b' vemurafenib għandha titwaqqaf b' mod permanenti (ara sezzjoni 4.4).

Reazzjonijiet dermatologiċi^(f)

Fil-prova klinika piviali, f' pazjenti li kienu qed jirċievu vemurafenib, kienu rrapportati reazzjonijiet dermatologiċi severi inkluż każijiet rari tas-sindrome ta' Stevens-Johnson u nekrolisi tossika tal-epidermide. F' pazjenti li jkollhom reazzjoni dermatologiċa severa, kura b' vemurafenib għandha titwaqqaf b' mod permanenti.

Titwil ta' QT

Analizi ta' dejta ċentralizzata ta' ECG minn sottostudju dwar QT ta' fażi II mhux ikkontrollat u *open-label* fuq 132 pazjent li ngħataw doża ta' 960 mg vemurafenib darbtejn kuljum (NP22657) uriet titwil ta' QTc dipendenti mill-esponiment. L-effett medju fuq QTc baqa' stabbli bejn 12-15 ms wara l-ewwel xahar ta' kura, bl-akbar titwil ta' QTc medju (15.1 ms; l-oġhla 95% CI: 17.7 ms) osservat fl-ewwel 6 xhur (n=90 pazjent). Żewġ pazjenti (1.5%) żviluppaw valuri assoluti ta' QTc li dehru mill-kura ta' > 500 ms (CTC Grad 3), u pazjent wieħed biss (0.8%) kellu bidla f' QTc mil-linja bażi ta' > 60 ms (ara sezzjoni 4.4).

Hsara akuta fil-kliwi^(h)

Kienu rrapportati każijiet ta' tossicità renali b' vemurafenib li jvarjaw minn zidiet fil-livell tal-kreatinina sa nefrite akuta tal-interstizju u nekrosi akuta ta-tubi ż-żgħar, xi wħud osservati fl-ambjent ta' avvenimenti ta' deidratazzjoni. Żidiet fil-livell tal-kreatinina fis-serum fil-biċċa l-kbira kienu ħfief (>1-1.5x ULN) sa moderati (>1.5-3x ULN) u osservati li jkunu ta' natura reversibbli (ara tabella 4).

Tabella 4: Bidliet fil-krejinina mil-linja baži fl-istudju ta' faži III

	Vemurafenib (%)	Dacarbazine (%)
Bidla ta' \geq grad 1 mil-linja baži għal kwalunkwe grad	27.9	6.1
Bidla ta' \geq grad 1 mil-linja baži għal grad 3 jew oghla	1.2	1.1
• Għal grad 3	0.3	0.4
• Għal grad 4	0.9	0.8

Tabella 5: Każijiet ta' hsara akuta fil-kliewi fl-istudju ta' faži III

	Vemurafenib (%)	Dacarbazine (%)
Każijiet ta' hsara akuta fil-kliewi*	10.0	1.4
Każijiet ta' hsara akuta fil-kliewi assoċjati ma' avvenimenti ta' deidratazzjoni	5.5	1.0
Doża modifikata għal hsara akuta fil-kliewi	2.1	0

Il-persentaġġi kollha huma espressi bhala każijiet mill-pazjenti totali esposti għal kull prodott mediċinali.

* Jinkludu hsara akuta fil-kliewi, indeboliment renali, u bidliet tal-laboratorju konsistenti ma' hsara akuta fil-kliewi.

Sarkojdoži ⁽ⁱ⁾

Ġew irrappurtati każijiet ta' sarkojdoži f' pazjenti ttrattati b' vemurafenib, l-aktar dawk li jinvolvu l-gilda, il-pulmun u l-għajnejn. Fil-maġġoranza tal-każijiet, vemurafenib inżamm u l-avveniment ta' sarkojdoži għadda jew ippersista.

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

Fl-istudju ta' faži III, erbgħa u disgħin (28%) minn 336 pazjent b' melanoma li ma setgħetx titneħħa jew metastatika kkurati b' vemurafenib kellhom \geq 65 sena. Pazjenti ta' età akbar (\geq 65 sena) jistgħu jkunu aktar probabbli li jkollhom esperjenza ta' reazzjonijiet avversi, inkluż cuSCC, tnaqqis fl-aptit, u disturbji fil-qalb.

Sess

Waqt provi kliniċi b' vemurafenib, reazzjonijiet avversi ta' grad 3 irrappurtati b' mod aktar frekwenti fin-nisa milli fl-irgħiel kienu, raxx, artralġja u fotosensittività.

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà ta' vemurafenib fit-tfal u fl-adolexxenti ma gietx determinata. Ma kinux osservati sinjali godda dwar is-sigurtà fi studju kliniku b' sitt pazjenti adolexxenti.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali inniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

M'hemm l-ebda antidotu speċifiku għal doża eċċessiva ta' vemurafenib. Pazjenti li jiżviluppaw reazzjonijiet avversi għandhom jingħataw kura sintomatika xierqa. Fi provi kliniċi ma kienu osservati l-ebda każijiet ta' doża eċċessiva b' vemurafenib. F'każ ta' suspett ta' doża eċċessiva, vemurafenib għandu jitwaqqaf u għandha tinbeda kura ta' appoġġ.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Sustanzi antineoplastiċi, inibitur tal-proteina kinase, Kodiċi ATC: L01XE15

Mekkaniżmu ta' azzjoni u effetti farmakodinamiċi

Vemurafenib huwa inibitur ta' BRAF serine-threonine kinase. Mutazzjonijiet fil-gene BRAF iwasslu għal attivazzjoni kostituttiva tal-proteini BRAF, li tista' tikkawża proliferazzjoni taċ-ċelluli mingħajr fatturi tat-tkabbir assoċjati.

Dejta ta' qabel l-użu kliniku ġenerata f' analiżi bijokimiċi wriet li vemurafenib jista' jinibixxi b' mod qawwi lil BRAF kinases b' mutazzjonijiet li jattivaw kodon 600 (tabella 6).

Tabella 6: Attività inibitorja ta' kinase ta' vemurafenib kontra BRAF kinases differenti

Kinase	Frekwenza antiċipata f' melanoma pożittiva għall-mutazzjoni V600 ⁽¹⁾	Konċentrazzjoni Inibitorja 50 (nM)
BRAF ^{V600E}	87.3%	10
BRAF ^{V600K}	7.9%	7
BRAF ^{V600R}	1%	9
BRAF ^{V600D}	<0.2%	7
BRAF ^{V600G}	<0.1%	8
BRAF ^{V600M}	<0.1%	7
BRAF ^{V600A}	<0.1%	14
BRAF ^{WT}	N/A	39

⁽¹⁾ Stmata minn 16403 melanoma bi b' mutazzjonijiet BRAF fil-kodon 600 annotati fid-dejtabazi publika COSMIC, verżjoni 71 (Novembru 2014).

Dan l-effett inibitorju kien ikkonfermat fl-analiżi tal-fosforilazzjoni ta' ERK u anti-proliferazzjoni ċellulari f' razez ta' ċelluli ta' melanoma disponibbli li għandhom BRAF V600-mutant. F' analiżi ta' anti-proliferazzjoni ċellulari l-konċentrazzjoni inibitorja 50 (IC50 - *inhibitory concentration 50*) kontra razez ta' ċelluli V600 mutati (razez ta' ċelluli V600E, V600R, V600D u V600K mutati) varjat minn 0.016 sa 1.131 µM filwaqt li l-IC 50 kontra razez ta' ċelluli bi BRAF tat-tip selvaġġ kienet ta' 12.06 u 14.32 µM, rispettivament.

Determinazzjoni tal-istat ta' mutazzjoni BRAF

Qabel ma jieħdu vemurafenib, il-pazjenti għandu jkollhom l-istat tat-tumur pożittiv għall-mutazzjoni BRAF V600 ikkonfermat permezz ta' test validat. Fi provi kliniċi ta' fażi II u fażi III, pazjenti eligibbli kienu identifikati bl-użu ta' assaġġ ta' reazzjoni tal-katina polymerase fil-hin attwali (Test ta' Mutazzjoni cobas 4800 BRAF V600). Dan l-assaġġ għandu l-Marka CE u jintuża biex jiġi evalwat l-istat ta' mutazzjoni BRAF ta' DNA iżolat minn tessut tat-tumur imqiegħed fil-paraffin u ffissat bil-formalina (FFPE). Kien iddisinjat biex isib l-mutazzjoni BRAF V600E predominanti b' sensitività għolja (sa 5% ta' sekwenza V600E fi sfond ta' sekwenza tat-tip selvaġġ minn DNA derivata minn FFPE). Studji mhux kliniċi u kliniċi b' analiżi ta' sekwenzar retrospettiv wrew li t-test jiskopri wkoll l-mutazzjonijiet inqas komuni BraF V600D u V600K b' sensitività inqas. Mill-kampjuni disponibbli mill-istudji mhux kliniċi u kliniċi (n=920), li kienu pożittivi għall-mutazzjoni b' test cobas u barra dan kienu analizzati permezz ta' sekwenzar, l-ebda kampjun ma kien identifikat bħala tat-tip selvaġġ kemm minn sekwenzar Sanger kif ukoll minn dak 454.

Effikaċja klinika u sigurtà

L-effikaċja ta' vemurafenib kienet evalwata f' 336 pazjent mill-prova klinika ta' fażi III (NO25026) u f' 278 pazjent minn żewġ provi kliniċi ta' fażi II (NP22657 u MO25743). Il-pazjenti kollha kienu meħtieġa li jkollhom melanoma avanzata b' mutazzjonijiet BRAF V600 skont it-Test ta' Mutazzjoni cobas 4800 BRAF V600.

Riżultati mill-istudju ta' Fazi III (NO25026) f'pazjenti li ma kinux ikkurati qabel

Studju ta' fażi III open-label, b'aktar minn ċentru wiehed, internazzjonali, randomised jsostni l-użu ta' vemurafenib f'pazjenti li ma kinux ikkurati qabel b' melanoma pożittiva għall-mutazzjoni BRAF V600E li ma tistax titnexxa jew metastatika. Il-pazjent kienu randomised għall-kura b' vemurafenib (960 mg darbtejn kuljum) jew dacarbazine (1000 mg/m² f'jum 1 kull 3 ġimgħat).

Total ta' 675 pazjent kienu randomised għal vemurafenib (n=337) jew dacarbazine (n=338). Il-biċċa kbira tal-pazjenti kienu rġiel (56%) u Kawkasi (99%), l-età medjana kienet ta' 54 sena (24% kellhom ≥ 65 sena), il-pazjenti kollha kellhom stat ta' prestazzjoni ECOG ta' 0 jew 1, u l-maġġoranza tal-pazjenti kellhom marda ta' stadju M1c (65%). Il-miri tal-effikaċja ko-primarji tal-istudju kienu sopravivenza totali (OS) u sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS).

Fl-analiżi interim speċifikat minn qabel b' waqfien tad-dejta fit-30 ta' Diċembru, 2010, kienu osservati titjib sinifikanti fil-miri ko-primarji ta' OS (p<0.0001) u PFS (p<0.0001) (test log-rank mhux stratifikatt). Fuq ir-rakkomandazzjoni tal-Bord ta' Sorveljanza tad-Dejta dwar is-Sigurtà (DSMB), dawk ir-riżultati kienu rilaxxati f' Jannar 2011 u l-istudju kien modifikat biex iħalli pazjenti fuq dacarbazine jaqilbu biex jirċievu vemurafenib. Analizi ta' sopravivenza post-hoc saret minn dak iż-żmien 'l quddiem kif deskritt f' tabella 7.

Tabella 7: Sopravivenza globali f'pazjenti li ma kinux ikkurati qabel b' melanoma pożittiva għall-mutazzjoni BRAF V600 skont id-dati ta' waqfien tal-istudju (N=338 dacarbazine, N=337 vemurafenib)

Dati ta' waqfien	Kura	Numru ta' mwiet (%)	Proporzjon ta' Periklu (95% CI)	Numru ta' pazjenti li qalbu (%)
30 ta' Diċembru, 2010	dacarbazine	75 (22)	0.37 (0.26, 0.55)	0 (mhux applikabbli)
	vemurafenib	43 (13)		
31 ta' Marzu, 2011	dacarbazine	122 (36)	0.44 (0.33, 0.59) ^(w)	50 (15%)
	vemurafenib	78 (23)		
3 ta' Ottubru, 2011	dacarbazine	175 (52)	0.62 (0.49, 0.77) ^(w)	81 (24%)
	vemurafenib	159 (47)		
1 ta' Frar, 2012	dacarbazine	200 (59)	0.70 (0.57, 0.87) ^(w)	83 (25%)
	vemurafenib	199 (59)		
20 ta' Diċembru, 2012	dacarbazine	236 (70)	0.78 (0.64, 0.94) ^(w)	84 (25%)
	vemurafenib	242 (72)		

^(w) Riżultati ċensurati fil-hin tal-qlib

Riżultati mhux iċensurati fil-hin tal-qlib: 31 ta' Marzu 2011: HR (95% CI) = 0.47 (0.35, 0.62); 3 ta' Ottubru 2011: HR (95% CI) = 0.67 (0.54, 0.84); 1 ta' Frar 2012: HR (95% CI) = 0.76 (0.63, 0.93); 20 ta' Diċembru 2012: HR (95% CI) = 0.79 (0.66, 0.95)

Figura 1 Kurvi Kaplan-Meier tas-sopravivenza globali – pazjenti li ma kinux ikkurati qabel (waqfien 1 ta’ Frar, 2012)

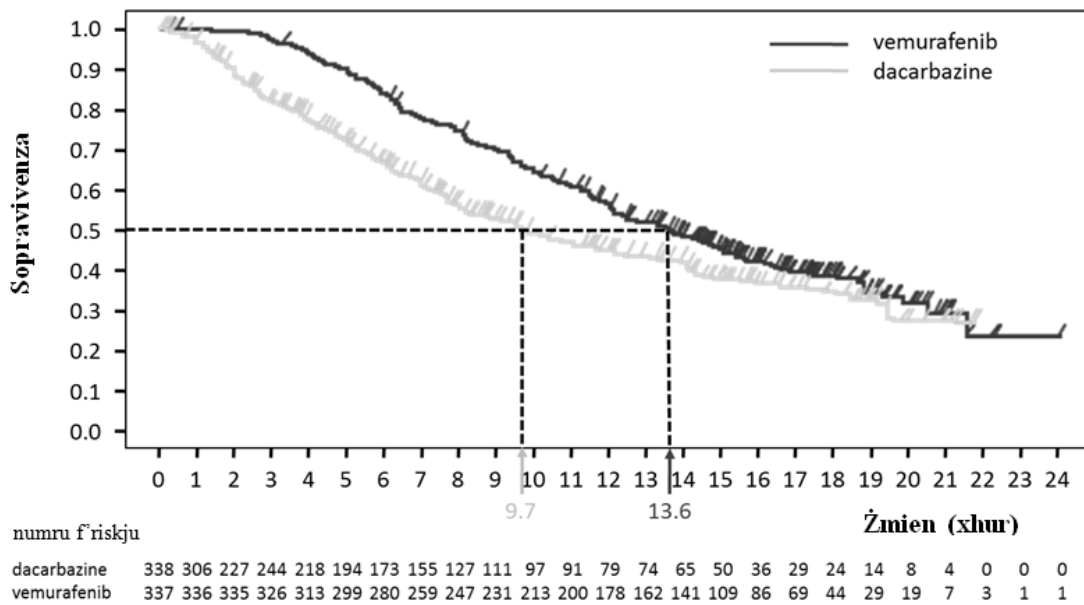


Tabella 8 turi l-effett tal-kura għall-varjabbli ta’ stratifikazzjoni speċifikati minn qabel li huma stabbiliti bħala fatturi pronjostiċi.

Tabella 8: Sopravivenza globali f’ pazjenti b’ melanoma pozzittiva għall-mutazzjoni BRAF V600 skont LDH li ma kinux ikkurati qabel, stadju tat-tumur u stat ECOG (analizi *post hoc*, waqfien 20 ta’ Diċembru, 2012, riżultati ċensurati fil-hin tal-qlib)

Varjabbli ta’ stratifikazzjoni	N	Proporzjon ta’ Periklu	Intervall ta’ Kunfidenza ta’ 95%
LDH normali	391	0.88	0.67; 1.16
LDH >ULN	284	0.57	0.44; 0.76
Stadju IIIc/M1A/M1B	234	1.05	0.73; 1.52
Stadju 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: Lactate Dehydrogenase, ECOG PS: Stat ta’ Prestazzjoni tal-Eastern Cooperative Oncology Group

Tabella 9 turi r-rata ta’ rispons globali u s-sopravivenza mingħajr progressjoni f’ pazjenti b’ melanoma pozzittiva għall-mutazzjoni BRAF V600 li ma kinux ikkurati qabel.

Tabella 9: Rata ta' rispons globali u sopravivenza minghajr progressjoni f'pazjenti b'melanoma pozzittiva għall-mutazzjoni BRAF V600 li ma kinux ikkurati qabel

	vemurafenib	dacarbazine	valur p ^(x)
Data ta' waqfien, 30 ta' Diċembru, 2010 ^(y)			
Rata ta' Rispons Globali (95% CI)	48.4% (41.6%, 55.2%)	5.5% (2.8%, 9.3%)	<0.0001
Proporzjon ta' Periklu tas-Sopravivenza minghajr Progressjoni (95% CI)	0.26 (0.20, 0.33)		<0.0001
Numru ta' avvenimenti (%)	104 (38%)	182 (66%)	
PFS medjana (xhur) (95% CI)	5.32 (4.86, 6.57)	1.61 (1.58, 1.74)	
Data ta' waqfien, 1 ta' Frar, 2012 ^(z)			
Proporzjon ta' Periklu tas-Sopravivenza minghajr Progressjoni (95% CI)	0.38 (0.32, 0.46)		<0.0001
Numru ta' avvenimenti (%)	277 (82%)	273 (81%)	
PFS medjana (xhur) (95% CI)	6.87 (6.14, 6.97)	1.64 (1.58, 2.07)	

^(x) Test log-rank mhux stratifikat ta' PFS u test Chi-squared għar-Rata ta' Rispons Globali.

^(y) Sat-30 ta' Diċembru, 2010, total ta' 549 pazjent setgħu jiġu evalwati għal PFS u 439 pazjent setgħu jiġu evalwati għar-rata ta' rispons globali.

^(z) Sal-1 ta' Frar, 2012, total ta' 675 pazjent setgħu jiġu evalwati għall-aġġornament tal-analizi post-hoc tal-PFS.

Total ta' 57 pazjent minn 673 li kellhom it-tumuri tagħhom analizzati b' mod retrospettiv permezz ta' sekwenzar kienu rrapportati li kellhom melanoma pozzittiva għall-mutazzjoni BRAF V600K f'NO25026. Għalkemm limitat minhabba n-numru baxx ta' pazjenti, analiżi tal-effikaċja fost dawn il-pazjenti b' tumuri pozzittivi għal V600K issuggeriet benefiċċju ta' kura ta' vemurafenib simili f' termini ta' OS, PFS u l-aħjar rispons globali kkonfermat. M'hemm dx dejta disponibbli f' pazjenti b' melanoma li għandha mutazzjonijiet BRAF V600 rari minbarra dawk V600E u V600K.

Riżultati mill-istudju ta' fażi II (NP22657) f'pazjenti li ma hadmitx fuqhom tal-inqas terapija waħda mogħtija qabel

Sar studju ta' fażi II single-arm, b' aktar minn ċentru wiehed, multinazzjonali f' 132 pazjent li kellhom melanoma metastatika pozzittiva għall-mutazzjoni BRAF V600E skont it-Test ta' Mutazzjoni cobas 4800 BRAF V600 u li kienu rċevew mill-anqas terapija waħda qabel. L-età medjana kienet ta' 52 sena b' 19% tal-pazjenti kellhom aktar minn 65 sena. Il-maġġoranza tal-pazjenti kienu rġiel (61%), Kawkasi (99%), u kellhom marda ta' stadju M1c (61%). Disgħa u erbghin fil-mija tal-pazjenti ma hadmox fuqhom ≥ żewġ terapiji mogħtija qabel.

B'tul medjan li fih ġie segwit il-pazjent ta' 12.9 xhur (firxa, 0.6 sa 20.1), il-mira primarja tal-aħjar rata ta' rispons globali ikkonfermata (CR + PR) kif evalwata minn kumitat ta' analiżi indipendenti (IRC) kienet ta' 53% (95% CI: 44%, 62%). Is-sopravivenza globali medjana kienet ta' 15.9 xhur (95% CI: 11.6, 18.3). Ir-rata ta' sopravivenza globali wara 6 xhur kienet ta' 77% (95% CI: 70%, 85%) u wara 12-il xhur kienet ta' 58% (95% CI: 49%, 67%).

Disa' minn 132 pazjent irreġistrati f'NP22657 kellhom tumuri pozzittivi għall-mutazzjoni V600K skont is-sekwenzar retrospettiv Sanger. Fost dawn il-pazjenti, 3 kellhom PR, 3 kellhom SD, 2 kellhom PD u wiehed ma setgħax jiġi evalwat.

Riżultati mill-istudju ta' fażi II (MO25743) f'pazjenti b' metastasi fil-moħħ

Twettaq studju bi grupp wiehed u b' aktar minn ċentru wiehed (N = 146) ta' vemurafenib f' pazjenti adulti b' melanoma metastatika kkonfermata istoloġikament li għandha l-mutazzjoni BRAF V600 (skont it-Test ta' Mutazzjoni cobas 4800 BRAF V600) u b' metastasi fil-moħħ. L-istudju kien jinkludi żewġ ko-orti jirreġistraw fl-istess ħin:

- Ko-ort 1 b' pazjenti li ma kinux ittrattati qabel (N = 90): Pazjenti li ma kinux irċevew trattament qabel għal metastasi fil-moħħ; kienet permessa terapija sistemika minn qabel għall-melanoma metastatika, minbarra inibituri ta' BRAF u inibituri ta' MEK.
- Ko-ort 2 b' pazjenti li kienu ittrattati qabel (N = 56): Pazjenti li kienu ittrattati qabel għall-metastasi fil-moħħ tagħhom u li kellhom progressjoni wara dan it-trattament. Għall-pazjenti ttrattati b' radjoterapija stereotattika (SRT - *stereotactic radiotherapy*) jew kirurġija, trid tkun żviluppata leżjoni ġdida fil-moħħ li tista' tiġi evalwata permezz ta' RECIST wara din it-terapija preċedenti.

Kienu rreġistrati total ta' 146 pazjent. Il-maġġoranza tal-pazjenti kienu rġiel (61.6%), u Kawkasi (92.5%), u l-età medjana kienet ta' 54 sena (firxa 26 sa 83 sena), imqassma b' mod simili bejn iż-żewġ ko-orti. In-numru medjan ta' leżjonijiet immirati fil-moħħ fil-linja bażi kien 2 (firxa 1 sa 5), fiż-żewġ ko-orti.

L-oġġettiv primarju tal-effikaċja tal-istudju kien l-aħjar rata ta' rispons globali (BORR - *best overall response rate*) fil-moħħ ta' pazjenti b' melanoma metastatika b' metastasi fil-moħħ li ma kienx ittrattat qabel, kif evalwat minn kumitat ta' analiżi indipendenti (IRC- *independent review committee*). Oġġettivi sekondarji kienu jinkludu evalwazzjoni tal-effikaċja ta' vemurafenib bl-użu ta' BORR fil-moħħ ta' pazjenti ttrattati qabel, kemm dam ir-rispons (DOR - *duration of response*), sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS - *progression-free survival*) u sopravivenza globali (OS - *overall survival*) f' pazjenti b' melanoma b' metastasi fil-moħħ (ara tabella 10).

Tabella 10: L-effikaċja ta' vemurafenib f'pazjenti b'metastasi fil-moħħ

	Ko-orti 1 L-ebda trattament qabel n = 90	Ko-orti 2 Ittrattati qabel n = 56	Total n = 146
BORR ^a fil-moħħ Persuni li rrispondev n (%) (CI ta' 95%) ^b	16 (17.8%) (10.5, 27.3)	10 (17.9%) (8.9, 30.4)	26 (17.8%) (12.0, 25.0)
DOR ^c fil-moħħ (n) Medjan (xhur) (CI ta' 95%) ^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 barra mill- kranju n (%) ^a	26 (32.9%)	9 (22.5%)	35 (29.4%)
PFS - globali Medjan (xhur) ^e (CI ta' 95%) ^d	3.7 (3.6, 3.7)	3.7 (3.6, 5.5)	3.7 (3.6, 3.7)
PFS – moħħ biss Medjan (xhur) ^e (CI ta' 95%) ^d	3.7 (3.6, 4.0)	4.0 (3.6, 5.5)	3.7 (3.6, 4.2)
OS Medjan (xhur) (CI ta' 95%) ^d	8.9 (6.1, 11.5)	9.6 (6.4, 13.9)	9.6 (6.9, 11.5)

^a L-aħjar rata ta' rispons globali kkonfermat kif evalwat minn kumitat ta' analiżi indipendenti, numru ta' persuni li rrispondev n (%)

^b Intervall ta' Kunfidenza (CI - *Confidence Interval*) Clopper-Pearson ta' 95% fuq żewġ naħat

^c Dewmien tar-rispons kif evalwat minn Kumitat ta' Analizi Indipendenti

^d Stima Kaplan-Meier

^e Evalwat mill-investigatur

Popolazzjoni pedjatrika

Riżultati minn studju ta' fażi I (NO25390) f'pazjenti pedjatriki

Twettag studju ta' fażi I dwar zieda fid-doża li evalwa l-użu ta' vemurafenib f'sitt pazjenti adolexxenti b'melanoma ta' stadju IIIC jew IV pożittiva għall-mutazzjoni BRAF V600. Il-pazjenti kollha ttrattati kellihom tal-inqas 15-il sena u kienu jiżnu tal-inqas 45 kg. Tliet pazjenti kienu ttrattati b' vemurafenib 720 mg darbtejn kuljum, u tliet pazjenti kienu ttrattati b' vemurafenib 960 mg darbtejn kuljum. Id-doża massima ttollerata ma setgħetx tiġi determinata. Għalkemm kienu osservati rigressjonijiet temporanji tat-tumur, abbażi ta' risponsi kkonfermati l-aħjar rata ta' rispons globali (BORR - *best overall response rate*) kienet ta' 0% (CI ta' 95%: 0%, 46%). L-istudju kien mitmum minhabba reġistrazzjoni baxxa. Ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku.

5.2 Taghrif farmakokinetiku

Skont il-kriterji deskritti fis-Sistema ta' Klassifikazzjoni ta' Bijofarmaċewtiċi Vemurafenib huwa sustanza ta' Klassi IV (solubilità u permeabilità baxxa). Il-parametri farmakokinetiċi għal vemurafenib kienu determinati permezz tal-użu ta' analiżi mhux kumpartimentali fi studji ta' fażi I u ta' fażi III (20 pazjenti wara 15-il ġurnata ta' dożagġ b'960 mg darbtejn kuljum, u 204 pazjenti fi stat fess f' ġurnata 22) kif ukoll permezz ta' analiżi tal-PK tal-popolazzjoni bl-użu ta' dejta migbura minn 458 pazjent. Fost dawn il-pazjenti, 457 kienu Kawkasi.

Assorbiment

Il-bijodisponibilità fi stat fess varjat bejn 32 u 115% (medja ta' 64%) meta mqabbla ma' mikrodoża fil-vini, fi studju ta' fażi I b'kundizzjonijiet ta' ikel mhux ikkontrollati f'4 pazjenti b'tumuri malinni pożittivi għal BRAF V600.

Wara doża waħda ta' 960 mg (erba' pilloli ta' 240 mg) vemurafenib huwa assorbit b' T_{max} medjan ta' madwar 4 sigħat. Vemurafenib juri varjabilità għolja bejn il-pazjenti. Fl-istudju ta' fażi II, AUC_{0-8h} u C_{max} f' ġunata 1 kienu ta' $22.1 \pm 12.7 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ u $4.1 \pm 2.3 \mu\text{g}/\text{mL}$. Akkumulazzjoni ssehh b' dożaġġ multiplu ta' darbtejn kuljum ta' vemurafenib. F' analiżi mhux kumpartimentali, wara dożaġġ b' 960 mg vemurafenib darbtejn kuljum il-proporzjon ta' Ġurnata 15 / Ġurnata 1 varja minn 15- sa 17-il darba għal AUC, u minn 13- sa 14-il darba għal C_{max} , li jirrizulta f' AUC_{0-8h} u C_{max} ta' $380.2 \pm 143.6 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ u $56.7 \pm 21.8 \mu\text{g}/\text{mL}$, rispettivament, taħt kundizzjonijiet ta' stat fiss.

L-ikel (ikla b' hafna xaham) iżid il-bijodisponibilità relattiva ta' doża waħda ta' 960 mg ta' vemurafenib. Il-proporzjonijiet ġeometriċi medji bejn stat wara l-ikel u dak sajjem għal C_{max} u l-AUC kienu 2.5 u 4.6 sa 5.1 darbiet, rispettivament. T_{max} medjan żdied minn 4 sigħat għal 7.5 sigħat meta doża waħda ta' vemurafenib ittiedet mal-ikel.

L-effett tal-ikel fuq l-esponiment għal vemurafenib fi stat fiss bħalissa mhux magħruf. Tehid konsistenti ta' vemurafenib fuq stonku vojta jista' jwassal għal esponiment fi stat fiss sinifikatament aktar baxx minn tehid konsistenti ta' vemurafenib mal-ikel jew ftit wara ikla. Konsum okkażjonali ta' vemurafenib fuq stonku vojta huwa mistenni li jkollu influwenza limitata fuq l-esponiment fi stat fiss minhabba l-akkumulazzjoni għolja ta' vemurafenib fi stat fiss. Dejta dwar is-sigurtà u effikaċja minn studji piviali ngabret minn pazjenti li kienu qed jieħdu vemurafenib mal-ikel jew mingħajr ikel. Varjabilità fl-esponiment tista' ssehh ukoll minhabba differenzi fil-kontenut tal-fluwidu gastro-intestinali, il-volumi, il-pH, il-motilità u l-hin ta' transizzjoni u l-kompożizzjoni tal-bili.

Fi stat fiss, l-esponiment medju għal vemurafenib fil-plażma huwa stabbli matul l-intervall ta' 24 siegħa kif indikat mill-proporzjon medju ta' 1.13 bejn il-koncentrazzjonijiet fil-plażma qabel u 2-4 sigħat wara d-doża ta' filgħodu.

Wara dożaġġ orali, il-kostanti tar-rata ta' assorbiment għall-popolazzjoni ta' pazjenti b' melanoma metastatika huwa stmat bħala 0.19 hr^{-1} (b' 101% varjabilità bejn il-pazjenti).

Distribuzzjoni

Il-volum ta' distribuzzjoni evidenti tal-popolazzjoni għal vemurafenib f' pazjenti b' melanoma metastatika huwa stmat bħala 91 L (b' 64.8% varjabilità bejn il-pazjenti). Proporzjon għoli huwa mwahhal mal-proteini fil-plażma tal-bniedem *in vitro* (>99%).

Bijotrasformazzjoni

Il-proporzjonijiet relattivi ta' vemurafenib u l-metaboliti tiegħu kienu kkaratterizzati fi studju ta' bilanċ tal-massa tal-bniedem b' doża waħda ta' vemurafenib ttikkettjat b' ^{14}C mogħti b' mod orali. CYP3A4 hija l-enzima primarja responsabbli għall-metabolizmu ta' vemurafenib *in vitro*. Fil-bnedmin kienu identifikati ukoll metaboliti ta' konjugazzjoni (glukuronidazzjoni u glikosilazzjoni). Madankollu, is-sustanza oriġinali kienet il-komponent predominanti (95%) fil-plażma. Għalkemm il-metabolizmu ma jidherx li jirrizulta f' ammont rilevanti ta' metaboliti fil-plażma, l-importanza tal-metabolizmu għat-tnehhija ma tistax tiġi eskluża.

Eliminazzjoni

It-tnehhija evidenti tal-popolazzjoni għal vemurafenib f' pazjenti b' melanoma metastatika hija stmata bħala 29.3 L/kuljum (b' varjabilità ta' 31.9% bejn il-pazjenti). Il-*half-life* tal-eliminazzjoni tal-popolazzjoni stmata mill-analiżi tal-PK tal-popolazzjoni għal vemurafenib hija ta' 51.6 sigħat (firxa tal-5° u 95° percentili tal-istimi tal-*half-life* individwali hija ta' 29.8 - 119.5 sigħat).

Fl-istudju tal-bilanċ tal-massa tal-bniedem b' vemurafenib mogħti b' mod orali, bħala medja 95% tad-doża kienet irkuprata fi żmien 18-il jum. Il-maġġoranza ta' materjal relatat ma' vemurafenib (94%) kienet irkuprata fl-ippurġar, u <1% fl-awrina. L-eliminazzjoni mill-kliewi ma tidherx li hija ta' importanza għall-eliminazzjoni ta' vemurafenib, filwaqt li t-tnehhija mill-marrara tas-sustanza mhux mibdula tista' tkun rotta importanti ta' eliminazzjoni. Vemurafenib huwa substrat u inibitur ta' P-gp *in vitro*.

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

Ibbażat fuq analiżi tal-PK tal-popolazzjoni, l-età m'għandha l-ebda effett statistikament sinifikanti fuq il-farmakokinetika ta' vemurafenib.

Sess

L-analiżi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni indikat tneħħija evidenti (CL/F) ta' 17% akbar u volum ta' distribuzzjoni evidenti (V/F) ta' 48% akbar fl-irġiel milli fin-nisa. Mhux ċar jekk dan hux ikkawżat mis-sess jew mid-daqs tal-ġisem. Madankollu, id-differenzi fl-esponiment mhux kbar biżżejjed biex jiġġustifikaw aġġustament fid-doża bbażat fuq id-daqs tal-ġisem jew is-sess.

Indeboliment renali

Fl-analiżi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni bl-użu ta' dejta minn provi kliniċi f'pazjenti b'melanoma metastatika, indeboliment renali hafif u moderat ma influwenzax it-tneħħija evidenti ta' vemurafenib (tneħħija ta' kreatinina >40 ml/min). M'hemmx dejta f'pazjenti b'indeboliment renali sever (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Indeboliment epatiku

Ibbażat fuq dejta qabel l-użu kliniku u fuq l-istudju tal-bilanċ tal-massa tal-bniedem, parti maġġuri ta' vemurafenib huwa eliminat permezz tal-fwied. Fl-analiżi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni bl-użu ta' dejta minn provi kliniċi f'pazjenti b'melanoma metastatika, żjidiel f'AST u ALT sa tliet darbiet il-limitu ta' fuq tan-normal ma influwenzawx il-tneħħija evidenti ta' vemurafenib. Mhux disponibbli dejta adegwata biex jiġi determinat l-effett ta' indeboliment epatiku metaboliku jew ta' tneħħija fuq il-farmakokinetika ta' vemurafenib (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Popolazzjoni pedjatrika

Data farmakokinetika limitata minn sitt pazjenti adolexxenti ta' età bejn 15 u 17-il sena b'melanoma ta' stadju IIC jew IV pożittiva għall-mutazzjoni BRAF V600 tissuggerixxi li l-karatteristiċi farmakokinetiċi ta' vemurafenib fl-adolexxenti ġeneralment huma simili għal dawk fl-adulti. Ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Il-profil ta' sigurtà ta' qabel l-użu kliniku ta' vemurafenib kien evalwat fil-firien, klieb u fniek.

Studji dwar l-effett tossiku minn dozi ripetuti identifikaw il-fwied u l-mudullun bħala l-organi mmirati fil-klieb. Fl-istudju ta' 13-il ġimgħa fuq il-klieb kienu osservati effetti tossiċi reversibbli (nekrosi u deġenerazzjoni epatoċellulari) fil-fwied f'esponimenti taht l-esponiment kliniku antiċipat (ibbażat fuq paraguni tal-AUC). Nekrosi fokali fil-mudullun kienet innutata f'kelb wiehed fi studju ta' 39 ġimgħa b'ghoti BID fuq il-klieb li kien imwaqqaf b'mod prematur b'esponimenti simili għall-esponimenti kliniċi antiċipati (ibbażat fuq paraguni tal-AUC). Fi studju dwar ċitotossicità fil-mudullun tal-ghadam *in vitro*, kienet osservata ċitotossicità hafifa f'xi popolazzjonijiet ta' ċelluli limfo-ematopoetiċi tal-far, tal-kelb u tal-bniedem f'koncentrazzjonijiet klinikament rilevanti.

Fi studju fuq il-firien Vemurafenib intwera li huwa fototossiku *in vitro*, fuq fibroblasti mill-ġrieden ikkultivati wara irradjazzjoni b'UVA, iżda mhux *in vivo* f'dozi sa 450 mg/kg/kuljum (f'esponimenti inqas mill-esponiment kliniku mistenni (ibbażat fuq paragon tal-AUC). Ma sarux studji speċifiċi b'vemurafenib fuq l-annimali biex jiġi evalwat l-effett fuq il-fertilità. Madankollu, fi studji dwar l-effett tossiku minn dozi ripetuti, ma kinux osservati sejbiet istopatoloġiċi fl-organi riproduttivi f'firien u klieb maskili u femminili b'dozi sa 450 mg/kg/kuljum (f'esponimenti inqas mill-esponiment kliniku mistenni ibbażat fuq paragon tal-AUC). Ma kienetx osservata teratoġeniċità fl-istudji dwar l-iżvilupp tal-embriju/fetu fuq il-firien u fniek b'dozi sa 250 mg/kg/kuljum u 450 mg/kg/kuljum rispettivament li wasslu għall-esponimenti inqas mill-esponiment kliniku mistenni (ibbażat fuq paragon tal-AUC). Madankollu, esponimenti fl-istudji dwar l-iżvilupp tal-embriju/fetu kienu taht l-esponiment kliniku ibbażat fuq paragon tal-AUC, għalhekk huwa diffiċli biex jiġi definit għal kemm dawn ir-riżultati

jistgħu jiġu estrapolati għall-bnedmin. Għalhekk effett ta' vemurafenib fuq il-fetu ma jistax jiġi eskluż. Ma sarux studji dwar l-iżvilupp qabel u wara t-twelid.

Ma kinux identifikati sinjali ta' ġenotossicità f' analiżi *in vitro* (mutazzjoni fil-batterja [analizi AMES], aberrazzjoni fil-kromożomi tal-limfoċiti tal-bniedem) u lanqas fit-test tal-mikronukleu tal-mudullun tal-far *in vivo* imwettqa b' vemurafenib.

Ma sarux studji dwar ir-riskju ta' kanċer b' vemurafenib.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-pillola

Croscarmellose sodium
Colloidal anhydrous silica
Magnesium stearate
Hydroxypropylcellulose

Kisja b'rita

Polyvinyl alcohol
Titanium dioxide (E171)
Macrogol 3350
Talc
Iron oxide aħmar (E172)

6.2 Inkompattibiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Folji pperforati b' doża waħda magħmula minn aluminju/aluminju.
Daqs tal-pakkett: 56 x pillola miksija b'rita waħda (7 folji ta' 8 x pillola waħda)

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Il-Ġermanja

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/12/751/001

9 DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 17 ta' Frar 2012

Data tal-ahhar tiġdid: 22 ta' Settembru 2016

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEX II

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD
TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT
MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott

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

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti Perjodiċi Aġġornati dwar is-Sigurtà

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• Pjan tal-Ġestjoni tar-Riskju (RMP)

L-MAH għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlahaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNES III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Zelboraf 240 mg pilloli miksija b'rita
vemurafenib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 240 mg ta' vemurafenib (bħala kopreċipitat ta' vemurafenib u hypromellose acetate succinate).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

56 x pillola miksija b'rita wahda

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu
Użu orali

6. TWISSIJA SPECJALI LI L-PRODOTT MEDICINALI GHANDU JINZAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal

7. TWISSIJA(IET) SPECJALI OHRA, JEKK MEHTIEGA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPECJALI TA' KIF JINHAZEN

Ahżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdità

10. PREKAWZJONIJIET SPECJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDICINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDICINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Il-Ġermanja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/12/751/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

zelboraf

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
FOLJA PPERFORATA B'DOŻA WAHDA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Zelboraf 240 mg Pillola
vemurafenib

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Roche Registration GmbH.

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Zelboraf 240 mg pilloli miksija b'rita vemurafenib

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Zomm dan il-fuljett. Jista' jkollok b'zonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib tiegħek.
- Din il-medicina giet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-hsara, anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhux elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhu Zelboraf u għalxiex jintuza
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Zelboraf
3. Kif għandek tiehu Zelboraf
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħzen Zelboraf
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Zelboraf u għalxiex jintuza

Zelboraf huwa medicina kontra l-kanċer li fih is-sustanza attiva vemurafenib. Dan jintuza biex jikkura pazjenti adulti b'melanoma li tkun infirex għall-partijiet oħra tal-ġisem jew li ma tkunx tista' titneħħa b'kirurgija.

Jista' jintuza biss f'pazjenti li l-kanċer tagħhom ikollu bidla (mutazzjoni) fil-gene "BRAF". Din il-bidla setgħet wasslet għall-iżvilupp ta' melanoma.

Zelboraf jimmira proteini magħmula minn din il-gene immodifikata u jittardja jew iwaqqaf l-iżvilupp tal-kanċer tiegħek.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Zelboraf

Tihux Zelboraf:

- jekk inti **allergiku** għal vemurafenib jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imnizzla fis-sezzjoni 6). Sintomi ta' reazzjonijiet allergiċi jistgħu jinkludu nefha fil-wiċċ, xufftejn jew ilsien, diffikultà biex tiehu n-nifs, raxx, jew sensazzjoni ta' hass hazin.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tiegħek qabel tiehu Zelboraf.

Reazzjonijiet allergiċi

- **Waqf li qed tiehu Zelboraf, jistgħu jsehhu reazzjonijiet allergiċi u dawn jistgħu jkunu severi.** Waqqaf Zelboraf u sejjah għajna medika minnufih jekk ikollok xi sintomi ta' reazzjoni allergika bħal nefha fil-wiċċ, xufftejn jew ilsien, diffikultà biex tiehu n-nifs, raxx, jew sensazzjoni ta' hass hazin

Reazzjonijiet severi tal-ġilda

- **Waqf li qed tiehu Zelboraf, jistgħu jsehhu reazzjonijiet severi tal-ġilda.** Waqqaf Zelboraf u kellem lit-tabib tiegħek minnufih jekk ikollok raxx fil-ġilda flimkien ma xi wiehed mis-sintomi li ġejjin: infafet fil-ġilda tiegħek, infafet jew feriti f'halqek, tqaxxir tal-ġilda, deni, hmura jew nefha fil-wiċċ, idejn, jew il-qiegħ tas-saqajn.

Passat ta' kanċer

- **Ghid lit-tabib tiegħek jekk kellek tip ta' kanċer differenti minn melanoma**, peress li Zelboraf jista' jikkawża progressjoni ta' ċerti tipi ta' kanċer.

Reazzjonijiet għal terapija ta' radjazzjoni

- **Ghid lit-tabib tiegħek jekk irċevejt, jew se tirċievi radjoterapija**, għax Zelboraf jista' jaggrava l-effetti sekondarji ta' trattament ta' radjazzjoni.

Disturb tal-qalb

- **Ghid lit-tabib tiegħek jekk għandek disturb fil-qalb, bħal bidla fl-attività elettrika ta' qalbek li tissejjah "titwil ta' QT"**. It-tabib tiegħek se jagħmel testijiet biex jiċċekkja li qalbek qed taħdem tajjeb qabel u waqt il-kura tiegħek b'Zelboraf. Jekk ikun meħtieġ, it-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jwaqqaf il-kura tiegħek temporanjament jew li jwaqqafha għal kollox.

Problemi fl-għajnejn

- **Għandek tagħmel eżami t'għajnejk għand it-tabib tiegħek waqt li qed tiehu Zelboraf**. Ghid lit-tabib tiegħek minnufih jekk ikollok uġiġh fl-għajnejn, nefha, hmura, vista mċajpra jew tibdil ieħor fil-vista waqt il-kura tiegħek.

Disturb Muskolu-skeletriku/tat-Tessut Konnettiv

- **Ghid lit-tabib tiegħek jekk tosserva xi thaxxin mhux tas-soltu tal-pali ta' jdejk** waqt li s-swaba' jingħafsu 'l ġewwa jew xi thaxxin mhux tas-soltu tal-qieġ ta' saqajk li jista' jikkawża wġiġh.

Iċċekkjar tal-ġilda qabel, matul u wara l-kura

- **Jekk tinnota xi tibdil fil-ġilda tiegħek waqt li qed tiehu din il-medicina, jekk jogħġbok kellem lit-tabib tiegħek malajr kemm jista' jkun.**
- B' mod regolari waqt il-kura tiegħek u sa 6 xhur wara l-kura tiegħek, it-tabib tiegħek jeħtieġ li jiċċekkja il-ġilda tiegħek għal tip ta' kanċer imsejjah "karċinoma taċ-ċellula skwamuza fil-ġilda".
- Normalment, din il-leżjoni tidher f'ġilda bi hsara kkawżata mix-xemx, tibqa lokali u tista' titfejjaq permezz ta' tneħħija kirurgika.
- Jekk it-tabib/a tiegħek isib dan it-tip ta' kanċer tal-ġilda, hu jew hi se jikkurawk jew jibgħatuk għand tabib ieħor għall-kura.
- Barra minn hekk, it-tabib tiegħek jeħtieġ li jispezzjona r-ras, l-għonq, il-halq u l-glandoli limfatiċi tiegħek u inti se tagħmel CT skans regolari. Din hija mizura ta' prekawzjoni f'każ li tiżviluppa leżjoni ta' karċinoma taċ-ċelluli skwamuzi fil-ġisem tiegħek. Eżamijiet ġenitali (għan-nisa) u eżamijiet anali huma rrakkomandati wkoll qabel u fl-aħħar tal-kura tiegħek.
- Waqt li qed tiehu Zelboraf tista' tiżviluppa feriti ta' melanoma godda. Dawn il-leżjonijiet generalment jitneħħew permezz ta' kirurgija u l-pazjenti jkomplu l-kura tagħhom. Monitoraġġ ta' dawn il-leżjonijiet isehh kif deskritt fuq għall-karċinoma taċ-ċelluli skwamuzi tal-ġilda.

Problemi fil-kliewi jew fil-fwied

- **Ghid lit-tabib tiegħek jekk għandek problemi fil-kliewi jew fil-fwied**. Dan jista' jaffettwa l-attività ta' Zelboraf. Qabel ma tibda tiehu Zelboraf u waqt it-trattament it-tabib tiegħek se jagħmel ukoll xi testijiet tad-demem biex jiċċekkja l-funzjoni tal-fwied u tal-kliewi tiegħek.

Protezzjoni mix-xemx

- Jekk qed tiehu Zelboraf, għandu mnejn issir aktar sensitiv/a għad-dawl tax-xemx u jista' jkollok hruq ikkawżat mix-xemx li jista' jkun sever. Waqt il-kura, **evita li tesponi lill-ġilda tiegħek għal xemx diretta**.
- Jekk qed tippjana li tmur fix-xemx:
 - ilbes hwejjeġ li jipproteġi l-ġilda tiegħek, inkluż ir-ras u l-wiċċ, dirgħajn u riglejn tiegħek;
 - uża balzmu għax-xufftejn u krema ta' protezzjoni mix-xemx bi spettru wiesa' (minimu ta' Fattur ta' Protezzjoni mix-Xemx (SPF) ta' 30, li għandhom jiġu applikati mill-ġdid kull saġhtejn sa 3 sigħat).
- Dan se jgħin jipproteġik kontra hruq ikkawżat mix-xemx.

Tfal u adolexxenti

Zelboraf mhux rakkomandat għal tfal u adolexxenti. L-effetti ta' Zelboraf fuq persuni b'età inqas minn 18-il sena mhux magħruf.

Mediċini oħra u Zelboraf

Qabel tibda l-kura, għid lit-tabib tiegħek jekk qed tiehu, hadt dan l-aħhar jew tista' tuża xi mediċini oħra (inkluż dawk li tkun xtrajt għalik minn spiżerija, supermarket jew *health store*). Dan huwa importanti ħafna, peress li l-użu ta' aktar minn mediċina waħda fl-istess waqt jista' jsaħħah jew idgħajjef l-effett tal-mediċini.

B'mod partikolari, għid lit-tabib tiegħek jekk qed tiehu:

- Mediċini li huma magħrufa li jaffettwaw il-mod kif thabbat qalbek:
 - mediċini għal problemi fir-ritmu tal-qalb (eż. quinidine, amiodarone)
 - mediċini għad-depressjoni (eż. amitriptyline, imipramine)
 - mediċini għall-infezzjonijiet ikkawżati minn batterja (eż. azithromycin, clarithromycin)
 - mediċini għal tqalligh u rimettar (eż. ondansetron, domperidone).
- Mediċini li fil-biċċa l-kbira huma eliminati permezz tal-proteini metabolizzanti msejha CYP1A2 (eż. caffeine, olanzapine, theophylline), CYP3A4 (eż. xi kontraċettivi orali) jew imsejha CYP2C8.
- Mediċini li jinfluwenzaw proteina msejha P-gp jew BCRP (eż. verapamil, cyclosporine, ritonavir, quinidine, itraconazole, gefitinib).
- Mediċini li jistgħu jiġu influwenzati minn proteina msejha P-gp (eż. aliskiren, colchicine, digoxin, everolimus, fexofenadine) jew minn proteina msejha BCRP (eż. methotrexate, mitoxantrone, rosuvastatin).
- Mediċini li jstimulaw l-proteini metabolizzanti msejha CYP3A4 jew proċess metabolizzanti msejha glukuronidazzjoni (eż. rifampicin, rifabutin, carbamazepine, phenytoin jew St John's Wort)
- Mediċina imsejha warfarin li tintuża biex tipprevjeni emboli tad-demem.
- Mediċina imsejha ipilimumab, mediċina oħra għall-kura tal-melanoma. Il-kombinazzjoni ta' din il-mediċina ma' Zelboraf mhux irrakkomandata minħabba żieda fit-tossicità għall-fwied.

Jekk qed tiehu xi mediċini minn dawn (jew jekk m'intix ċert), jekk jogħġbok kellem lit-tabib tiegħek qabel tiehu Zelboraf.

Tqala u treddigh

- **Uża metodu xieraq ta' kontraċezzjoni waqt il-kura tiegħek** u għal mill-inqas 6 xhur wara t-tmiem tal-kura tiegħek. Zelboraf jista' jnaqqas l-effikaċja ta' xi kontraċettivi orali. Jekk jogħġbok għid lit-tabib tiegħek jekk qed tiehu kontraċettivi orali.
- Zelboraf mhux irrakkomandat għall-użu waqt it-tqala sakemm it-tabib tiegħek ma jqisx li l-benefiċċju għall-omm huwa akbar mir-riskju għat-tarbija. M'hemm l-ebda informazzjoni dwar is-sigurtà ta' Zelboraf f'nisa tqal. Għid lit-tabib tiegħek jekk inti tqila jew qed tippjana biex toħroġ tqila.
- Mhux magħruf jekk l-ingredjenti fi Zelboraf jgħaddux fil-ħalib tas-sider tal-bniedem. It-treddigh mhux irrakkomandat waqt kura bi Zelboraf.

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tiehu din il-mediċina.

Sewqan u thaddim ta' magni

Mhux magħruf jekk Zelboraf jaffettwax il-hila tiegħek biex issuq jew thaddem magni. Oqgħod attent minn għeja jew problemi fl-għajnejn għax dawn għandhom mnejn ikunu raġuni biex ma ssuqx.

3. Kif għandek tiehu Zelboraf

Dejjem għandek tiehu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Iċċekkja mat-tabib tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Kemm ghandek tiehu pilloli

- Id-doża rakkomandata hija 4 pilloli darbtejn kuljum (total ta' 8 pilloli).
- Hu 4 pilloli filghodu. Imbagħad hu 4 pilloli filghaxija.
- Jekk ikollok effetti sekondarji, it-tabib tiegħek għandu mnejn jiddeċiedi li jkompli l-kura tiegħek iżda jnaqqas id-doża. Dejjem għandek tiehu Zelboraf skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek.
- Fil-każ ta' rimettar, kompli hu Zelboraf bħas-soltu u tiħux doża addizzjonali.

Meta tiehu l-pilloli tiegħek

- Tiħux Zelboraf b'mod regolari fuq stonku vojta.
- Ibla l-pilloli shaħ ma' tazza ilma. Tomghodx u tfarrakx il-pilloli.

Jekk tiehu Zelboraf aktar milli suppost

Jekk tiehu Zelboraf aktar milli suppost, kellem lit-tabib tiegħek immedjatament. Tehid ta' Zelboraf aktar milli suppost jista' jżid il-probabbiltà u s-severità ta' effetti sekondarji. Ma kinux osservati kazijiet ta' doża eċċessiva b'Zelboraf.

Jekk tinsa tiehu Zelboraf

- Jekk tinsa tiehu doża u hemm aktar minn 4 sigħat qabel id-doża li jmiss, hu d-doża hekk kif tiftakar. Hu d-doża li jmiss fil-ħin tas-soltu.
- Jekk ikun hemm anqas minn 4 sigħat qabel id-doża li jmiss, aqbez id-doża li tkun insejt tiehu. Imbagħad hu d-doża li jmiss fil-ħin tas-soltu.
- M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiehu.

Jekk tieqaf tiehu Zelboraf

Huwa importanti li tkompli tiehu Zelboraf għat-tul ta' żmien li t-tabib tiegħek ikun ippreskrivihulek. Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina oħra, Zelboraf jista' jikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Reazzjonijiet allergiċi serji

Jekk ikollok xi wiehed minn dawn:

- Nefha fil-wieċ, xufftejn jew ilsien
- Diffikultà biex tiehu n-nifs
- Raxx
- Sensazzjoni ta' ħass ħazin.

Sejjah tabib immedjatament. Tużax aktar Zelboraf qabel tkellem tabib.

Jista' jseħh aggravar ta' effetti sekondarji tat-trattament tar-radjazzjoni f'pazjenti ttrattati b'radjazzjoni qabel, matul, jew wara trattament b'Zelboraf. Dan jista' jseħh fil-post li kien ittrattat bir-radjazzjoni, bħall-ġilda, l-esofagu, il-bużżieqa tal-awrina, il-fwied, ir-rektum, u l-pulmuni.

Għid lit-tabib tiegħek immedjatament jekk ikollok xi sintomi minn dawn li ġejjin:

- Raxx tal-ġilda, infafet, tqaxxir jew tibdil fil-kulur tal-ġilda
- Qtuġh ta' nifs, li jista' jkun akkumpanjat minn sogħla, deni jew tkexkix ta' bard (pulmonite)
- Diffikultà jew uġiġh meta tibra', uġiġh fis-sider, hruq ta' stonku jew rifluss ta' aċidu (esofaġite).

Jekk jogħġbok kellem lit-tabib tiegħek mill-aktar fis possibbli jekk tinnota xi tibdil fil-ġilda tiegħek.

L-effetti sekondarji huma mnizzla isfel skont il-frekwenza:

Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10):

- Raxx, ħakk, ġilda xotta jew bil-qoxra
- Problemi tal-ġilda inkluż felul
- Tip ta' kanċer tal-ġilda (karċinoma taċ-ċellula skwamuża fil-ġilda)
- Sindrome palmari-plantari (i.e. ħmura, tqaxxir tal-ġilda jew infafet fuq l-idejn u s-saqajn)

- Hruq ikkawżat mix-xemx, sensitività akbar għad-dawl tax-xemx
- Nuqqas ta' aptit
- Uġiġh ta' ras
- Bidla fit-togħma
- Dijarea
- Stitikezza
- Thossok ma tiflaħx (tqalligh), rimettar
- Telf ta' xagħar
- Uġiġh fil-ġogi jew muskoli, uġiġh muskolu-skelettrali
- Uġiġh fl-estremitàjiet
- Uġiġh fid-dahar
- Thossok għajjen (għeja)
- Sturdament
- Deni
- Nefha ġeneralment fir-riglejn (edima periferali)
- Sogħla.

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10):

- Tipi ta' kanċers tal-ġilda (karċinoma taċ-ċellula bażali, melanoma primarja ġdida)
- Thaxxin tat-tessuti taħt il-pala tal-id li jista' jikkawża li s-swaba' jingħafsu 'l ġewwa; dan jista' jikkawża inkapaċità jekk ikun sever
- Infjammazzjoni tal-ġhajj (uveite)
- Bell's palsy (forma ta' paralizi fil-wiċċ li ġeneralment tkun riversibbli)
- Sensazzjonijiet ta' tneħħim jew ta' hruq fl-idejn u s-saqajn
- Infjammazzjoni tal-ġogi
- Infjammazzjoni tal-basla tax-xagħar
- Telf ta' piż
- Infjammazzjoni tal-kanali tad-demem
- Problema bin-nervituri li tista' tipproduċi w'għiġh, telf ta' sensazzjoni u/jew dgħufija fil-muskoli (newropatija periferali)
- Bidla fir-riżultati ta' testijiet tal-fwied (żjieda f' ALT, alkaline phosphatase u bilirubin)
- Bidliet fl-attività elettrika tal-qalb (titwil ta' QT)
- Infjammazzjoni tat-tessut tax-xaħam ta' taħt il-ġilda
- Riżultati ta' testijiet tad-demem tal-kliewi mhux normali (żieda fil-kreatinina).
- Bidla fir-riżultati ta' testijiet tal-fwied (żjieda f' GGT)
- Tnaqqis ta' ċelluli bojod tad-demem (newtopenija).

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100):

- Reazzjonijiet allergiċi li jistgħu jinkludu nefha fil-wiċċ u diffikultà biex tiegħu n-nifs
- Imblokk tal-fluss tad-demem għal parti mill-ġhajj (okkluzjoni tal-vina tar-retina)
- Infjammazzjoni tal-frixa
- Bidla fir-riżultati ta' testijiet tal-laboratorju tal-fwied jew ħsara fil-fwied, inkluża ħsara severa tal-fwied fejn il-fwied ikollu ħsara sal-punt li ma jkunx kapaċi jwettaq il-funzjoni tiegħu b' mod sħiħ
- Tip ta' kanċer (karċinoma taċ-ċellula skwamuża mhux fil-ġilda)
- Thaxxin tat-tessuti profondi taħt il-pala tas-sieq li jista' jikkawża inkapaċità jekk ikun sever

Rari (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 1,000):

- Progressjoni ta' tip ta' kanċers b' mutazzjonijiet RAS eżistenti minn qabel (Lewkimja Mijelomonocitika Kronika, Adenokarċinoma tal-frixa)
- Tip ta' reazzjoni severa tal-ġilda kkaratterizzata minn raxx flimkien ma' deni u infjammazzjoni ta' organi interni bħall-fwied u l-kliewi.
- Mard infjammatorju li fil-biċċa l-kbira jaffettwa l-ġilda, il-pulmun u l-ġhajnejn (sarkojdozi)•
Tipi ta' ħsara fil-kliewi kkaratterizzata minn infjammazzjoni (nefrite akuta tal-interstizju) jew ħsara fit-tubi ż-żgħar tal-kliewi (nekrosi akuta tat-tubi ż-żgħar).

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effetti sekondarju, kellem lit-tabib tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhux ien elenkat f' dan il-foljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mnizzla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Zelboraf

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax Zelboraf wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u l-folja wara JIS/EXP. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Aħzen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdità.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadexx tuża. Dawn il-mizuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Zelboraf

- Is-sustanza attiva hi vemurafenib. Kull pillola miksija b'rita fiha 240 milligramma (mg) ta' vemurafenib (bħala kopreċipitat ta' vemurafenib u hypromellose acetate succinate).
- Is-sustanzi l-oħra huma:
 - Qalba tal-pillola: colloidal anhydrous silica, croscarmellose sodium, hydroxypropyl cellulose u magnesium stearate
 - Kisja b'rita: iron oxide ahmar, macrogol 3350, polyvinyl alcohol, talc u titanium dioxide.

Kif jidher Zelboraf u l-kontenut tal-pakkett

Zelboraf 240 mg pilloli miksija b'rita huma ta' lewn abjad fir-roża għal abjad fl-orangjo. Huma ovali b'“VEM” imnaqqax fuq naħa waħda.

Huma disponibbli f'folji perforati b'doża waħda magħmula minn aluminju f'pakketti ta' 56 x pillola waħda.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Il-Ġermanja

Il-Manifattur

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

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

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

Ísland

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

Italia

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

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

United Kingdom

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f’<{XX/SSSS}>

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini <http://www.ema.europa.eu>.