

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Zelboraf 240 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje 240 mg vemurafenibu (vo forme precipitátu vemurafenibu a acetátu sukcinátu hypromelózy).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

Ružovkasto biele až oranžovo biele, oválne, dvojito vypuklé, filmom obalené tablety s rozmerom približne 19 mm, s vyrytým „VEM“ na jednej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Vemurafenib je indikovaný ako monoterapia na liečbu dospelých pacientov s neresekovateľným alebo metastatickým melanómom s pozitívitou mutácie BRAF V600 (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba vemurafenibom sa má začať pod dohľadom kvalifikovaného lekára so skúsenosťami s používaním onkologických liekov.

Pred užívaním vemurafenibu sa musí u pacientov validovaným testom potvrdiť prítomnosť mutácie BRAF V600 v nádore (pozri časti 4.4 a 5.1).

Dávkovanie

Odporúčaná dávka vemurafenibu je 960 mg (4 tablety po 240 mg) dvakrát denne (čo zodpovedá celkovej dennej dávke 1 920 mg). Vemurafenib sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla, ale neustále užívanie obidvoch dávok na prázdny žalúdok sa neodporúča (pozri časť 5.2).

Trvanie liečby

Liečba vemurafenibom má pokračovať až do progresie ochorenia alebo do rozvoja neakceptovateľnej toxicity (pozri tabuľky 1a a 2 nižšie).

Vynechané dávky

Ak sa vynechá dávka, môže sa podať do 4 hodín pred ďalšou dávkou, aby sa zachovalo dávkovanie dvakrát denne. Obe dávky sa nemajú podávať v rovnaký čas.

Vracanie

V prípade vracania po podaní vemurafenibu nemá pacient užiť ďalšiu dávku lieku, ale liečba má pokračovať ako zvyčajne.

Úpravy dávkovania

Manažment nežiaducich liekových reakcií alebo predĺženia QTc môže vyžadovať zníženie dávky, dočasné prerušenie a/alebo ukončenie liečby (pozri tabuľky 1 a 2). Úpravy dávkovania, ktorých dôsledkom je dávka nižšia ako 480 mg dvakrát denne, sa neodporúčajú.

Ak sa u pacienta vyvinie spinocelulárny karcinóm kože (Cutaneous Squamous Cell Carcinoma - cuSCC), odporúča sa pokračovať v liečbe bez úpravy dávky vemurafenibu (pozri časti 4.4 a 4.8).

Tabuľka 1: Prehľad úpravy dávky na základe stupňa akejkoľvek nežiaducej udalosti (AE)

Stupeň (CTC-AE) ^(a)	Odporúčaná úprava dávky
1. stupeň alebo 2. stupeň (tolerovateľný)	Udržiavať dávku vemurafenibu 960 mg dvakrát denne.
2. stupeň (netolerovateľný) alebo 3. stupeň	
1. výskyt akejkoľvek nežiaducej udalosti 2. alebo 3. stupňa	Prerušiť liečbu až do 0 – 1. stupňa. Pokračovať v dávkovaní 720 mg dvakrát denne (alebo 480 mg dvakrát denne, ak sa už dávka znížila).
2. výskyt akejkoľvek nežiaducej udalosti 2. alebo 3. stupňa alebo pretrvávanie po prerušení liečby	Prerušiť liečbu až do 0 – 1. stupňa. Pokračovať v dávkovaní 480 mg dvakrát denne (alebo trvalo vysadiť, ak už bola dávka znížená na 480 mg dvakrát denne).
3. výskyt akejkoľvek nežiaducej udalosti 2. alebo 3. stupňa alebo pretrvávanie po druhom znížení dávky	Trvalo ukončiť liečbu.
4. stupeň	
1. výskyt akejkoľvek nežiaducej udalosti 4. stupňa	Trvalo ukončiť alebo prerušiť liečbu vemurafenibom až do 0 – 1. stupňa. Pokračovať v dávkovaní 480 mg dvakrát denne (alebo trvalo vysadiť, ak už bola dávka znížená na 480 mg dvakrát denne).
2. výskyt akejkoľvek nežiaducej udalosti 4. stupňa alebo pretrvávanie akejkoľvek nežiaducej udalosti 4. stupňa po prvom znížení dávky	Trvalo ukončiť liečbu.

^(a) Intenzita klinických nežiaducich udalostí odstupňovaná podľa verzie v4.0 Všeobecnej terminológie kritérií pre nežiaduce udalosti (Common Terminology Criteria for Adverse Events - CTC-AE).

Predĺženie QT závislé od expozície bolo pozorované v nekontrolovanej otvorenej štúdií fázy II u predtým liečených pacientov s metastatickým melanómom. Manažment predĺženého QTc môže vyžadovať špecifické sledovacie opatrenia (pozri časť 4.4).

Tabuľka 2: Schéma úpravy dávky na základe predĺženia QT intervalu

Hodnota QTc	Odporúčaná úprava dávky
QTc > 500 ms na začiatku	Liečba sa neodporúča.
Zvýšenie QTc spĺňa obe hodnoty > 500 ms a > 60 ms v porovnaní s hodnotami pred liečbou	Natrvalo vysadiť.
1. výskyt QTc > 500 ms počas liečby a zmena z hodnoty pred liečbou zostáva < 60 ms	Dočasne prerušiť liečbu až do zníženia QTc pod 500 ms. Pozri sledovacie opatrenia v časti 4.4. Znova začnite dávkovanie dávkou 720 mg dvakrát denne (alebo 480 mg dvakrát denne, ak bola už dávka znížená).
2. výskyt QTc > 500 ms počas liečby a zmena z hodnoty pred liečbou zostáva < 60 ms	Dočasne prerušiť liečbu až do zníženia QTc pod 500 ms. Pozri sledovacie opatrenia v časti 4.4. Znova začnite dávkovanie dávkou 480 mg dvakrát denne (alebo natrvalo vysaďte, ak už bola dávka znížená na 480 mg dvakrát denne).
3. výskyt QTc > 500 ms počas liečby a zmena z hodnoty pred liečbou zostáva < 60 ms	Natrvalo vysadiť.

Osobitné skupiny pacientov

Staršie osoby

U pacientov vo veku > 65 rokov nie je potrebná špeciálna úprava dávky.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek sú k dispozícii obmedzené údaje. Riziko zvýšenej expozície u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek nie je možné vylúčiť. Pacienti so závažnou poruchou funkcie obličiek sa majú starostlivo sledovať (pozri časti 4.4 a 5.2).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s poruchou funkcie pečene sú k dispozícii obmedzené údaje. Keďže sa vemurafenib vylučuje pečeňou, pacienti so stredne závažnou až závažnou poruchou funkcie pečene môžu mať zvýšenú expozíciu a majú sa starostlivo sledovať (pozri časti 4.4 a 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť vemurafenibu u detí mladších ako 18 rokov nebola stanovená. V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v častiach 4.8, 5.1 a 5.2, ale neumožňujú uviesť odporúčania na dávkovanie.

Pacienti inej ako bielej rasy

Bezpečnosť a účinnosť vemurafenibu u pacientov inej ako bielej rasy neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Vemurafenib je určený na perorálne použitie. Tablety sa majú prehltnúť celé a zapíť vodou. Nemajú sa rozhrýzť ani drviť.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pred užívaním vemurafenibu sa musí u pacientov validovaným testom potvrdiť prítomnosť mutácie BRAF V600 v nádore. Bezpečnosť a účinnosť vemurafenibu u pacientov so zriedkavými nádormi exprimujúcimi BRAF mutácie iné ako V600E a V600K sa presvedčivo nestanovila (pozri časť 5.1). Vemurafenib sa nemá používať u pacientov s malígnym melanómom bez prítomnosti BRAF mutácie (wilde type BRAF).

Hypersenzitívna reakcia

V súvislosti s vemurafenibom sa zaznamenali závažné hypersenzitívne reakcie, vrátane anafylaxie (pozri časti 4.3 a 4.8). Závažné hypersenzitívne reakcie môžu zahŕňať Stevensov-Johnsonov syndróm, generalizovanú vyrážku, erytém alebo hypotenziu. U pacientov, u ktorých sa vyskytli závažné hypersenzitívne reakcie, sa má liečba vemurafenibom trvale ukončiť.

Dermatologické reakcie

U pacientov užívajúcich vemurafenib sa zaznamenali závažné dermatologické reakcie, vrátane zriedkavých prípadov Stevensovho-Johnsonovho syndrómu a toxickej epidermálnej nekrolýzy v pivotnom klinickom skúšaní. Liekové reakcie s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS syndróm) boli hlásené v súvislosti s podávaním vemurafenibu po registrácii (pozri časť 4.8). U pacientov, u ktorých sa vyskytla závažná dermatologická reakcia, sa má liečba vemurafenibom trvalo vysadiť.

Zosilnenie toxicity rádioterapie

U pacientov liečených ožarovaním pred liečbou, počas, alebo po liečbe vemurafenibom, boli hlásené prípady nevyhnutného ukončenia ožarovania a radiačného „recall“. Vo väčšine prípadov šlo o kožné reakcie, v niektorých prípadoch však boli zasiahnuté aj vnútorné orgány s fatálnym dopadom (pozri časti 4.5 a 4.8). Vemurafenib sa má používať s opatrnosťou, ak sa podáva súčasne alebo sekvenčne s liečbou ožarovaním.

Predĺženie QT intervalu

Predĺženie QT závislé od expozície sa pozorovalo v nekontrolovanej, nezaslepanej štúdií fázy II u predliečených pacientov s metastatickým melanómom (pozri časť 4.8). Predĺženie QT môže viesť k zvýšenému riziku ventrikulárnych arytmií, vrátane *torsade de pointes*. Liečba vemurafenibom sa neodporúča u pacientov s nekorigovateľnými abnormalitami elektrolytov (vrátane horčíka), so syndrómom dlhého QT alebo u tých, ktorí užívajú lieky, o ktorých je známe, že predlžujú QT interval.

Pred liečbou vemurafenibom, po mesiaci liečby a po úprave dávky sa u všetkých pacientov musí monitorovať elektrokardiogram (EKG) a elektrolyty (vrátane horčíka).

Ďalšie sledovanie sa odporúča predovšetkým u pacientov so stredne závažnou až závažnou poruchou funkcie pečene každý mesiac v priebehu prvých 3 mesiacov liečby, a potom každé 3 mesiace alebo častejšie podľa klinickej indikácie. Začatie liečby vemurafenibom sa neodporúča u pacientov s QTc > 500 milisekúnd (ms). Ak v priebehu liečby QTc presiahne 500 ms, liečba vemurafenibom sa má dočasne prerušiť, abnormality elektrolytov (vrátane horčíka) sa majú korigovať a je potrebné skontrolovať kardiálne rizikové faktory pre predĺženie QT (napr. kongestívne srdcové zlyhanie, bradyarytmie). Liečba sa môže opätovne začať vtedy, keď QTc klesne pod 500 ms a s nižšou dávkou, tak ako je popísané v tabuľke 2. Trvalé ukončenie liečby vemurafenibom sa odporúča, ak sa QTc zvýši na hodnotu > 500 ms a zároveň rozdiel v porovnaní s hodnotami pred liečbou je > 60 ms.

Oftalmologické reakcie

Zaznamenali sa závažné oftalmologické reakcie, vrátane uveitídy, iritídy a venózne retinálnej oklúzie. U pacientov pravidelne sledujte oftalmologické reakcie.

Spinocelulárny karcinóm kože (cuSCC)

U pacientov liečených vemurafenibom sa zaznamenali prípady cuSCC (ktoré zahŕňajú prípady klasifikované ako keratoakantóm alebo zmiešaný podtyp keratoakantómu) (pozri časť 4.8). Odporúča sa, aby boli všetci pacienti dermatologicky vyšetrení pred začiatkom liečby a počas liečby pravidelne sledovaní. Akékoľvek podozrivé kožné lézie sa majú odstrániť, poslať na dermatopatologické vyšetrenie a liečiť v súlade s miestnymi štandardmi starostlivosti. Predpisujúci lekár má vyšetriť pacienta pre cuSCC raz mesačne počas liečby a ešte počas šiestich mesiacov po liečbe. U pacientov, u ktorých sa vyvinul cuSCC, sa odporúča pokračovať v liečbe bez úpravy dávky. Sledovanie má pokračovať počas 6 mesiacov po vysadení vemurafenibu alebo do začatia inej antineoplastickej liečby. Pacientov treba poučiť, aby informovali svojich lekárov v prípade výskytu akýchkoľvek kožných zmien.

Nekožný spinocelulárny karcinóm (non-cuSCC)

V klinických skúškaniach boli u pacientov užívajúcich vemurafenib hlásené prípady non-cuSCC. V klinických skúškaniach s vemurafenibom v liečbe melanómu sa nezaznamenali žiadne prípady non-cuSCC. Pred začatím liečby a každé 3 mesiace počas liečby majú pacienti podstúpiť vyšetrenie hlavy a krku, ktoré pozostáva minimálne z vizuálnej kontroly ústnej sliznice a palpácie lymfatických uzlín. Okrem toho majú pacienti pred liečbou a každých 6 mesiacov počas liečby podstúpiť vyšetrenie hrudníka počítačovou tomografiou (Computerised Tomography – CT). Pred liečbou a na konci liečby alebo keď sa to považuje za klinicky indikované, sa odporúča vyšetrenie konečníka a panvy (u žien). Po vysadení vemurafenibu má sledovanie pre non-cuSCC pokračovať počas 6 mesiacov alebo do začatia inej antineoplastickej liečby. Neobvyklé nálezy sa majú riešiť podľa klinickej praxe.

Nový primárny melanóm

V klinických skúškach sa zaznamenali nové primárne melanómy. Prípady sa liečili excíziou a pacienti pokračovali v liečbe bez úpravy dávky. Sledovanie pre kožné lézie sa má vykonávať tak, ako je to uvedené vyššie pre spinocelulárny karcinóm kože.

Iné malignity

Na základe mechanizmu účinku môže vemurafenib spôsobiť progresiu nádorových ochorení spojených s mutáciou RAS (pozri časť 4.8). U pacientov s predchádzajúcim alebo súčasným nádorovým ochorením spojeným s mutáciou RAS sa má pred podaním vemurafenibu starostlivo zvážiť prínos a riziká.

Pankreatitída

U pacientov liečených vemurafenibom boli hlásené prípady pankreatitídy. Neočakávané bolesti brucha sa majú okamžite vyšetriť (vrátane vyšetrenia hladín sérovej amylázy a lipázy). Pri výskyte pankreatitídy sa pri opakovanej liečbe vemurafenibom majú pacienti starostlivo sledovať.

Poškodenie pečene

Pri liečbe vemurafenibom boli hlásené prípady poškodenia pečene vrátane závažných poškodení pečene (pozri časť 4.8). Hladiny pečeňových enzýmov (transaminázy a alkalická fosfatáza) a bilirubínu sa majú stanoviť pred začiatkom liečby a sledovať každý mesiac počas liečby alebo podľa klinickej indikácie. Laboratórne abnormality sa majú zvládnuť znížením dávky, prerušením liečby alebo vysadením liečby (pozri časti 4.2 a 4.8).

Renálna toxicita

Pri liečbe vemurafenibom bola hlásená renálna toxicita, počínajúc od vzostupov hladiny kreatinínu v sére až po akútnu intersticiálnu nefritídu a akútnu tubulárnu nekrózu. Hladina kreatinínu v sére sa má stanoviť pred začiatkom liečby a sledovať počas liečby podľa klinickej indikácie (pozri časti 4.2 a 4.8).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s poruchou funkcie pečene nie je potrebná žiadna úprava úvodnej dávky. Pacienti s miernou poruchou funkcie pečene kvôli pečeneovým metastázam bez hyperbilirubinémie sa môžu sledovať podľa všeobecných odporúčaní. K dispozícii sú len veľmi obmedzené údaje u pacientov so stredne závažnou až závažnou poruchou funkcie pečene. U pacientov so stredne závažnou až závažnou poruchou funkcie pečene môže byť zvýšená expozícia (pozri časť 5.2). Preto je predovšetkým po prvých niekoľkých týždňoch liečby potrebné starostlivé sledovanie, pretože sa môže objaviť kumulácia v priebehu dlhšej doby (niekoľko týždňov). Okrem toho sa odporúča sledovanie EKG každý mesiac počas prvých troch mesiacov.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie obličiek nie je potrebná žiadna úprava úvodnej dávky. K dispozícii sú len veľmi obmedzené údaje u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (pozri časť 5.2). Vemurafenib sa má používať s opatrnosťou u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek a pacienti sa majú dôkladne sledovať.

Fotosenzitivita

U pacientov, ktorí dostávali vemurafenib v klinických štúdiách, sa zaznamenala mierna až závažná fotosenzitivita (pozri časť 4.8). Všetkým pacientom sa má odporučiť, aby sa počas užívania vemurafenibu vyhýbali expozícii slnka. Počas užívania lieku sa pacientom odporúča, aby nosili ochranný odev a používali širokospektrálny Ultraviolet A (UVA)/Ultraviolet B (UVB) ochranný krém a balzam na pery (Sun Protection Factor \geq 30) počas pobytu vonku ako ochranu proti spáleniu pokožky slnkom.

V prípade fotosenzitivity 2. stupňa (netolerovateľnej) alebo vyššieho stupňa sa odporúčajú úpravy dávky (pozri časť 4.2).

Dupuytrenova kontraktúra a fibromatóza plantárnej aponeurózy

Pri liečbe vemurafenibom boli hlásené prípady Dupuytrenovej kontraktúry a fibromatózy plantárnej aponeurózy. Väčšina prípadov bola mierna až závažná, ale boli hlásené aj ťažké, invalidizujúce prípady Dupuytrenovej kontraktúry (pozri časť 4.8).

Pri riešení týchto udalostí sa má pristúpiť k zníženiu dávky, dočasnému prerušeniu liečby alebo k ukončeniu liečby (pozri časť 4.2).

Účinky vemurafenibu na iné lieky

Vemurafenib môže zvýšiť plazmatickú expozíciu liekov, ktoré sú metabolizované predovšetkým CYP1A2 a znížiť plazmatickú expozíciu liekov, ktoré sú metabolizované predovšetkým CYP3A4. Súbežné použitie vemurafenibu s látkami s úzkym terapeutickým oknom, ktoré sú metabolizované CYP1A2 a CYP3A4, sa neodporúča. V prípade liekov metabolizovaných predovšetkým CYP1A2 alebo CYP3A4 sa majú pred súbežnou liečbou s vemurafenibom zvážiť úpravy dávky na základe ich terapeutických rozmedzí (pozri časti 4.5 a 4.6).

Keď sa vemurafenib používa súčasne s warfarínom, je potrebná opatrnosť a zváženie ďalšieho sledovania INR (International Normalized Ratio).

Vemurafenib môže zvýšiť plazmatickú expozíciu liekov, ktoré sú substrátmi P-gp. Je potrebné zvýšiť opatrnosť, keď sa vemurafenib podáva súbežne so substrátmi P-gp. Má sa zvážiť zníženie dávky a/alebo doplnujúce sledovanie hladiny liečiva u liekov, ktoré sú substráty P-gp s úzkym terapeutickým indexom (NTI) (napr. digoxín, dabigatran etexilát, aliskirén), ak sú tieto lieky užívané súbežne s vemurafenibom (pozri časť 4.5).

Účinky iných liekov na vemurafenib

Súbežné podávanie silných induktorov CYP3A4, P-gp a glukoronidácie (napr. rifampicín, rifabutín, karbamazepín, fenytoín alebo ľubovník bodkovaný [hypericín]) môže viesť k poklesu expozície vemurafenibu a malo by sa mu vyhnúť, ak je to možné (pozri časť 4.5). Na udržanie účinnosti vemurafenibu sa má zvážiť alternatívna liečba s menej indukujúcim potenciálom. Pri podávaní vemurafenibu so silnými inhibítormi CYP3A4/P-gp je potrebná opatrnosť. Pacientov treba starostlivo

sledovať z hľadiska bezpečnosti a upraviť dávkovanie, ak je to klinicky indikované (pozri tabuľku 1 v časti 4.2).

Súbežné podávanie s ipilimumabom

V klinickom skúšaní fázy I boli pri súbežnom podávaní ipilimumabu (3 mg/kg) a vemurafenibu (960 mg dvakrát denne alebo 720 mg dvakrát denne) hlásené asymptomatické zvýšenia transamináz (ALT/AST >5 x ULN (zvýšenie nad hornú hranicu normy)) a bilirubínu (celkový bilirubín >3x ULN) stupňa 3. Na základe týchto predbežných údajov sa súbežné podávanie ipilimumabu a vemurafenibu neodporúča.

4.5 Liekové a iné interakcie

Účinky vemurafenibu na enzýmy metabolizujúce lieky

Výsledky štúdie liekových interakcií *in vivo* vykonanej u pacientov s metastatickým melanómom preukázali, že vemurafenib je stredne silný inhibítor CYP1A2 a induktor CYP3A4.

Súbežné použitie vemurafenibu s látkami, ktoré sú metabolizované CYP1A2 s úzkym terapeutickým oknom (napr. agomelatín, alosetrón, duloxetín, melatonín, ramelteon, takrín, tizanidín, teofylín) sa neodporúča. Ak nie je možné vyhnúť sa súbežnému podávaniu, je potrebná opatrnosť, pretože vemurafenib môže zvýšiť plazmatickú expozíciu liečiv, ktoré sú substrátmi CYP1A2. Môže sa zväziť zníženie dávky súbežne podávaného liečiva, ktoré je substrátom CYP1A2, ak je to z klinického hľadiska indikované.

Súbežné podávanie vemurafenibu zvýšilo plazmatickú expozíciu (AUC) kofeínu (substrát CYP1A2) 2,6-násobne. V ďalšom klinickom skúšaní vemurafenib zvýšil C_{max} tizanidínu (substrát CYP1A2) podaného v jednorazovej 2 mg dávke približne 2,2-násobne a jeho AUC_{inf} približne 4,7-násobne.

Súbežné použitie vemurafenibu s látkami, ktoré sú metabolizované CYP3A4 s úzkym terapeutickým oknom, sa neodporúča. Ak nie je možné vyhnúť sa súbežnému podávaniu, je potrebná opatrnosť, pretože vemurafenib môže znížiť plazmatickú koncentráciu liečiv, ktoré sú substrátmi CYP3A4, čím môže oslabiť ich terapeutický účinok. Na základe toho môže byť znížená účinnosť antikoncepčných tabliet metabolizovaných CYP3A4, ak sa podávajú súbežne s vemurafenibom. Má sa zväziť úprava dávky substrátov CYP3A4 s úzkym terapeutickým oknom, ak je to z klinického hľadiska indikované (pozri časti 4.4 a 4.6). V klinickom skúšaní znížilo súbežné podávanie vemurafenibu AUC midazolamu (substrát CYP3A4) priemerne o 39 % (maximálne zníženie do 80 %).

Mierna indukcia CYP2B6 spôsobená vemurafenibom sa zaznamenala *in vitro* pri koncentrácii vemurafenibu 10 μ M. V súčasnosti nie je známe, či vemurafenib pri plazmatickej hladine 100 μ M pozorovanej u pacientov v rovnovážnom stave (približne 50 μ g/ml) môže znížiť plazmatické koncentrácie súbežne podávaných substrátov CYP2B6, ako je bupropión.

Súbežné podávanie vemurafenibu viedlo k 18 % zvýšeniu AUC S-warfarínu (substrát CYP2C9). Pri súbežnom používaní vemurafenibu s warfarínom je potrebné postupovať s opatrnosťou a zväziť dodatočné monitorovanie medzinárodného normalizovaného pomeru (INR) (pozri časť 4.4).

Vemurafenib stredne silno inhiboval CYP2C8 *in vitro*. *In vivo* význam tohto zistenia nie je známy, ale riziko klinicky významného účinku na súbežne podávané substráty CYP2C8 nemožno vylúčiť. Pri súbežnom podávaní substrátov CYP2C8 s úzkym terapeutickým oknom je potrebná opatrnosť, pretože vemurafenib môže zvýšiť ich koncentrácie.

Z dôvodu dlhého polčasu vemurafenibu sa môže úplný inhibičný účinok vemurafenibu na súbežne podávaný liek pozorovať až na 8. deň liečby vemurafenibom. Po skončení liečby vemurafenibom môže byť nevyhnutné obdobie bez liečby trvajúce 8 dní, aby sa zabránilo interakcii s následnou liečbou.

Liečba ožarovaním

U pacientov užívajúcich vemurafenib bolo hlásené zosilnenie toxicity po liečbe ožarovaním (pozri časti 4.4 a 4.8). Vo väčšine prípadov užívali pacienti rádioterapeutický režim vyšší alebo rovnajúci sa 2Gy/deň (hypofrakcionovaný režim).

Účinky vemurafenibu na transportné systémy liekov

Štúdie *in vitro* preukázali, že vemurafenib je inhibítorom efluxných transportérov P-glykoproteínu (P-gp) a proteínu zodpovedného za rezistenciu pri rakovine prsníka (breast cancer resistance protein, BCRP).

Klinická štúdia liekových interakcií preukázala, že opakovane podávané perorálne dávky vemurafenibu (960 mg dvakrát denne) zvýšili expozíciu substrátu P-gp digoxínu podaného v jednorazovej perorálnej dávke, hodnotu jeho AUC_{last} približne 1,8-násobne a hodnotu jeho C_{max} približne 1,5-násobne.

Je potrebná obozretnosť, keď sa vemurafenib podáva súbežne so substrátmi P-gp (napr. aliskirén, ambrisentan, kolchicín, dabigatran etexilát, digoxín, everolimus, fexofenadín, lapatinib, maravirok, nilotinib, posakonazol, ranolazín, sirolimus, sitagliptín, talinolol, topotekan) a môže sa zväziť zníženie dávky súbežne podávaného lieku, ak je to z klinického hľadiska indikované. Je potrebné zväziť dodatočné sledovanie hladiny liečiva u liekov, ktoré sú substráty P-gp s úzkym terapeutickým indexom (NTI) (napr. digoxín, dabigatran etexilát, aliskirén) (pozri časť 4.4).

Účinky vemurafenibu na lieky, ktoré sú substrátmi BCRP nie sú známe. Nie je možné vylúčiť, že vemurafenib môže zvýšiť expozíciu liekov transportovaných BCRP (napr. metotrexát, mitoxantrón, rosuvastatín).

Veľa liekov na rakovinu je substrátom BCRP, preto existuje teoretické riziko interakcie s vemurafenibom.

Možný vplyv vemurafenibu na iné transportéry nie je v súčasnosti známy.

Účinky súbežne podávaných liekov na vemurafenib

Štúdie *in vitro* naznačujú, že metabolizmus CYP3A4 a glukuronidácia sú zodpovedné za metabolizmus vemurafenibu. Zdá sa, že biliárna exkrécia je ďalšou dôležitou eliminačnou cestou. Štúdie *in vitro* preukázali, že vemurafenib je substrátom efluxných transportérov P-gp a BCRP. V súčasnosti nie je známe, či je vemurafenib substrátom aj pre iné transportné proteíny. Súbežné podávanie silných inhibítorov alebo induktorov CYP3A4, alebo inhibítorov/induktorov transportných proteínov, môže zmeniť koncentrácie vemurafenibu. Súbežné podávanie itraconazolu, silného inhibítora CYP3A4/P-gp, zvýšilo AUC vemurafenibu v rovnovážnom stave približne o 40 %. Vemurafenib sa má používať opatrne v kombinácii so silnými inhibítormi CYP3A4, glukuronidácie a/alebo transportných proteínov (napr. ritonavir, sachinavir, telitromycín, ketokonazol, itraconazol, vorikonazol, posakonazol, nefazodon, atazanavir). Pacientov súbežne liečených týmito látkami treba starostlivo sledovať z hľadiska bezpečnosti a upraviť dávkovanie, ak je to klinicky indikované (pozri tabuľku 1 v časti 4.2).

V klinickej štúdii súbežné podanie jednej dávky 960 mg vemurafenibu s rifampicínom výrazne znížilo plazmatickú expozíciu vemurafenibu približne o 40 %.

Súbežné podávanie silných induktorov P-gp, glukuronidácie a/alebo CYP3A4 (napr. rifampicín, rifabutín, karbamazepín, fenytoín alebo ľubovník bodkovaný [*Hypericum perforatum*]) môže viesť k suboptimálnej expozícii vemurafenibu a je potrebné tomu zabrániť.

Vplyv inhibítorov P-gp a BCRP, ktoré nie sú aj silnými inhibítormi CYP3A4, nie je známy. Nie je možné vylúčiť, že farmakokinetika vemurafenibu môže byť ovplyvnená takýmito liekmi prostredníctvom vplyvu na P-gp (napr. verapamil, cyklosporín, chinidín) alebo na BCRP (napr. cyklosporín, gefitinib).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy v reprodukčnom veku / Antikoncepčia u žien

Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby a minimálne 6 mesiacov po liečbe.

Vemurafenib môže znižovať účinnosť hormonálnych kontraceptív (pozri časť 4.5).

Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje týkajúce sa používania vemurafenibu u gravidných žien.

Vemurafenib nejavil žiadny dôkaz teratogenity u embrya/plodu potkana alebo kráľika (pozri časť 5.3).

V štúdiách na zvieratách sa zistilo, že vemurafenib môže prechádzať placentou. Vychádzajúc z jeho mechanizmu účinku, vemurafenib môže spôsobiť poškodenie plodu, keď sa podáva gravidnej žene. Vemurafenib sa nemá podávať gravidným ženám, pokiaľ možný prínos pre matku neprevýši možné riziko pre plod.

Dojčenie

Nie je známe, či sa vemurafenib vylučuje do ľudského mlieka. Riziko pre novorodencov/dojčatá nemožno vylúčiť. Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo či ukončiť liečbu vemurafenibom, sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

Fertilita

Neuskutočnili sa žiadne špecifické štúdie s vemurafenibom u zvierat na zhodnotenie vplyvu na fertilitu. V toxikologických štúdiách po opakovanom podaní dávky u potkanov a psov sa však nezistili žiadne histopatologické nálezy v reprodukčných orgánoch samcov a samíc (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Vemurafenib má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacientov je potrebné upozorniť na potenciálnu únavu alebo očné problémy, ktoré môžu byť dôvodom na to, aby nevedli vozidlo.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie nežiaduce liekové reakcie (adverse drug reactions - ADR) akéhokoľvek stupňa závažnosti (> 30 %) zaznamenané pri vemurafenibe zahŕňajú artralgiu, únavu, vyrážky, fotosenzitívnu reakciu, alopeciu, nauzeu, hnačku, bolesť hlavy, pruritus, vracanie, kožný papilóm a hyperkeratózu.

Najčastejšie ($\geq 5\%$) ADR 3. stupňa boli cuSCC, keratoakantóm, vyrážka, artralgia a zvýšená hladina gamaglutamyltransferázy (GGT). CuSCC bol najčastejšie liečený lokálnou excíziou.

Súhrn nežiaducich reakcií uvedených v tabuľke

ADR, ktoré sa zaznamenali u pacientov s melanómom, sú vymenované nižšie podľa triedy orgánových systémov MedDRA, frekvencie a stupňa závažnosti. Na klasifikáciu frekvencie bola použitá nasledovná konvencia:

Veľmi časté $\geq 1/10$

Časté $\geq 1/100$ až $< 1/10$

Menej časté $\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$

Zriedkavé $\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$

Veľmi zriedkavé $< 1/10\,000$

V tejto časti vychádzajú ADR z výsledkov od 468 pacientov z randomizovanej, nezaslepanej štúdie fázy III u dospelých pacientov s neresekovateľným melanómom alebo melanómom v IV štádiu s pozitívou mutáciou BRAF V600, rovnako ako z výsledkov štúdie fázy II s jedným ramenom u pacientov s melanómom v IV štádiu s pozitívou mutáciou BRAF V600, u ktorých v minulosti zlyhala minimálne jedna predchádzajúca systémová liečba (pozri časť 5.1). Ďalšie ADR sú hlásené vychádzajúc z hlásení nežiaducich účinkov všetkých klinických štúdií a údajov po uvedení lieku na trh. Všetky zahrnuté výrazy vychádzajú z najvyšších podielov pozorovaných počas klinických skúšaní fázy II a fázy III. V rámci jednotlivých frekvencií sú ADR usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti a zaznamenali sa pomocou NCI-CTCAE v 4.0 (všeobecné kritériá toxicity) pre posúdenie toxicity.

Tabuľka 3: Nežiaduce účinky vyskytujúce sa u pacientov liečených vemurafenibom v štúdií fázy II alebo III a účinky* vychádzajúce z hlásení nežiaducich účinkov všetkých štúdií⁽¹⁾ a údajov po uvedení lieku na trh⁽²⁾.

Trieda orgánových systémov	<i>Veľmi časté</i>	<i>Časté</i>	<i>Menej časté</i>	<i>Zriedkavé</i>
Infekcie a nákazy		Folikulitída		
Benígne a malígne nádory, nešpecifikované novotvary (vrátane cýst a polypov)	SCC kože ^(d) , keratoakantóm, seboroická keratóza, kožný papilóm	Bazocelulárny karcinóm, nový primárny melanóm ⁽³⁾	Non-cuSCC ⁽¹⁾⁽³⁾	Chronická myelomonocytová leukémia ⁽²⁾⁽⁴⁾ pankreatický adenokarcinóm ⁽⁵⁾
Poruchy krvi a lymfatického systému		Neutropénia		
Poruchy imunitného systému				Sarkoidóza ^{(1)(2)(j)}
Poruchy metabolizmu a výživy	Znížená chuť do jedla			
Poruchy nervového systému	Bolesť hlavy, dysgeúzia, závraty	Paralýza VII. nervu, periférna neuropatia		
Poruchy oka		Uveitída	Oklúzia retinálnej vény, iridocyklitída	
Poruchy ciev		Vaskulitída		
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Kašeľ			
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Hnačka, vracanie, nauzea, zápcha		Pankreatitída ⁽²⁾	
Poškodenie pečene a žlčových ciest			Poškodenie pečene ^{(1)(2)(g)}	

Trieda orgánových systémov	<u>Veľmi časté</u>	<u>Časté</u>	<u>Menej časté</u>	<u>Zriedkavé</u>
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Fotosenzitívna reakcia, aktinická keratóza, vyrážka, makulopapulózna vyrážka, svrbenie, hyperkeratóza, erytém, syndróm palmárno-plantárnej erytrodyzestézie, alopecia, suchá koža, spálenie od slnka	Papulózna vyrážka, panikulitída (zahŕňajúca nodóznny erytém)	Toxická epidermálna nekrolýza ^(e) , Stevensov-Johnsonov syndróm ^(f)	Liekové reakcie s eozinofiliou a systémovými príznakmi ⁽¹⁾⁽²⁾
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Artralgia, myalgia, bolesť končatín, bolesť svalov a kostí, bolesť chrbta,	Artritída	Fibromatóza plantárnej aponeurózy ⁽¹⁾⁽²⁾ , Dupuytrenova kontraktúra ⁽¹⁾⁽²⁾	
Poruchy obličiek a močových ciest				Akútna intersticiálna nefritída ^{(1) (2) (h)} , akútna tubulárna nekróza ^{(1) (2) (h)}
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Únava, pyrexia, periférny edém, asténia			
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		Zvýšenie ALT ^(c) , zvýšenie alkalickéj fosfatázy ^(c) , zvýšenie AST ^(c) , zvýšenie bilirubínu ^(c) , zvýšenie GGT ^(c) zníženie hmotnosti, predĺžený QT interval na elektrokardiograme, zvýšená hladina kreatinínu v krvi ⁽¹⁾ ^{(2) (h)}		

Trieda orgánových systémov	<i>Veľmi časté</i>	<i>Časté</i>	<i>Menej časté</i>	<i>Zriedkavé</i>
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu		Zosilnenie radiačnej toxicity ^{(1) (2) (i)}		

⁽¹⁾ Účinky vychádzajúce z hlásení nežiaducich účinkov všetkých štúdií.

⁽²⁾ Účinky vychádzajúce z údajov po uvedení lieku na trh.

⁽³⁾ Kauzálny vzťah medzi liekom a nežiaducim účinkom je prinajmenšom odôvodnenou možnosťou.

⁽⁴⁾ Progresia už existujúcej chronickej myelomonocytovej leukémie s NRAS mutáciou.

⁽⁵⁾ Progresia už existujúceho pankreatického adenokarcinómu s KRAS mutáciou

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Zvýšenie pečeňových enzýmov^(c)

Abnormality pečeňových enzýmov zaznamenané v klinickej štúdií fázy III sú uvedené nižšie ako podiel pacientov, ktorí prekonalí zmenu pečeňových enzýmov z východiskovej hodnoty na poruchu 3. alebo 4. stupňa.

- Veľmi časté: GGT
- Časté: ALT, alkalická fosfatáza, bilirubín
- Menej časté: AST

Nevyškytli sa žiadne zvýšenia ALT, alkalického fosfatázy alebo bilirubínu na 4. stupeň.

Poškodenie pečene^(g)

Na základe kritérií poškodenia pečene vyvolaného liekmi, ktoré boli vyvinuté medzinárodnou odbornou pracovnou skupinou lekárov a vedcov, bolo poškodenie pečene definované ako jedna z nasledujúcich nezvyčajných hodnôt laboratórných testov

- $\geq 5x$ ULN ALT
- $\geq 2x$ ULN ALP (bez ďalšej príčiny pre zvýšenie ALP)
- $\geq 3x$ ULN ALT spolu so zvýšením koncentrácie bilirubínu $> 2x$ ULN

Spinocelulárny karcinóm kože^(d) (cuSCC)

U pacientov liečených vemurafenibom sa zaznamenali prípady cuSCC. Incidencia cuSCC u pacientov liečených vemurafenibom v štúdiách bola približne 20 %. Väčšina excidovaných lézií preskúmaných nezávislým centrálnym dermatopatologickým laboratóriom bola klasifikovaná ako SCC keratoakantómový podtyp alebo so zmiešanými črtami keratoakantómu (52 %). Väčšina lézií klasifikovaných ako „iné“ (43 %) boli benígne kožné lézie (napr. verruca vulgaris, aktinická keratóza, benígna keratóza, cysta/benígna cysta). CuSCC sa zvyčajne vyskytoval na začiatku liečby s mediánom času do prvého objavenia 7 až 8 týždňov. Z pacientov, ktorí prekonalí cuSCC, približne 33 % prekonallo > 1 výskyt s mediánom času medzi výskytmi 6 týždňov. Prípady cuSCC boli zvyčajne zvládnuté jednoduchou excíziou a pacienti obvykle pokračovali v liečbe bez úpravy dávky (pozri časti 4.2 a 4.4).

Nekožný spinocelulárny karcinóm (non-cuSCC)

U pacientov liečených vemurafenibom v klinických skúškach sa zaznamenali prípady non-cuSCC. Sledovanie non-cuSCC sa má vykonávať tak, ako je to uvedené v časti 4.4.

Nový primárny melanóm

V klinických skúškach sa zaznamenali nové primárne melanómy. Tieto prípady sa liečili excíziou a pacienti pokračovali v liečbe bez úpravy dávky. Je potrebné sledovať kožné lézie tak, ako je uvedené v časti 4.4.

Zosilnenie radiačnej toxicity⁽ⁱ⁾

Hlásené prípady zahŕňajú „recall“ fenomén, poškodenie kože spôsobené ožarovaním, radiačnú pneumotitídu, radiačnú zápal pažeráka, radiačnú proktitídu, radiačnú hepatitídu, radiačnú cystitídu a radiačnú nekrózu.

V klinickej štúdií fázy III (MO25515, n=3219) bola hlásená vyššia incidencia zosilnenia radiačnej toxicity u pacientov, ktorí boli pred a počas liečby vemurafenibom ožarovaní (9,1 %) v porovnaní s pacientmi, ktorí boli súčasne ožarovaní a liečení vemurafenibom (5,2 %) alebo tými, ktorí boli ožarovaní pred liečbou vemurafenibom (1,5 %).

Hypersenzitívne reakcie^(e)

V súvislosti s vemurafenibom sa zaznamenali závažné hypersenzitívne reakcie, vrátane anafylaxie. Závažné hypersenzitívne reakcie môžu zahŕňať Stevensov-Johnsonov syndróm, generalizovanú vyrážku, erytém alebo hypotenziu. U pacientov, u ktorých sa vyskytli závažné hypersenzitívne reakcie, sa má liečba vemurafenibom trvale ukončiť (pozri časť 4.4).

Dermatologické reakcie^(f)

U pacientov užívajúcich vemurafenib sa zaznamenali závažné dermatologické reakcie, vrátane zriedkavých prípadov Stevensovho-Johnsonovho syndrómu a toxickej epidermálnej nekrolýzy v pivotnom klinickom skúšaní. U pacientov, u ktorých sa vyskytla závažná dermatologická reakcia, sa má liečba vemurafenibom trvalo vysadiť.

Predĺženie QT intervalu

Analýza centralizovaných EKG údajov z nezaslepanej, nekontrolovanej QT podštúdie fázy II u 132 pacientov, ktorí dostávali dávku 960 mg vemurafenibu dvakrát denne (NP22657), preukázala predĺženie QTc závislé od expozície. Priemerný účinok na QTc stabilne pretrvával v rozmedzí 12 - 15 ms dlhšom po prvom mesiaci liečby s najväčším priemerným predĺžením QTc (15,1 ms; horných 95 % IS: 17,7 ms) pozorovaným v priebehu prvých 6 mesiacov (n = 90 pacientov). U dvoch pacientov (1,5 %) sa vyvinuli pri liečbe absolútne hodnoty QTc > 500 ms (CTC 3. stupňa) a len u jedného pacienta (0,8 %) sa preukázala zmena QTc z východiskovej hodnoty > 60 ms (pozri časť 4.4).

Akútne poškodenie obličiek^(h)

Pri liečbe vemurafenibom boli hlásené prípady renálnej toxicity, počínajúc od vzostupov hladiny kreatinínu až po akútnu intersticiálnu nefritídu a akútnu tubulárnu nekrózu, pričom niektoré z nich boli pozorované v súvislosti s prípadmi dehydratácie. Vzostupy hladiny kreatinínu v sére boli väčšinou mierne (> 1- až 1,5-násobok ULN) až stredne závažné (> 1,5- až 3-násobok ULN) a zistilo sa, že majú reverzibilný charakter (pozri tabuľku 4).

Tabuľka 4: Zmeny hodnoty kreatinínu oproti východiskovej hodnote v štúdií fázy III

	Vemurafenib (%)	Dakarbazín (%)
Zmena o \geq 1 stupeň oproti východiskovej hodnote na všetky stupne	27,9	6,1
Zmena o \geq 1 stupeň oproti východiskovej hodnote na 3. alebo vyšší stupeň	1,2	1,1
• na 3. stupeň	0,3	0,4
• na 4. stupeň	0,9	0,8

Tabuľka 5: Akútne poškodenie obličiek prípady v štúdií fázy III

	Vemurafenib (%)	Dakarbazín (%)
Prípady akútneho poškodenia obličiek*	10,0	1,4
Prípady akútneho poškodenia obličiek v súvislosti s dehydratáciou	5,5	1,0
Úprava dávkovania z dôvodu akútneho poškodenia obličiek	2,1	0

Všetky percentuálne podiely sú vyjadrené ako prípady z celkového počtu pacientov vystavených jednotlivým liekom

* Zahŕňa akútne poškodenie obličiek, poruchy funkcie obličiek a laboratórne zmeny v súvislosti s akútnym poškodením obličiek.

Sarkoidóza⁽¹⁾

U pacientov liečených vemurafenibom boli hlásené prípady sarkoidózy, postihujúce väčšinou kožu, pľúca a oči. Vo väčšine prípadov bol vemurafenib naďalej podávaný, pričom sarkoidóza buď ustúpila alebo pretrvávala.

Osobitné populácie

Staršie osoby

V štúdií fázy III bolo deväťdesiatštyri (28 %) z 336 pacientov s neresekovateľným alebo metastatickým melanómom liečených vemurafenibom vo veku ≥ 65 rokov. Starší pacienti (vo veku ≥ 65 rokov) môžu byť náchylnejší na výskyt nežiaducich reakcií, vrátane cuSCC, zníženej chuti do jedla a kardiálnych porúch.

Pohlavie

Počas klinických skúšaní s vemurafenibom boli vyrážka, artralgia a fotosenzitivita nežiaducimi reakciami 3. stupňa zaznamenanými častejšie u žien ako u mužov.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť vemurafenibu u detí a dospelých nebola stanovená. V klinickej štúdií so šiestimi dospelými pacientmi neboli zaznamenané žiadne nové signály bezpečnosti.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Neexistuje žiadne špecifické antidotum pri predávkovaní vemurafenibom. Pacienti, u ktorých sa vyvinuli nežiaduce reakcie, majú dostať zodpovedajúcu symptomatickú liečbu. V klinických skúškach sa nepozorovali žiadne prípady predávkovania vemurafenibom. V prípade podozrenia na predávkovanie sa má pozastaviť liečba vemurafenibom a zahájiť podporná starostlivosť.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antineoplastiká, inhibítor proteínkinázy, ATC kód: L01EC01

Mechanizmus účinku a farmakodynamické účinky

Vemurafenib je inhibítor serín-treonínovej kinázy génu BRAF. Mutácie v géne BRAF vedú ku konštitutívnej aktivácii proteínov BRAF, čo môže spôsobovať bunkovú proliferáciu bez súvisiacich rastových faktorov.

Predklinické údaje získané z biochemických hodnotení preukázali, že vemurafenib môže potently inhibovať BRAF kinázy s aktivujúcimi mutáciami v kodóne 600 (tabuľka 6).

Tabuľka 6: Inhibičná kinázová aktivita vemurafenibu proti rôznym BRAF kinázam

Kináza	Očakávaná frekvencia melanómu pozitívneho na V600 mutáciu ^(f)	Inhibičná koncentrácia 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}	NA	39

^(f) Odhadované z 16 403 melanómov s anotovanými mutáciami BRAF kodónu 600 vo verejnej databáze COSMIC, vydanie 71 (november 2014).

Tento inhibičný účinok bol potvrdený v hodnotení ERK fosforylácie a bunkovej anti-proliferácie v dostupných melanómových bunkových líniiach exprimujúcich V600-mutantný BRAF.

V hodnoteniach bunkovej anti-proliferácie sa inhibičná koncentrácia 50 (IC50) oproti V600 mutovaným bunkovým líniiam (V600E, V600R, V600D a V600K mutované bunkové línie) pohybuje od 0,016 až 1,13 µM, zatiaľ čo IC50 oproti bunkovým líniiam bez prítomnosti BRAF mutácie (wild type BRAF) bola 12,06 a 14,32 µM v uvedenom poradí.

Stanovenie BRAF mutačného statusu

Pred užívaním vemurafenibu sa musí u pacientov validovaným testom potvrdiť prítomnosť mutácie BRAF V600 v nádore. V klinickom skúšaní fázy II a fázy III boli vhodní pacienti identifikovaní pomocou testu real-time PCR (polymerázovej reťazovej reakcie v reálnom čase) (cobas 4800 BRAF V600 Mutation Test). Tento test má označenie CE a používa sa na posudzovanie BRAF mutačného statusu DNA izolovanej z nádorového tkaniva fixovaného formalínom a zakonzervovaného v parafíne (FFPE – formalin fixed, paraffin embeded). Bol navrhnutý na stanovenie prevládajúcej mutácie BRAF V600E s vysokou citlivosťou do 5 % V600E sekvencií spomedzi wild-type (nemutovaných) sekvencií DNA získanej z FFPE. Predklinické a klinické štúdie s retrospektívnymi sekvenčnými analýzami preukázali, že test tiež stanovuje, s nižšou citlivosťou, menej časté mutácie BRAF V600D a V600K. Zo vzoriek dostupných z predklinických a klinických štúdií (n = 920), ktoré boli pozitívne na mutáciu v teste cobas a okrem toho sekvenčne analyzované, žiadna vzorka nebola identifikovaná ako vzorka bez prítomnosti mutácie (wild type) ani Sangerovým sekvenovaním ani sekvenovaním 454.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť vemurafenibu sa hodnotila u 336 pacientov z klinického skúšania fázy III (NO25026) a u 278 pacientov z dvoch klinických skúšaní fázy II (NP 22657 a MO25743). Všetci pacienti museli mať pokročilý melanóm s mutáciami BRAF V600 podľa mutačného testu cobas 4800 BRAF V600.

Výsledky štúdie fázy III (NO25026) u nepredliečených pacientov

Nezaslepená, multicentrická, medzinárodná, randomizovaná štúdia fázy III podporila používanie vemurafenibu u nepredliečených pacientov s neresekovateľným alebo metastatickým melanómom s pozitívou mutáciou BRAF V600E. Pacienti boli randomizovaní na liečbu vemurafenibom (960 mg dvakrát denne) alebo dakarbazínom (1 000 mg/m² 1. deň každé 3 týždne).

Celkovo 675 pacientov bolo randomizovaných na vemurafenib (n = 337) alebo dakarbazín (n = 338). Väčšina pacientov bola mužského pohlavia (56 %) a belosi (99 %), medián veku bol 54 rokov (24 % bolo vo veku ≥ 65 rokov), všetci pacienti mali výkonnostný stav ECOG 0 alebo 1 a väčšina pacientov mala štádium ochorenia M1c (65 %). Koprímárne koncové ukazovatele účinnosti štúdie boli celkové prežívanie (overall survival - OS) a prežívanie bez progresie (progression-free survival - PFS).

Vo vopred špecifikovanej analýze s dátumom uzávierky údajov 30. decembra 2010 sa pozorovalo významné zlepšenie v koprimárných koncových ukazovateľoch OS ($p < 0,0001$) a PFS ($p < 0,0001$) (nestratifikovaný log-rank test). Podľa odporúčania Data Safety Monitoring Board (DSMB) boli tieto výsledky publikované v januári 2011 a štúdia bola upravená, aby umožňovala pacientom užívajúcim dakarbazín prejsť na užívanie vemurafenibu. Následne sa uskutočnili post-hoc analýzy prežívania podľa popisu v tabuľke 7.

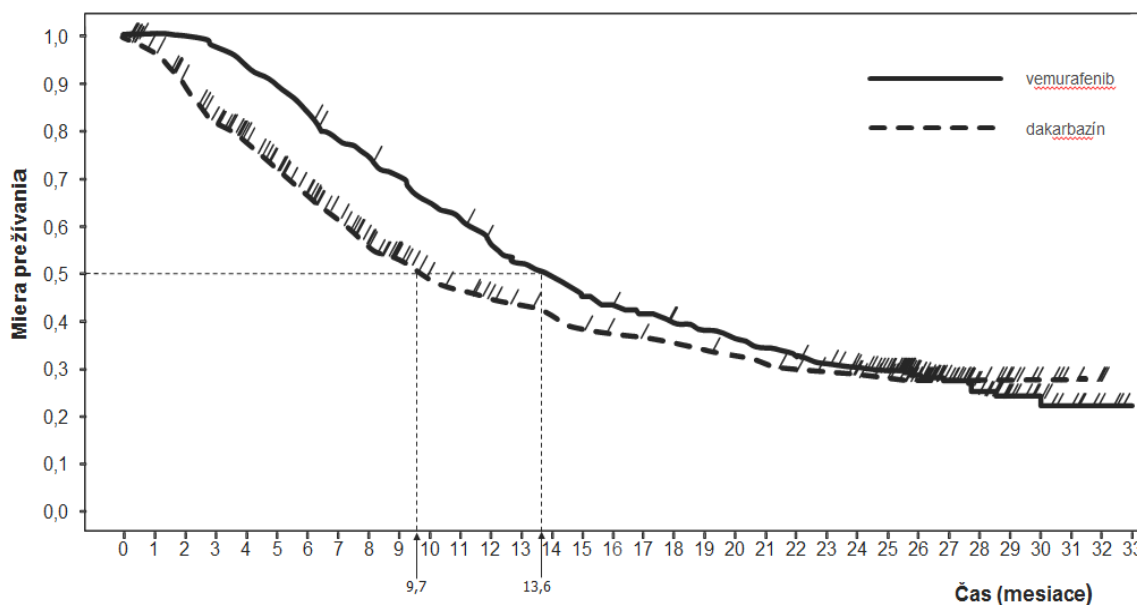
Tabuľka 7: Celkové prežívanie u predtým neliečených pacientov s melanómom s pozitívnou mutáciou BRAF V600 do dátumu uzávierky štúdie (N = 338 dakarbazín, N = 337 vemurafenib)

Dátumy uzávierky	Liečba	Počet úmrtí (%)	Pomer rizika (95 % IS)	Počet prestavených pacientov (%)
30. december 2010	dakarbazín	75 (22)	0,37 (0,26, 0,55)	0 (neaplikovateľné)
	vemurafenib	43 (13)		
31. marec 2011	dakarbazín	122 (36)	0,44 (0,33, 0,59) ^(w)	50 (15 %)
	vemurafenib	78 (23)		
3. október 2011	dakarbazín	175 (52)	0,62 (0,49, 0,77) ^(w)	81 (24 %)
	vemurafenib	159 (47)		
1. február 2012	dakarbazín	200 (59)	0,70 (0,57, 0,87) ^(w)	83 (25%)
	vemurafenib	199 (59)		
20. december 2012	dakarbazín	236 (70)	0,78 (0,64, 0,94) ^(w)	84 (25%)
	vemurafenib	242 (72)		

^(w) Cenzerované výsledky v čase prestavenia

Necenzerované výsledky v čase prestavenia: 31. marec 2011: HR (95 % IS) = 0,47 (0,35, 0,62); 3. október 2011: HR (95 % IS) = 0,67 (0,54, 0,84); 1. február 2012 : HR (95% IS) = 0,76 (0,63, 0,93; 20 december 2012: HR (95% IS) = 0,79 (0,66, 0,95)

Graf 1: Kaplanove-Meierove krivky celkového prežívania – predtým neliečení pacienti (dátum uzávierky 20 december 2012)



Počet v ohrozeni

dakarbazín	338	306	276	243	217	193	172	154	126	110	97	91	82	79	76	68	65	63	60	58	55	51	48	46	41	36	28	20	17	11	8	4	0	0
vemurafenib	337	336	335	326	314	300	281	260	248	232	214	203	183	171	161	148	140	135	129	123	117	110	104	98	91	81	56	43	30	17	13	8	4	1

Tabuľka 8 uvádza účinok liečby pre vopred špecifikované premenné stratifikácie, ktoré sú stanovené ako prognostické faktory.

Tabuľka 8: Celkové prežívanie u predtým neliečených pacientov s melanómom s pozitívnou mutáciou BRAF V600 podľa LDH, štádia tumoru a stavu ECOG (post hoc analýzy, 20. december 2012, cenzurované výsledky v čase prestavenia)

Premenná stratifikácie	N	Pomer rizika	95 % interval spoľahlivosti
LDH normálne	391	0,88	0,67; 1,16
LDH >ULN	284	0,57	0,44; 0,76
Štádium IIIc/M1A/M1B	234	1,05	0,73; 1,52
Štádium 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: Laktátdehydrogenáza, ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status

Tabuľka 9 uvádza celkovú mieru odpovede bez progresie u predtým neliečených pacientov s melanómom s pozitívnou mutáciou BRAF V600

Tabuľka 9: Celková miera odpovede a prežívanie bez progresie u predtým neliečených pacientov s melanómom s pozitívnou mutáciou BRAF V600

	vemurafenib	dakarbazín	p-hodnota ^(x)
dátum uzávierky 30. december 2010^(y)			
Celková miera odpovede (95 % IS)	48,4 % (41,6 %, 55,2 %)	5,5 % (2,8 %, 9,3 %)	< 0,0001
Prežívanie bez progresie Pomer rizika (95 % IS)	0,26 (0,20, 0,33)		< 0,0001
Počet prípadov (%)	104 (38 %)	182 (66 %)	
Medián PFS (mesiace) (95 % IS)	5,32 (4,86, 6,57)	1,61 (1,58, 1,74)	
dátum uzávierky 1. február 2012^(z)			
Prežívanie bez progresie Pomer rizika (95 % IS)	0,38 (0,32, 0,46)		< 0,0001
Počet prípadov (%)	277 (82 %)	273 (81 %)	
Medián PFS (mesiace) (95 % IS)	6,87 (6,14, 6,97)	1,64 (1,58, 2,07)	

^(x) Nestratifikovaný log-rank test pre PFS a Chi-squared test pre celkovú mieru odpovede.

^(y) K 30. decembru 2010 bolo 549 pacientov hodnotiteľných pre PFS a 439 pacientov bolo hodnotiteľných pre celkovú mieru odpovede.

^(z) K 1. februáru 2012 bolo 675 pacientov hodnotiteľných pre post-hoc analýzu PFS.

U celkovo 57 pacientov zo 673 v NO25026, ktorých nádory boli retrospektívne analyzované sekvenovaním, sa zaznamenal melanóm s pozitívnou mutáciou BRAF V600K. Aj keď obmedzené nízkym počtom pacientov, analýzy účinnosti u týchto pacientov s nádormi s pozitívnou V600K naznačujú prínos liečby vemurafenibom čo sa týka OS, PFS a potvrdenej celkovej odpovede. Nie sú dostupné žiadne údaje u pacientov s melanómom so zriedkavými mutáciami BRAF V600 inými ako V600E a V600K.

Výsledky štúdie fázy II (NP22657) u pacientov, u ktorých zlyhala minimálne jedna predchádzajúca liečba

Medzinárodná, multicentrická štúdia fázy II s jedným ramenom sa uskutočnila u 132 pacientov, ktorí mali metastatický melanóm s pozitívou mutáciou BRAF V600 podľa mutačného testu cobas 4800 BRAF V600 a ktorí dostávali minimálne jednu predchádzajúcu liečbu. Medián veku bol 52 rokov, pričom 19 % pacientov bolo starších ako 65 rokov. Väčšina pacientov bola mužského pohlavia (61 %), belosi (99 %) a mala štádium ochorenia M1c (61 %). U štyridsiatich deviatich percent pacientov zlyhali ≥ 2 predchádzajúce liečby.

S mediánom sledovania 12,9 mesiaca (rozmedzie 0,6 až 20,1) bol primárny koncový ukazovateľ potvrdenej miery najlepšej celkovej odpovede (CR + PR) hodnotený nezávislou revíznou komisiou (IRC) 53 % (95 % IS: 44 %; 62 %). Medián celkového prežívania bol 15,9 mesiaca (95 % IS: 11,6; 18,3). Miera celkového prežívania po 6 mesiacoch bola 77 % (95 % IS: 70 %; 85 %) a po 12 mesiacoch bola 58 % (95 % IS: 49 %; 67 %).

Deväť zo 132 pacientov zaradených do štúdie NP22657 malo nádory s pozitívnou mutáciou V600K podľa retrospektívneho Sangerovho sekvenovania. Z týchto pacientov mali 3 pacienti PR, 3 pacienti SD, 2 pacienti PD a jeden nebol hodnotiteľný.

Výsledky zo štúdie fázy II (MO25743) u pacientov s metastázami v mozgu

Multicentrická štúdia s jedným ramenom (N = 146) s vemurafenibom sa uskutočnila u dospelých pacientov s histologicky potvrdeným metastatickým melanómom s pozitívou mutáciou BRAF V600 (podľa mutačného testu cobas 4800 BRAF V600) a s metastázami v mozgu. Štúdia zahŕňala dve kohorty, do ktorých boli súčasne zaraďovaní pacienti:

- kohortu 1 s predtým neliečenými pacientmi (N = 90): pacienti, ktorí nepodstúpili predchádzajúcu liečbu metastáz v mozgu; predchádzajúca systémová liečba metastatického melanómu bola povolená, s výnimkou BRAF inhibítorov a MEK inhibítorov.
- kohortu 2 s pacientmi s predchádzajúcou liečbou (N = 56): pacienti, ktorí boli predtým liečení kvôli metastázam v mozgu, a u ktorých došlo k progresii ochorenia po tejto liečbe. U pacientov liečených stereotaktickou rádioterapiou (SRT) alebo chirurgickým zákrokom, musela po predchádzajúcej liečbe vzniknúť nová lézia v mozgu hodnotiteľná podľa RECIST kritérií.

Zaradených bolo celkovo 146 pacientov. Väčšinu pacientov tvorili muži (61,6 %) a belosi (92,5 %) a medián veku bol 54 rokov (rozmedzie 26 až 83 rokov), pričom ich distribúcia medzi oboma kohortami bola podobná. Medián počtu cieľových lézií v mozgu na začiatku štúdie bol 2 (rozmedzie 1 až 5) v oboch kohortách.

Primárnym cieľom účinnosti štúdie bol výskyt najlepšej celkovej odpovede na liečbu (best overall response rate, BORR) v mozgu pacientov s metastatickým melanómom a s predtým neliečenými metastázami v mozgu, ktorú hodnotila nezávislá hodnotiacia komisia (independent review committee, IRC).

Sekundárne ciele zahŕňali hodnotenie účinnosti vemurafenibu pomocou BORR v mozgu u predtým liečených pacientov, trvanie odpovede na liečbu (duration of response, DOR), prežívanie bez progresie ochorenia (progression-free survival, (PFS) a celkové prežívanie (overall survival, OS) u pacientov s melanómom metastázujúcim do mozgu (pozri tabuľku 10).

Tabuľka 10: Účinnosť vemurafenibu u pacientov s metastázami v mozgu

	Kohorta 1 Žiadna predchádzajúca liečba n = 90	Kohorta 2 Predtým liečení pacienti n = 56	Celkovo n = 146
BORR ^a v mozgu Pacienti odpovedajúci na liečbu, n (%) (95 % IS) ^b	16 (17,8 %) (10,5; 27,3)	10 (17,9 %) (8,9; 30,4)	26 (17,8 %) (12,0; 25,0)
DOR ^c v mozgu (n) Medián (mesiace) (95 % IS) ^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 extra- kraniálny n (%) ^a	26 (32,9%)	9 (22,5%)	35 (29,4%)
PFS - celkové Medián (mesiace) ^e (95 % IS) ^d	3,7 (3,6; 3,7)	3,7 (3,6; 5,5)	3,7 (3,6; 3,7)
PFS - týkajúce sa len mozgu Medián (mesiace) ^e (95 % IS) ^d	3,7 (3,6; 4,0)	4,0 (3,6; 5,5)	3,7 (3,6; 4,2)
OS Medián (mesiace) (95 % IS) ^d	8,9 (6,1; 11,5)	9,6 (6,4; 13,9)	9,6 (6,9; 11,5)

^a Výskyt najlepšej celkovej potvrdenej odpovede na liečbu hodnotený nezávislou hodnotiacou komisiou, počet pacientov odpovedajúcich na liečbu, n (%)

^b Dvojstranný 95% Clopperov-Pearsonov interval spoľahlivosti (IS)

^c Trvanie odpovede na liečbu hodnotené nezávislou hodnotiacou komisiou

^d Kaplanov-Meierov odhad

^e Hodnotené skúšajúcim lekárom

Pediatrická populácia

Výsledky štúdie (NO25390) I. fázy u pediatrických pacientov

Bola vykonaná štúdia I. fázy so zvyšovaním dávkovania, hodnotiaca použitie vemurafenibu u 6 dospievajúcich pacientov s melanómom v štádiu IIIC alebo IV mutácie génu BRAF V600. Všetci liečení pacienti mali minimálne 15 rokov a hmotnosť 45 kg. Traja pacienti boli liečení vemurafenibom v dávke 720 mg dvakrát denne a traja pacienti vemurafenibom v dávke 960 mg dvakrát denne. Maximálnu tolerovanú dávku nebolo možné určiť. Napriek tomu, že bola pozorovaná prechodná regresia nádoru, najlepšia miera celkovej odpovede (BORR) bola na základe potvrdených odpovedí 0 % (95 % IS: 0 %, 46 %). Štúdia bola ukončená z dôvodu nízkeho náboru pacientov. Pre informácie o použití v pediatrickej populácii pozri časť 4.2.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Vemurafenib je látka triedy IV (nízka solubilita a permeabilita), podľa kritérií popísaných v klasifikačnom systéme biofarmaceutík. Farmakokinetické parametre vemurafenibu sa stanovili pomocou nekompartmentovej analýzy v štúdiách fázy I a fázy III (20 pacientov po 15 dňoch dávkovania 960 mg dvakrát denne a 204 pacientov v rovnovážnom stave v deň 22) rovnako ako populačnou FK analýzou s použitím združených údajov od 458 pacientov. Z týchto pacientov 457 bolo belochov.

Absorpcia

Biologická dostupnosť v rovnovážnom stave sa pohybovala v rozmedzí 32 až 115% (priemerná hodnota 64 %) v porovnaní s intravenóznym podaním mikrodávky v štúdiu I. fázy u 4 pacientov s pozitívou malignitou (mutácie) BRAF V600, pričom strava nebola sledovaná.

Vemurafenib sa absorbuje s mediánom T_{max} približne 4 hodiny po jednorazovej dávke 960 mg (štyri 240 mg tablety). Vemurafenib vykazuje vysokú interindividuálnu variabilitu. V štúdiu fázy II bolo AUC_{0-8h} a C_{max} v deň 1 $22,1 \pm 12,7 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ a $4,1 \pm 2,3 \mu\text{g/ml}$. Po viacnásobnom dávkovaní vemurafenibu dvakrát denne sa objavila kumulácia. V nekompartmentovej analýze sa po podaní 960 mg vemurafenibu dvakrát denne pomer deň 15/ deň 1 pohyboval v rozmedzí 15- až 17-násobku AUC a 13- až 14-násobku C_{max} , čo za rovnovážnych podmienok znamená AUC_{0-8h} a C_{max} $380,2 \pm 143,6 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ a $56,7 \pm 21,8 \mu\text{g/ml}$ v uvedenom poradí.

Jedlo (s vysokým obsahom tuku) zvyšuje relatívnu biologickú dostupnosť jednej 960 mg dávky vemurafenibu. Pomer geometrických priemerov po najedení a na prázdny žalúdok bol 2,5-násobok pre C_{max} a 4,6- až 5,1-násobok pre AUC . Ak bola jedna dávka vemurafenibu užitá s jedlom medián T_{max} sa zvýšil zo 4 na 7,5 hodiny.

Vplyv jedla na rovnovážny stav expozície vemurafenibu nie je v súčasnosti známy. Stály príjem vemurafenibu na prázdny žalúdok môže viesť k významnému zníženiu expozície v rovnovážnom stave, v porovnaní s konzistentným užívaním s jedlom alebo krátko po jedle. Príležitostné užívanie vemurafenibu na prázdny žalúdok má pravdepodobne obmedzený vplyv na expozíciu v rovnovážnom stave vzhľadom na vysokú akumuláciu vemurafenibu v rovnovážnom stave. Údaje o bezpečnosti a účinnosti boli zhromaždené v kľúčových štúdiách u pacientov užívajúcich vemurafenib s jedlom alebo bez jedla.

Môže sa tiež vyskytnúť variabilita expozície vzhľadom na rozdiely v obsahu, objemoch, pH gastrointestinálnych tekutín, motility a doby prechodu a zloženia žlče.

V rovnovážnom stave je priemerná expozícia vemurafenibu v plazme stabilná počas 24-hodinového intervalu, čo naznačuje priemerný pomer 1,13 medzi plazmatickými koncentraciami pred rannou dávkou a 2-4 hodiny po nej.

Pri perorálnom podaní dávky sa miera absorpcie konštantná pre populáciu pacientov s metastatickým melanómom odhaduje na $0,19 \text{ h}^{-1}$ (s variabilitou medzi pacientmi 101 %).

Distribúcia

Populačný zdanlivý distribučný objem vemurafenibu u pacientov s metastatickým melanómom sa odhaduje na 91 l (s variabilitou medzi pacientmi 64,8 %). *In vitro* sa vo vysokej miere viaže na proteíny ľudskej plazmy (> 99 %).

Biotransformácia

Relatívne podiely vemurafenibu a jeho metabolitov boli charakterizované v bilančnej štúdiu u veľkého počtu ľudí s jednorazovou dávkou ^{14}C -značeného vemurafenibu podávaného perorálne. CYP3A4 je hlavným enzýmom zodpovedným za metabolizmus vemurafenibu *in vitro*. U ľudí boli identifikované aj konjugačné metabolity (glukuronidácia a glykozylácia). Východisková látka bola však prevládajúcou zložkou (95 %) v plazme. Hoci sa nezdá, že by v dôsledku metabolizmu bolo v plazme významné množstvo metabolitov, dôležitosť metabolizmu pre vylučovanie nie je možné vylúčiť.

Eliminácia

Populačný zjavný klírens vemurafenibu u pacientov s metastatickým melanómom sa odhaduje na 29,3 l/deň (s variabilitou medzi pacientmi 31,9 %). Populačný eliminačný polčas odhadovaný populačnou FK analýzou pre vemurafenib je 51,6 hodín (5. a 95. percentilový rozsah individuálnych odhadov polčasu je 29,8 – 119,5 hodiny).

V bilančnej štúdiu s veľkým počtom ľudí s perorálne podávaným vemurafenibom sa v priemere 95 % dávky vylúčilo v priebehu 18 dní. Väčšina látok príbuzných vemurafenibu (94 %) sa vylúčila v stolici a < 1 % v moči. Vylučovanie obličkami sa nejaví pre vemurafenib ako významné, kým vylučovanie nezmeneného liečiva žlčou môže byť dôležitou cestou eliminácie. Vemurafenib je substrátom a inhibítorom P-gp *in vitro*.

Osobitné skupiny pacientov

Staršie osoby

Na základe populačnej FK analýzy vek nemá štatisticky významný vplyv na farmakokinetiku vemurafenibu.

Pohlavie

Populačná farmakokinetická analýza naznačila o 17 % väčší zdanlivý klírens (Cl/F) a o 48 % väčší zdanlivý distribučný objem (V/F) u mužov ako u žien. Nie je jasné, či to je spôsobené pohlavím alebo vplyvom veľkosti tela. Rozdiely v expozícii však nie sú dostatočne veľké na to, aby bola potrebná úprava dávky na základe veľkosti tela alebo pohlavia.

Porucha funkcie obličiek

V populačnej farmakokinetickej analýze použitím údajov z klinických skúšaní u pacientov s metastázujúcim melanómom neovplyvňovala mierna a stredne závažná porucha funkcie obličiek zdanlivý klírens vemurafenibu (klírens kreatinínu > 40 ml/min). Nie sú k dispozícii údaje u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (pozri časti 4.2 a 4.4).

Porucha funkcie pečene

Na základe predklinických údajov a metabolickej bilančnej štúdie u veľkého počtu ľudí je väčšina vemurafenibu eliminovaná pečeňou. V populačnej farmakokinetickej analýze použitím údajov z klinických skúšaní u pacientov s metastatickým melanómom zvýšenia AST a ALT až do trojnásobku horného limitu normálu neovplyvňovali zdanlivý klírens vemurafenibu. Údaje nie sú dostatočné na určenie vplyvu poruchy metabolickej alebo vylučovacej funkcie pečene na farmakokinetiku vemurafenibu (pozri časti 4.2 a 4.4).

Pediatrická populácia

Obmedzené farmakokinetické údaje získané od 6 dospelých pacientov vo veku medzi 15 a 17 rokov štádia melanómu IIIC alebo IV mutácie génu BRAF V600 naznačujú, že farmakokinetické vlastnosti u dospelých sú vo všeobecnosti podobné charakteristike u dospelých. Pre informácie o použití v pediatrickej populácii pozri časť 4.2.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinický bezpečnostný profil vemurafenibu sa hodnotil u potkanov, psov a králikov.

Toxikologické štúdie s opakovanou dávkou identifikovali pečeň a kostnú dreň ako cieľové orgány u psov. Reverzibilné toxické účinky (hepatocelulárna nekróza a degenerácia) v pečeni pri expozíciách nižších ako je predpokladaná klinická expozícia (na základe porovnaní AUC) sa zaznamenali v 13-týždňovej štúdiu uskutočnenej u psov. V predčasne ukončenej 39-týždňovej štúdiu u psov s podávaním dvakrát denne bola zaznamenaná ložisková nekróza kostnej drene u jedného psa pri expozícii zhodnej s predpokladanou klinickou expozíciou (na základe porovnania AUC). V *in vitro* štúdiu cytotoxicity v kostnej dreni sa pozorovala mierna cytotoxicita v niektorých lymfo-hematopoetických bunkových populáciách potkanov, psov a ľudí pri klinicky významných koncentráciách.

Preukázalo sa, že vemurafenib je fototoxický *in vitro*, na kultivovaných myších fibroblastoch po ožiarení UVA, nie však v *in vivo* štúdií uskutočnenej u potkanov s dávkami až do 450 mg/kg/deň (pri expozíciách nižších ako je predpokladaná klinická expozícia (na základe porovnania AUC)). Neuskutočnili sa žiadne špecifické štúdie s vemurafenibom u zvierat na hodnotenie účinku na fertilitu. V toxikologických štúdiách s opakovanou dávkou sa však nezistili žiadne histopatologické nálezy na reprodukčných orgánoch u samcov a samiciek potkanov a psov pri dávkach až do 450 mg/kg/deň (pri expozíciách nižších ako je predpokladaná klinická expozícia na základe porovnania AUC). V štúdiách embryofetálneho vývoja u potkanov a králikov sa nepozorovala teratogenita pri dávkach až do 250 mg/kg/deň a 450 mg/kg/deň (v uvedenom poradí), čo vedie k expozíciám nižším ako je predpokladaná klinická expozícia (na základe porovnania AUC). Expozície v štúdiách embryofetálneho vývoja boli však nižšie ako je klinická expozícia na základe porovnania AUC, preto je ťažké definovať, do akej miery je možné tieto výsledky extrapolovať na ľudí. Preto vplyv vemurafenibu na plod nie je možné vylúčiť. Štúdie týkajúce sa prenatálneho a postnatálneho vývoja sa neuskutočnili.

V *in vitro* hodnoteniach (bakteriálna mutácia [AMES test], chromozómová aberácia ľudských lymfocytov) ani v *in vivo* mikronukleovom teste kostnej drene potkanov uskutočnených s vemurafenibom sa nezistili známky genotoxicity.

Štúdie karcinogenity s vemurafenibom sa neuskutočnili.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

sodná soľ kroskarmelózy
koloidný oxid kremičitý bezvodý
magnéziumstearát
hydroxypropylcelulóza

Filmový obal

polyvinylalkohol
oxid titaničitý (E171)
makrogol 3350
mastenec
červený oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajú sa v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Al/Al blistre s perforáciou umožňujúcou oddelenie jednotlivých dávok.
Veľkosť balenia: 56 x 1 filmom obalených tabliet (7 blisterov po 8 tabliet)

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/12/751/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 17. februára 2012

Dátum posledného predĺženia registrácie: 22. septembra 2016

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOLENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Str. 1
D-79639, Grenzach-Wyhlen
Nemecko

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti**

Požiadavky na predloženie periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽKA

1. NÁZOV LIEKU

Zelboraf 240 mg filmom obalené tablety
vemurafenib

2. LIEČIVO

Každá filmom obalená tableta obsahuje 240 mg vemurafenibu (vo forme ko-precipitátu vemurafenibu a acetátu sukcinátu hypromelózy).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

56 x 1 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa
Na vnútorné použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/12/751/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis

15. POKYNY NA POUŽITIE**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

zelboraf

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH
BLISTRE S PERFORÁCIOU UMOŽŇUJÚCOU ODDELENIE JEDNOTLIVEJ DÁVKY**

1. NÁZOV LIEKU

Zelboraf 240 mg tablety
vemurafenib

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Roche Registration GmbH.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Zelboraf 240 mg filmom obalené tablety vemurafenib

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Zelboraf a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Zelboraf
3. Ako užívať Zelboraf
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Zelboraf
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Zelboraf a na čo sa používa

Zelboraf je protirakovinový liek, ktorý obsahuje liečivo vemurafenib. Používa sa na liečbu dospelých pacientov s melanómom, ktorý sa rozšíril do iných častí tela alebo ho nie je možné odstrániť chirurgicky.

Môže sa používať len u pacientov, ktorých nádor má zmenený (zmutovaný) gén „BRAF“. Táto zmena môže viesť k rozvoju melanómu.

Zelboraf cielene vyhľadáva bielkoviny vytvorené z tohto zmeneného génu a spomaľuje alebo zastavuje rozvoj rakoviny.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Zelboraf

Neužívajte Zelboraf:

- ak ste **alergický** na vemurafenib alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6 tejto písomnej informácie pre používateľa). Príznaky alergických reakcií môžu zahŕňať opuch tváre, pier alebo jazyka, ťažkosť s dýchaním, vyrážku alebo pocit mdloby.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Zelboraf, obráťte sa na svojho lekára.

Alergické reakcie

- **Počas užívania Zelborafu sa môžu vyskytnúť alergické reakcie a môžu byť závažné.** Ak sa u vás objavia akékoľvek príznaky alergickej reakcie, ako je opuch tváre, pier alebo jazyka, ťažkosť s dýchaním, vyrážka alebo pocit mdloby, prestaňte užívať Zelboraf a okamžite vyhľadajte lekársku pomoc.

Závažné kožné reakcie

- **Počas užívania Zelborafu sa môžu vyskytnúť závažné kožné reakcie.** Ak sa u vás objaví kožná vyrážka s ktorýmkoľvek z nasledujúcich príznakov: pľuzgiere na vašej koži, pľuzgiere alebo ranky vo vašich ústach, olupovanie vašej kože, horúčka, sčervenanie alebo opuch vašej tváre, rúk alebo chodidiel, prestaňte užívať Zelboraf a okamžite sa poraďte so svojim lekárom.

Predchádzajúca diagnóza rakoviny

- **Informujte svojho lekára, ak máte aj iný typ rakoviny ako melanóm,** pretože Zelboraf môže spôsobiť zhoršenie určitých typov rakoviny.

Reakcie súvisiace s liečbou ožarovaním (rádioterapia)

- **Informujte svojho lekára, ak ste dostávali, alebo ak budete dostávať rádioterapiu,** pretože Zelboraf môže zhoršiť vedľajšie účinky liečby ožarovaním.

Porucha srdca

- **Informujte svojho lekára, ak máte poruchu srdca, akou je zmena elektrickej aktivity vášho srdca nazývaná „predĺženie QT intervalu“.** Pred liečbou a počas liečby Zelborafom vám váš lekár bude robiť vyšetrenia na kontrolu, či vaše srdce funguje správne. Ak je to potrebné, váš lekár sa môže rozhodnúť dočasne prerušiť vašu liečbu alebo ju úplne ukončiť.

Očné problémy

- **Počas užívania Zelborafu má váš lekár vyšetrovať vaše oči.** Okamžite oznámte svojmu lekárovi, ak sa u vás počas vašej liečby objaví bolesť, opuch, sčervenanie oka, rozmazané videnie alebo iné zmeny videnia.

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy/spojivového tkaniva

- **Informujte svojho lekára, ak spozorujete akékoľvek nezvyčajné zhrubnutie dlaní vašich rúk** spojené so zvieraním prstov smerom dovnútra alebo akékoľvek nezvyčajné zhrubnutie piat chodidiel, ktoré môže byť bolestivé.

Pred liečbou, počas liečby a po nej kontrolujte svoju kožu

- **Ak počas užívania tohto lieku spozorujete akékoľvek zmeny na svojej koži, okamžite to oznámte svojmu lekárovi.**
- Váš lekár vám bude možno chcieť kontrolovať kožu pravidelne počas liečby a ešte 6 mesiacov po liečbe kvôli druhu rakoviny nazývanému „kožný karcinóm z dlaždicových buniek“.
- Táto lézia sa objavuje na slnkom poškodenej koži, zvyčajne je lokálna a môže sa liečiť chirurgickým odstránením.
- Ak váš lekár diagnostikuje tento typ rakoviny kože, bude ju liečiť alebo vás kvôli liečbe pošle inému lekárovi.
- Okrem toho vám váš lekár potrebuje vyšetriť hlavu, krk, ústa, lymfatické uzliny a pravidelne musíte podstúpiť CT vyšetrenie. Je to preventívne opatrenie v prípade, že sa vo vašom tele vyvinie lézia karcinómu z dlaždicových buniek (spinocelulárneho karcinómu). Pred liečbou a na konci liečby sa tiež odporúča vyšetrenie pohlavných orgánov (u žien) a vyšetrenie konečníka.
- Počas užívania Zelborafu sa môžu vyvinúť nové melanómové lézie. Tieto lézie sa zvyčajne odstraňujú chirurgicky a pacienti pokračujú vo svojej liečbe. Tieto lézie je potrebné sledovať tak, ako je to uvedené v prípade spinocelulárneho karcinómu.

Problémy s obličkami alebo pečeňou

- **Informujte svojho lekára, ak máte problémy s obličkami alebo pečeňou.** Môžu ovplyvniť účinok Zelborafu. Váš lekár vám tiež urobí niektoré krvné vyšetrenia, aby skontroloval funkciu vašej pečene a obličiek, a to predtým, ako začnete užívať Zelboraf a počas liečby.

Ochrana pred slnkom

- Ak užívate Zelboraf, môžete sa stať citlivejší na slnečné svetlo a môžete sa spáliť, pričom spálenie môže byť závažné. Počas liečby sa **vyhýbajte vystavovaniu vašej kože priamemu slnečnému svetlu**.
- Ak plánujete ísť na slnko:
 - noste oblečenie, ktoré chráni kožu, vrátane hlavy, tváre, rúk a nôh
 - používajte balzam na pery a širokospektrálny opaľovací krém (minimálne s ochranným faktorom (SPF) 30, aplikujte si ho opakovane každé 2 až 3 hodiny).
- To vám pomôže ochrániť sa pred spálením.

Deti a dospelávajúci

Zelboraf sa neodporúča u detí a dospelávajúcich. Účinky Zelborafu u osôb mladších ako 18 rokov nie sú známe.

Iné lieky a Zelboraf

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky (vrátane liekov, ktoré ste si kúpili v lekárni alebo v supermarkete), **povedzte to pred začiatkom liečby svojmu lekárovi**. Je to veľmi dôležité, pretože používanie viac ako jedného lieku v tom istom čase môže zosilniť alebo oslabiť účinok liekov.

Oznámte svojmu lekárovi, hlavne ak užívate:

- Lieky, o ktorých je známe, že ovplyvňujú srdcový rytmus:
 - lieky na problémy so srdcovým rytmom (napr. chinidín, amiodaron)
 - lieky na depresiu (napr. amitriptylín, imipramín)
 - lieky na bakteriálne infekcie (napr. azitromycín, klaritromycín)
 - lieky na nevoľnosť a vracanie (napr. ondansetron, domperidon).
- Lieky, ktoré sú eliminované predovšetkým metabolizujúcimi bielkovinami nazývanými CYP1A2 (napr. kofeín, olanzapín, teofylín), CYP3A4 (napr. niektoré perorálne kontraceptíva) alebo nazývanými CYP2C8.
- Lieky, ktoré ovplyvňujú bielkovinu nazývanú P-gp alebo BCRP (napr. verapamil, cyklosporín, ritonavir, chinidín, itrakonazol, gefitinib).
- Lieky, ktoré by mohli ovplyvniť bielkovinu nazývanú P-gp (napr. aliskirén, kolchicín, digoxín, everolimus, fexofenadín) alebo bielkovinu nazývanú BCRP (napr. metotrexát, mitoxantrón, rosuvastatín).
- Lieky, ktoré stimulujú metabolizujúce bielkoviny nazývané CYP3A4 alebo metabolizujúci proces nazývaný glukuronidácia (napr. rifampicín, rifabutín, karbamazepín, fenytoín alebo ľubovník bodkovaný).
- Lieky, ktoré silne inhibujú metabolizujúce bielkoviny nazývané CYP3A4 (napr. ritonavir, saquinavir, telitromycín, ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol, nefazodon, atazanavir).
- Liek používaný na prevenciu krvných zrazenín nazývaný warfarín.
- Liek nazývaný ipilimumab, iný liek na liečbu melanómu. Kombinácia tohto lieku so Zelborafom sa neodporúča, vzhľadom na zvýšenú pečenevú toxicitu.

Ak používate ktorýkoľvek z týchto liekov (alebo si nie ste istý), pred užívaním Zelborafu sa poraďte so svojím lekárom.

Tehotenstvo a dojčenie

- **Používajte vhodnú metódu antikoncepcie počas vašej liečby** a minimálne 6 mesiacov po skončení vašej liečby. Zelboraf môže znižovať účinnosť niektorých perorálnych kontraceptív. Ak užívate perorálne kontraceptíva, oznámte to, prosím, svojmu lekárovi.
- Zelboraf sa neodporúča užívať počas tehotenstva, pokiaľ váš lekár nezhodnotí, že prínos pre matku prevyšuje riziko pre dieťa. Nie sú k dispozícii žiadne informácie o bezpečnosti Zelborafu u tehotných žien. Oznámte svojmu lekárovi, ak ste tehotná alebo plánujete otehotnieť.
- Nie je známe, či zložky Zelborafu prechádzajú do materského mlieka. Počas liečby Zelborafom sa dojčenie neodporúča.

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Zelboraf má vedľajšie účinky, ktoré môžu ovplyvniť vašu schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. Uvedomte si, že únava alebo očné problémy môžu byť dôvodom, prečo neviest' vozidlá.

Dôležité informácie o niektorých zložkách Zelborafu

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako užívať Zelboraf

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára.

Koľko tabliet máte užívať

- Odporúčaná dávka sú 4 tablety dvakrát denne (celkom 8 tabliet).
- Užite 4 tablety ráno. Potom užite 4 tablety večer.
- Ak sa u vás objavia vedľajšie účinky, váš lekár môže rozhodnúť, že budete pokračovať v liečbe ale s nižšou dávkou. Zelboraf užívajte vždy presne podľa pokynov vášho lekára.
- V prípade vracania pokračujte v užívaní Zelborafu ako zvyčajne a neužívajte ďalšiu dávku.

Užívanie tabliet

- Neužívajte Zelboraf na prázdny žalúdok pravidelne
- Tablety prehltnite celé a zapite pohárom vody. Tablety nehryzte ani nedrvtte.

Ak užijete viac Zelborafu, ako máte

Ak užijete viac Zelborafu, ako máte, okamžite to oznámte svojmu lekárovi. Užívanie príliš veľkého množstva Zelborafu môže zvýšiť pravdepodobnosť a závažnosť vedľajších účinkov. V súvislosti so Zelborafom sa nepozorovali žiadne prípady predávkovania.

Ak zabudnete užiť Zelboraf

- Ak zabudnete užiť dávku a do ďalšej dávky zostávajú viac ako 4 hodiny, užite svoju dávku hneď ako si na to spomeniete. Potom užite ďalšiu dávku vo zvyčajnom čase.
- Ak do ďalšej dávky zostávajú menej ako 4 hodiny, zabudnutú dávku vynechajte. Potom užite ďalšiu dávku vo zvyčajnom čase.
- Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak prestanete užívať Zelboraf

Je dôležité pokračovať v užívaní Zelborafu tak dlho, ako vám predpísal váš lekár. Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj Zelboraf môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého.

Závažné alergické reakcie

Ak sa u vás vyskytne ktorákoľvek z nasledujúcich reakcií:

- opuch tváre, pier alebo jazyka
- ťažkosti s dýchaním
- vyrážka
- pocit mdloby

okamžite volajte lekára. Neužívajte Zelboraf, pokiaľ sa neporadíte s lekárom.

U pacientov liečených ožarovaním sa môže vyskytnúť zhoršenie vedľajších účinkov z ožiarovania, pred, počas a po liečbe Zelborafom. Táto situácia môže nastať na ožarovaných miestach, ako sú napr. koža, pažerák, močový mechúr, pečeň, konečník alebo pľúca.

Okamžite povedzte svojmu lekárovi, ak spozorujete niektorý z nasledujúcich príznakov:

- kožná vyrážka, pľuzgiere, olupovanie alebo zmeny farby kože
- dýchavičnosť, ktorá môže byť sprevádzaná kašľom, horúčkou alebo zimnicou (pneumonitída)
- problémy alebo bolesť pri prehltaní, bolesť na hrudi, pálenie záhy alebo reflux žalúdočných kyselín (ezofagitída).

Oznámte čo najskôr svojmu lekárovi, ak spozorujete akékoľvek zmeny na svojej koži.

Vedľajšie účinky sú vymenované nižšie podľa frekvencie:

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- Vyrážka, svrbenie, suchá alebo šupinatá koža
- Kožné problémy vrátane bradavíc
- Druh rakoviny kože (kožný karcinóm z dlaždicových buniek)
- Palmárno-plantárny syndróm (t. j. sčervenanie, olupovanie kože alebo pľuzgiere na rukách a chodidlách)
- Spálenie slnkom, vyššia citlivosť na slnečné svetlo
- Strata chuti do jedla
- Bolesť hlavy
- Zmeny chuti
- Hnačka
- Zápcha
- Pocit na vracanie (nevoľnosť), vracanie
- Vypadávanie vlasov
- Bolesť kĺbov, svalov a kostí
- Bolesť v končatinách
- Bolesť chrbta
- Pocit únavy (vyčerpanosť)
- Závraty
- Horúčka
- Opuch zvyčajne v nohách (periférny edém)
- Kašeľ.

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- Typy rakoviny kože (karcinóm bazálnych buniek, nový primárny melanóm)
- Zhrubnutie tkanív pod kožou dlane, ktoré môže spôsobiť ohnutie prstov smerom dovnútra; ak je závažné, môže obmedzovať funkčnosť ruky
- Zápal oka (uveitída)
- Bellova obrna (forma ochrnutia tváre, ktoré je často reverzibilné)
- Pocit brnenia alebo pálenia v rukách a chodidlách
- Zápal kĺbov
- Zápal vlasových korienkov
- Zníženie hmotnosti
- Zápal krvných ciev
- Problém s nervami, ktorý môže vyvolať bolesť, stratu vnímania a/alebo svalovú slabosť (periférna neuropatia)
- Zmeny výsledkov pečeňových testov (zvýšenie ALT, alkalickej fosfatázy a bilirubínu)
- Zmeny v elektrickej aktivite srdca (predĺženie QT intervalu)
- Zápal podkožného tukového tkaniva

- Nezvyčajné výsledky krvného vyšetrenia obličiek (zvýšená hladina kreatinínu)
- Zmena výsledkov pečeňových testov (zvýšenie GGT)
- Znížený počet bielych krviniek (neutropénia).

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

- Alergické reakcie, ktoré môžu zahŕňať opuch tváre a ťažkosti s dýchaním
- Upchatie krvného prietoku do časti oka (oklúzia retinálnej vény)
- Zápal pankreasu
- Zmeny výsledkov pečeňových laboratórných testov alebo poškodenie pečene, vrátane závažného poškodenia pečene, keď je pečeň poškodená do tej miery, že nie je schopná plne vykonávať svoju funkciu
- Typ rakoviny (nekožný karcinóm z dlaždicových buniek)
- Zhrubnutie hlbokých tkanív v chodidle, ktoré môže obmedzovať funkčnosť nohy, ak je závažné

Zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 1000 osôb):

- Zhoršenie typu pre-existujúceho typu rakoviny s mutáciami RAS (chronická myeloidná leukémia, pankreatický adenokarcinóm)
- Typ závažnej kožnej reakcie charakterizovanej vyrážkou sprevádzanou horúčkou a zápalom vnútorných orgánov ako sú pečeň a obličky
- Zápalové ochorenie postihujúce hlavne kožu, pľúca a oči (sarkoidóza)
- Typy poškodenia obličiek vyznačujúce sa zápalom (akútna intersticiálna nefritída) alebo poškodením tubulov (kanálikov) obličiek (akútna tubulárna nekróza).

Hlásenie nežiaducich účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Zelboraf

Tento liek uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a blistri po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Zelboraf obsahuje

- Liečivo je vemurafenib. Každá filmom obalená tableta obsahuje 240 miligramov (mg) vemurafenibu (ako ko-precipitát vemurafenibu a acetátu sukcinátu hypromelózy).
- Ďalšie zložky sú:
 - Jadro tablety: bezvodý koloidný oxid kremičitý, sodná soľ kroskarmelózy, hydroxypropylmetylcelulóza a magnéziumstearát
 - Filmový obal: červený oxid železitý, makrogol 3350, polyvinylalkohol, mastenec a oxid titaničitý.

Ako vyzerá Zelboraf a obsah balenia

Zelboraf 240 mg filmom obalené tablety sú ružovkasto biele až oranžovo biele. Sú oválne s vyrytým „VEM“ na jednej strane.

Tieto filmom obalené tablety sú dostupné v hliníkových blistroch s perforáciou umožňujúcou oddelenie jednotlivej dávky v baleniach po 56 x 1 tabliet.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse
D-79639
Grenzach-Wyhlen
Nemecko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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 Pharmaceuticals 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

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 1 279 4500

Malta

(See United Kingdom)

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

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 Pharmaceuticals 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 7 039831

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

Sverige

Roche AB

Tel: +46 (0) 8 726 1200

United Kingdom (Northern Ireland)

Roche Products (Ireland) Ltd.

Tel: +44 (0) 1707 366000

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v {MM/RRRR}

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu/>.