

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Zelboraf 240 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

240 mg vemurafenibet tartalmaz tablettánként (a vemurafenib és a hipromellóz-acetát-szukcinát koprecipitátumaként).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta).

Rózsaszínes fehér – narancssárgás fehér színű, ovális alakú, kb. 19 mm hosszú, mindkét oldalán domború filmtabletta, egyik oldalán mélynyomású „VEM”-felirattal ellátva.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A vemurafenib a BRAF V600-mutációra pozitív, irreszekábilis vagy metasztatikus melanoma malignumban szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallott monoterápiában (lásd 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

A vemurafenib-kezelést a daganatellenes gyógyszerek alkalmazásában jártas szakorvosnak kell megkezdenie és felügyelnie.

A vemurafenib-kezelés elkezdése előtt a betegeknél egy validált teszttel igazolni kell a BRAF V600-mutációra pozitív tumorstátuszt (lásd 4.4 és 5.1 pont).

Adagolás

A vemurafenib javasolt adagja 960 mg (4 db 240 mg-os tabletta) naponta kétszer, amely 1920 mg teljes napi adagnak felel meg. A vemurafenibet étkezés közben vagy étkezéstől függetlenül is be lehet venni, de kerülni kell, hogy mindkét adagot következetesen üres gyomorra vegye be a beteg (lásd 5.2 pont).

A kezelés időtartama

A vemurafenib-kezelést a betegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan toxicitás megjelenéséig kell folytatni (lásd 1. táblázat és 2. táblázat alább).

Kihagyott adagok

Amennyiben egy adag kimarad, a napi kétszeri adagolás fenntartása érdekében a kihagyott adagot pótolni lehet, de a pótlólagos adagot legkésőbb 4 órával a következő esedékes adag időpontja előtt be kell venni. Egyszerre nem szabad két adagot bevenni.

Hányás

Hányás esetén a vemurafenib alkalmazását követően a beteg ne vegyen be kiegészítő adagot a gyógyszerből, hanem a kezelést a szokásos módon kell folytatnia.

Az adagolás módosítása

A gyógyszer mellékhatások vagy a QTc-megnyúlás rendezése az adag csökkentését, a kezelés átmeneti felfüggesztését és/vagy végleges abbahagyását igényelheti (lásd 1. táblázat és 2. táblázat). Nem javasolt az adagot kétszer 480 mg/nap alá csökkenteni.

Bőreredetű laphámsejtes carcinoma (cuSCC, Cutaneous Squamous Cell Carcinoma) kialakulása esetén a vemurafenib-kezelést változatlan adagban javasolt folytatni (lásd 4.4 és 4.8 pont).

1. táblázat: Útmutató az adagolás módosításához bármely nemkívánatos esemény súlyossági fokozata alapján

| Nemkívánatos esemény fokozata (CTC-AE) ^(a) | Az adag javasolt módosítása |
|---|--|
| 1-es vagy 2-es fokozatú (tolerálható) | Változatlan vemurafenib adag, naponta kétszer 960 mg. |
| 2-es fokozatú (tolerálhatatlan) vagy 3-as fokozatú | |
| Bármely 2-es vagy 3-as fokozatú nemkívánatos esemény első megjelenése | A kezelés felfüggesztése, a 0-1-es fokozat eléréséig. A kezelés kétszer 720 mg/nap adaggal (vagy kétszer 480 mg/nap adaggal, ha az adagot már korábban csökkentették) folytatható. |
| Bármely 2-es vagy 3-as fokozatú nemkívánatos esemény második megjelenése vagy fennállása a kezelés megszakítása után | A kezelés felfüggesztése, a 0-1-es fokozat eléréséig. A kezelés kétszer 480 mg/nap adaggal folytatható (vagy, ha az adagot már korábban csökkentették kétszer 480 mg/nap adagra, végleges abbahagyás). |
| Bármely 2-es vagy 3-as fokozatú nemkívánatos esemény harmadik megjelenése vagy fennállása az adag második csökkentése után | A kezelés végleges abbahagyása. |
| 4-es fokozatú | |
| Bármely 4-es fokozatú nemkívánatos esemény első megjelenése | A kezelés végleges abbahagyása vagy a vemurafenib-kezelés felfüggesztése, a 0-1-es fokozat eléréséig. A kezelés kétszer 480 mg/nap adaggal folytatható (vagy, ha az adagot már korábban csökkentették kétszer 480 mg/nap adagra, végleges abbahagyás). |
| Bármely 4-es fokozatú nemkívánatos esemény második megjelenése vagy bármely 4-es fokozatú nemkívánatos esemény fennállása az adag első csökkentése után | A kezelés végleges abbahagyása. |

^(a)A klinikai nemkívánatos események erősségének fokozata, a Nemkívánatos események kritériumaira vonatkozó általános terminológia (Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 [CTC-AE]) szerint.

Egy nem kontrollos, nyílt, II. fázisú vizsgálatban expozíciófüggő QT-megnyúlást észleltek korábban már kezelt, metasztatikus melanóban szenvedő betegeknél. A QTc-megnyúlás kezelése miatt szükség lehet speciális ellenőrző intézkedésekre (lásd 4.4 pont).

2. táblázat: Útmutató az adagolás módosításához a QT-intervallum megnyúlása esetén

| QTc-érték | Az adag javasolt módosítása |
|---|---|
| Kiindulási QTc-érték 500 ms felett | A kezelés nem javasolt. |
| QTc növekedése meghaladja az 500 ms-os értéket, valamint az a kezelés előtti értéknél több mint 60 ms-mal nagyobb | A kezelés végleges abbahagyása. |
| A QTc értéke először haladja meg az 500 ms-ot a kezelés során és a kezelés előtti értékhez képest történő változás 60 ms alatt marad | A kezelés átmeneti megszakítása, amíg a QTc értéke 500 ms alá csökken. Az ellenőrző intézkedéseket lásd a 4.4 pontban. A kezelés kétszer 720 mg/nap adaggal (vagy, ha az adagot már korábban csökkentették, kétszer 480 mg/nap adaggal) folytatható. |
| A QTc értéke másodszor haladja meg az 500 ms-ot a kezelés során és a kezelés előtti értékhez képest történő változás 60 ms alatt marad | A kezelés átmeneti megszakítása, amíg a QTc értéke 500 ms alá csökken. Az ellenőrző intézkedéseket lásd a 4.4 pontban. A kezelés kétszer 480 mg/nap adaggal folytatható (vagy, ha az adagot már korábban csökkentették kétszer 480 mg/nap adagra, végleges abbahagyás). |
| A QTc értéke harmadszor haladja meg az 500 ms-ot a kezelés során és a kezelés előtti értékhez képest történő változás 60 ms alatt marad | A kezelés végleges abbahagyása. |

Különleges betegcsoportok

Idősek

Nincs szükség az adag módosítására a 65. életévüket betöltött betegeknél.

Vesekárosodás

Vesekárosodásban szenvedő betegek kezelésével kapcsolatban csak korlátozott számú adat áll rendelkezésre. Súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél a megnövekedett gyógyszerexpozíció kockázata nem zárható ki. A súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek szoros monitorozása javasolt (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Májkárosodás

A májkárosodásban szenvedő betegeknél csak korlátozott számú adat áll rendelkezésre. Mivel a vemurafenib a májon keresztül bomlik le, a közepes vagy súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél megnőhet a gyógyszer expozíciója, ezért ezeket a betegeket szorosan monitorozni kell (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

A vemurafenib biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. A jelenleg rendelkezésre álló adatok leírása a 4.8, 5.1 és 5.2 pontokban található, de az adagolásra vonatkozóan ajánlás nem adható.

Nem kaukázusi betegek

A vemurafenib biztonságosságát és hatásosságát nem igazolták nem kaukázusi betegeknél. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

A vemurafenibet szájon át kell alkalmazni. A tablettát egészben és vízzel kell lenyelni, nem szabad szétrágni vagy összetörni.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A vemurafenib-kezelés elkezdése előtt a betegeknél egy validált teszttel igazolni kell a BRAF V600-mutációra pozitív tumorstátuszt. A vemurafenib hatásosságát és biztonságosságát nem igazolták egyértelműen azoknál a betegeknél, akiknél a daganat ritka, a V600E- és V600K-mutációktól eltérő BRAF V600-mutációt expresszál (lásd 5.1 pont). A vemurafenib nem alkalmazható olyan malignus melanomában szenvedő betegek kezelésére, akikre a BRAF vad típusa jellemző.

Túlérzékenységi reakciók

Súlyos túlérzékenységi reakciókat, így anafilaxiás reakciót is jelentettek a vemurafenibbel összefüggésben (lásd 4.3 és 4.8 pont). A súlyos túlérzékenységi reakciók között előfordulhat a Stevens-Johnson-szindróma, a generalizált bőrkivetés, az erythema vagy a hipotenzio. Azoknál a betegeknél, akiknél súlyos túlérzékenységi reakciók alakulnak ki, a vemurafenib-kezelést véglegesen abba kell hagyni.

Bőrreakciók

Vemurafenibbel kezelt betegeknél súlyos bőrreakciókat, így pl. Stevens-Johnson-szindróma és toxikus epidermalis necrolysis ritka eseteit jelentették a kulcsfontosságú klinikai vizsgálat során. A forgalomba hozatalt követően a vemurafenibbel összefüggő eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó, gyógyszer okozta reakciót (DRESS-szindróma, Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) jelentettek (lásd 4.8 pont). Azoknál a betegeknél, akiknél súlyos bőrreakció alakul ki, a vemurafenib-kezelést véglegesen abba kell hagyni.

Sugárkezelés toxicitásának felerősödése

Vemurafenib-kezelés előtt, alatt vagy után sugárkezelésben részesülő betegeknél a „Radiation recall” (a megelőző irradáció által okozott bőrreakció) és radioszenzitizáció eseteit jelentették. A legtöbb esetben a bőr volt érintett de néhány, a belső szerveket is érintő eset halálos kimenetelű volt (lásd 4.5 és 4.8 pont). A vemurafenibet elővigyázatossággal kell alkalmazni a sugárkezeléssel való együttes vagy szekvenciális adagolás során.

QT-megnyúlás

Egy korábban már kezelt, metasztatikus melanomában szenvedő betegeknél végzett, nem kontrollós, nyílt, II. fázisú vizsgálatban az expozíció mértékétől függő QT-megnyúlást észleltek (lásd 4.8 pont). A QT-megnyúlás fokozhatja a kamrai aritmiák, beleértve a torsade de pointes ritmuszavar kockázatát. A vemurafenib-kezelés nem javasolt azoknál a betegeknél, akiknél nem korrigált elektrolitzavar (beleértve a magnéziumot is), hosszú QT-szindróma áll fenn, vagy akik egyéb, ismert QT-intervallum-megnyúlást okozó gyógyszereket szednek.

A vemurafenib-kezelés elkezdése előtt, a kezelés első hónapja után, valamint az adag módosítását követően minden betegnél ellenőrizni kell az EKG-t és az elektrolitszinteket (beleértve a magnézium szintjét is). Szorosabb ellenőrzés javasolt, különösen a közepes vagy súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél, a kezelés első 3 hónapja alatt havonta, majd azt követően 3 havonta vagy gyakrabban is, ha az klinikailag indokolt. Nem javasolt a vemurafenib-kezelés elkezdése, ha a QTc-idő 500 milliszekundum (ms) felett van. Amennyiben a kezelés alatt a QTc-idő meghaladja az 500 ms-ot, a vemurafenib-kezelést átmenetileg fel kell függeszteni, korrigálni kell az elektrolit (beleértve a magnéziumszint) eltéréseit, valamint megfelelően kontrollálni kell a QT-megnyúlás cardialis rizikófaktorait (pl. pangásos szívelégtelenség, bradyarrhythmia). A kezelés újra elkezdhető egy kisebb adaggal (a 2. táblázat szerint), ha a QTc-idő 500 ms alá csökken. A vemurafenib-kezelés végleges elhagyása javasolt, ha a QTc értéke meghaladja az 500 ms-ot, valamint a kezelés előtti értéknél több mint 60 ms-mal nagyobb.

Szemészeti elváltozások

Beszámoltak súlyos szemészeti elváltozások, pl. uveitis, iritis és retinavéna-okklúzió előfordulásáról. A betegeket rendszeresen ellenőrizni kell, esetleges szemészeti elváltozások irányában.

Bőreredetű laphámsejtes carcinoma (cuSCC)

Vemurafenibbel kezelt betegeknél bőreredetű laphámsejtes carcinomás eseteket jelentettek (beleértve a keratoacanthomának vagy a kevert keratoacanthomának minősített altípusokat) (lásd 4.8 pont).

Bőrgyógyászati vizsgálat javasolt minden beteg kezelésének elkezdése előtt, valamint rendszeresen a kezelés során. Minden gyanús bőrelváltozást el kell távolítani, dermatopatológiai vizsgálatra küldeni és a helyi gyakorlatnak megfelelően kezelni. A kezelőorvosnak havonta meg kell vizsgálnia a beteget a bőreredetű laphámsejtes carcinoma kezelése során és azt követően 6 hónapig. Bőreredetű laphámsejtes carcinoma kialakulása esetén a betegek vemurafenib-kezelését változatlan adaggal kell folytatni. Az ellenőrzést a vemurafenib elhagyását követően 6 hónapon keresztül vagy egy másik daganatellenes kezelés megkezdéséig kell folytatni. A betegeket tájékoztatni kell arról, hogy bármilyen bőrelváltozás előfordulását jelezzék kezelőorvosuknak.

Nem bőreredetű laphámsejtes carcinoma (non-cuSCC)

A klinikai vizsgálatokban nem bőreredetű laphámsejtes carcinomás eseteket jelentettek vemurafenibbel kezelt betegeknél. A kezelés elkezdése előtt, majd a kezelés alatt 3 havonta minden betegnél a fej- és nyaktájéki vizsgálatát el kell végezni, amely legalább a szájnyálkahártya megtekintéséből, valamint a nyirokcsomók tapintásából áll. Továbbá, a kezelés elkezdése előtt, majd a kezelés alatt 6 havonta mellkasi komputertomográfiás (CT-) vizsgálatot kell végezni.

Anális, valamint nőknél kismedencei vizsgálat javasolt a kezelés elkezdése előtt és a kezelés végén, illetve amikor ez klinikailag indokolt.

A nem bőreredetű laphámsejtes carcinoma monitorozását a vemurafenib elhagyását követően legalább 6 hónapon keresztül vagy egy másik daganatellenes kezelés megkezdéséig folytatni kell. A kóros elváltozásokat a mindennapi klinikai gyakorlatnak megfelelően kell értékelni.

Új primer melanoma

Új primer melanomákat jelentettek a klinikai vizsgálatokban. Minden esetben eltávolították a bőrelváltozást és a betegek adagolásmódosítás nélkül folytatták a kezelést. A bőrléziók ellenőrzése a bőreredetű laphámsejtes carcinomás esetekre vonatkozóan a fentebb leírtak szerint kell, hogy történjen.

Egyéb rosszindulatú daganatok

A vemurafenib a hatásmechanizmusa révén a RAS-mutációt hordozó rosszindulatú daganatok progresszióját okozhatja (lásd 4.8 pont). A vemurafenib adása előtt az előnyt és kockázatot alaposan mérlegelni kell azoknál a betegeknél, akik egyidejűleg a RAS-mutációt hordozó daganatos betegségben szenvednek vagy ilyen betegségben szenvedtek korábban.

Pancreatitis

A vemurafenibbel kezelt betegeknél pancreatitis előfordulását jelentették. A megmagyarázhatatlan hasi fájdalmat azonnal ki kell vizsgálni (beleértve a szérumamiláz és -lipáz mérését). A pancreatitis-epizódot követően a vemurafenib szedését újrakezdő betegek szoros monitorozása szükséges.

Májkárosodás

A vemurafenibbel összefüggésben májkárosodást, azon belül súlyos májkárosodás eseteit jelentették (lásd 4.8 pont). A májenzimeket (transzaminázokat és alkalikus foszfatázt) és a bilirubinszintet meg kell mérni a kezelés elkezdése előtt, a kezelés alatt pedig havonta, vagy ahogy az klinikailag indokolt, ellenőrizni kell. Kóros laboratóriumi eltérések esetén csökkenteni kell az adagot, illetve fel kell függeszteni vagy véglegesen abba kell hagyni a kezelést (lásd 4.2 és 4.8 pont).

Renalis toxicitás

A vemurafenibbel összefüggésben jelentett renalis toxicitás a szérum-kreatininszint megemelkedésétől az akut interstitialis nephritisig és az akut tubularis necrosisig terjedt. A szérum-kreatininszintet mérni kell a kezelés megkezdése előtt, illetve ellenőrizni kell a terápia alatt, ahogy az klinikailag indokolt (lásd 4.2 és 4.8 pont).

Májkárosodás

A májkárosodásban szenvedő betegeknél a kezdő adag módosítása nem szükséges. Az általános ajánlások szerint ellenőrizhetők azok a betegek, akiknél májmetasztázisok miatt enyhe májkárosodás áll fenn hyperbilirubinaemia nélkül. Közepes illetve súlyos fokú májkárosodásban szenvedő betegek vonatkozásában csak igen korlátozott számú adat áll rendelkezésre. Közepes illetve súlyos fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél megnőhet a gyógyszer expozíciója (lásd 5.2 pont). Ezért ezeket a betegeket szorosan monitorozni kell, főként a kezelés első néhány hete után, mivel hosszabb idő (néhány hét) alatt akkumuláció jöhet létre. Továbbá, a kezelés első három hónapja alatt havonta EKG-ellenőrzés is javasolt.

Vesekárosodás

Az enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél a kezdő adag módosítása nem szükséges. Csak korlátozott számú adat áll rendelkezésre súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél (lásd 5.2 pont). A vemurafenibet megfelelő körültekintéssel kell alkalmazni súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél és a betegek fokozott ellenőrzése szükséges.

Fényérzékenység

A vemurafenibbel kezelt betegeknél fényérzékenységet jelentettek a klinikai vizsgálatok során, melynek kimenetele az enyhétől a súlyosig terjedt (lásd 4.8 pont). Minden beteget tájékoztatni kell arról, hogy kerüljék a napot vemurafenib-kezelés alatt. A gyógyszerrel kezelt betegeket figyelmeztetni kell, hogy a leégés megakadályozása céljából a napsugárzástól védő ruházatot viseljenek és széles spektrumú UV-A/UV-B (ultraibolya A/ultraibolya B) fényvédő krémet és ajakbalzsamot (30-as vagy magasabb fényvédő faktor) alkalmazzanak a szabadban való tartózkodáskor. 2-es (tolerálhatatlan) vagy magasabb fokozatú fényérzékenység esetén javasolt az adag módosítása (lásd 4.2 pont).

Dupuytren-kontraktúra és a plantaris fascia fibromatosisa

A vemurafenib alkalmazásakor Dupuytren-kontraktúrát és a plantaris fascia fibromatosisát jelentették. Az esetek többsége enyhe vagy közepesen súlyos volt, de súlyos, mozgáskorlátozottságot okozó Dupuytren-kontraktúra eseteit is jelentették (lásd 4.8 pont).

Ezeket az eseteket a dózis csökkentésével, a terápia megszakításával vagy befejezésével kell kezelni (lásd 4.2 pont).

A vemurafenib hatása más gyógyszerekre

A vemurafenib növelheti a döntően a CYP1A2 által metabolizált gyógyszerek plazmaexpozícióját, illetve csökkentheti a döntően a CYP3A4 által metabolizált gyógyszerek plazmaexpozícióját. A vemurafenib együttládása nem javasolt olyan szerekkel, melyeket a CYP1A2 és a CYP3A4 metabolizálnak, és szűk terápiás ablakkal rendelkeznek. A döntően a CYP1A2 vagy CYP3A4 által metabolizált gyógyszerek dózisének módosítását a terápiás ablakuk nagyságának alapján kell megfontolni a vemurafenibbel való együttládást megelőzően (lásd 4.5 és 4.6 pont).

A vemurafenib és warfarin együttládása esetén megfelelő óvatossággal kell eljárni és az INR (Nemzetközi Normalizált Ráta) gyakoribb monitorozását meg kell fontolni.

A vemurafenib növelheti azoknak a gyógyszereknek a plazmaexpozícióját, melyek a P-gp szubsztájai. A vemurafenib P-gp-szubsztáttal való együttládása során óvatosan kell eljárni. Vemurafenibbel történő együttládás során, a P-gp-szubsztát azon gyógyszerei esetében (pl. digoxin, dabigatran etexilat és aliskiren), melyeknek szűk a terápiás indexe (lásd 4.5 pont), a dózis csökkentése és/vagy kiegészítő gyógyszer-szint-monitorozás mérlegelhető.

Más gyógyszerek hatása a vemurafenibre

Együttládása a CYP3A4, a P-glikoprotein és a glükuronidáció erős induktoraival (pl. rifampicin, rifabutin, karbamazepin, fenitoin vagy közönséges orbáncfű [hypericin]) a vemurafenib-expozíció csökkenéséhez vezethet és ezt el kell kerülni, amennyiben lehetséges (lásd 4.5 pont). Alternatív, kevésbé induktív hatású kezeléseket alkalmazását kell megfontolni a vemurafenib

hatásosságának fenntartására. A vemurafenib erős CYP3A4-/P-glikoprotein-gátlókkal történő együttadásakor körültekintéssel kell eljárni. A betegek gyógyszerbiztonsági szempontból való szoros monitorozása szükséges és a gyógyszerek adagolását módosítani kell, ha az klinikailag indokolt (lásd 1. táblázat a 4.2 pontban).

Együttes alkalmazás ipilimumabbal

Egy I. fázisú vizsgálatban a transzaminázszintek (a normálérték felső határánál ötször nagyobb ALAT- (SGPT-) vagy ASAT- (SGOT-) szint) és a bilirubinszint (a normálérték felső határánál háromszor nagyobb össz-bilirubinszint) 3. fokozatúig történő, tüneteket nem okozó emelkedését jelentették ipilimumab (3 mg/kg) és vemurafenib (960 mg, naponta kétszer vagy 720 mg, naponta kétszer) egyidejű adása esetén. Ezen előzetes adatok alapján az ipilimumab és a vemurafenib együttes adása nem javasolt.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A vemurafenib hatása a gyógyszer-metabolizáló enzimekre

Egy metasztatizáló melanómában szenvedő betegekkal végzett *in vivo* gyógyszer-interakciós vizsgálat eredményei azt mutatták, hogy a vemurafenib egy közepesen erős CYP1A2-gátló és CYP3A4-induktor.

A vemurafenib együttadása olyan szerekkel, melyeket a CYP1A2 metabolizál (pl. agomelatin, aloszetron, duloxetin, melatonin, ramelteon, takrin, tizanidin, teofillin) és szűk terápiás ablakkal rendelkeznek, nem javasolt. Amennyiben az együttes alkalmazást nem lehet elkerülni, körültekintően kell eljárni, mivel a vemurafenib növelheti a CYP1A2-szubsztrátok plazmaexpozícióját. Az együttesen alkalmazott CYP1A2-szubsztrátok dózisének csökkentése mérlegelhető, ha az klinikailag indokolt. A vemurafenib együttadása 2,6-szeresére növelte a koffein (CYP1A2-szubsztrát) plazmaexpozíció-(AUC-) értékét. Egy másik klinikai vizsgálatban a vemurafenib az egyszeri 2 mg-os dózisú tizanidin (CYP1A2-szubsztrát) C_{max} -értékét körülbelül 2,2-szeresére, illetve AUC-értékét 4,7-szeresére növelte.

A vemurafenib együttadása olyan szerekkel, melyeket a CYP3A4 metabolizál és szűk terápiás ablakkal rendelkeznek, nem javasolt. Amennyiben az együttes alkalmazást nem lehet elkerülni, körültekintően kell eljárni, mivel a vemurafenib csökkentheti a CYP3A4-szubsztrátok plazmakoncentrációját, és ezért ezeknek a szereknek a hatásosága gyengülhet. Ez alapján a vemurafenibvel együtt adott, CYP3A4 által metabolizált fogamzásgátló tabletták hatásosága csökkenhet. A szűk terápiás ablakkal rendelkező CYP3A4-szubsztrátok adagjának módosítása megfontolható, ha az klinikailag indokolt (lásd 4.4 és 4.6 pont). Egy klinikai vizsgálatban a vemurafenib együttes alkalmazásával a midazolám (CYP3A4-szubsztrát) AUC-je átlagosan 39%-kal (maximális csökkenés legfeljebb 80%) csökkent.

In vitro a CYP2B6 enyhe indukcióját írták le a vemurafenib 10 mikromol-os koncentrációjában. Jelenleg nem ismert, hogy a vemurafenib 100 mikromol-os koncentrációban (kb. 50 mikrogramm/ml) - melyet a betegeknél egyensúlyi állapotban mértek - csökkentheti-e az egyidejűleg alkalmazott CYP2B6-szubsztrátok, így pl. a bupropion plazmakoncentrációját.

A vemurafenib együttadása az S-warfarin (CYP2C9-szubsztrát) AUC-értékének 18%-os növekedését eredményezte. A vemurafenib és warfarin együttadása esetén körültekintéssel kell eljárni és mérlegelni kell az INR (Nemzetközi Normalizált Ráta) gyakoribb monitorozását (lásd 4.4 pont).

A vemurafenib *in vitro* közepesen erősen gátolta a CYP2C8-at. A megfigyelés *in vivo* relevanciája nem ismert, de egy együttesen alkalmazott CYP2C8-szubsztrátra kifejtett klinikailag releváns hatás kockázatát nem lehet kizárni. A szűk terápiás ablakkal rendelkező CYP2C8-szubsztrátok együttes alkalmazásakor óvatosan kell eljárni, mivel a vemurafenib növelheti ezek koncentrációját.

A vemurafenib hosszú felezési ideje miatt lehetséges, hogy egy egyidejűleg alkalmazott gyógyszerre kifejtett teljes gátló hatás nem figyelhető meg 8 napnál rövidebb vemurafenib-kezelés esetén. Ezért a vemurafenib-kezelés abbahagyása után egy 8 napos gyógyszermentes (kimosási) időszakra lehet szükség, hogy egy következő kezeléssel ne alakuljon ki interakció.

Sugárkezelés

A sugárkezelés toxicitásának felerősödését jelentették vemurafenibbel kezelt betegeknél (lásd 4.4 és 4.8 pont). Az esetek többségében a betegek 2 Gy/nap vagy annál nagyobb dózisban kapták a sugárkezelést (hypofrakcionált kezelések).

A vemurafenib hatásai a gyógyszertranszportrendszerre

In vitro vizsgálatokban kimutatták, hogy a vemurafenib gátlószere az efflux-transzporter P-glikoproteinnek (P-gp) és emlőrákrezisztencia-fehérjének (BCRP, breast cancer resistant protein).

Egy gyógyszer-interakciós klinikai vizsgálat azt mutatta, hogy a vemurafenib többszöri orális dózisa (960 mg naponta kétszer) növelte az egyszeri orális dózisban alkalmazott, P-gp-szubsztrát digoxin expozícióját, a digoxin AUC_{last} kb. 1,8-szeresére, míg a C_{max}-érték kb. 1,5-szeresére nőtt. Körültekintően kell eljárni a vemurafenib P-gp-szubsztrátokkal (például aliszkirén, ambriszentán, kolchicin, dabigatrán-etexilát, digoxin, everolimusz, fexofenadin, lapatinib, maravirok, nilotinib, pozakonazol, ranolazin, sziirolimusz, szitagliptin, talinolol, topotekán) való együttes alkalmazása során és az együttadott gyógyszer adagjának csökkentése megfontolható, ha az klinikailag indokolt. Olyan P-gp-szubsztrátok esetében, melyek terápiás indexe szűk, megfontolandó a gyógyszer szint kiegészítő monitorozása (pl. digoxin, dabigatrán-etexilát és aliszkirén) (lásd 4.4 pont).

A vemurafenib hatása azokra a gyógyszerekre, melyek az emlőrákrezisztencia-fehérje (BCRP) szubsztrátjai nem ismert. Nem lehet kizárni, hogy a vemurafenib növelheti az emlőrákrezisztencia-fehérje (BCRP) által transzportált gyógyszerek (például metotrexát, mitoxantron, rozuvasztatin) expozícióját.

Számos rákellenes gyógyszer az emlőrákrezisztencia-protein (BCRP) szubsztrátja, és ezért fennáll ezek vemurafenibbel való interakciójának elméleti kockázata.

A vemurafenib esetleges hatása más transzportrendszerre jelenleg nem ismert.

Egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek hatása a vemurafenibre

In vitro vizsgálatok arra utalnak, hogy CYP3A4-metabolizmus és -glükuronidáció felelős a vemurafenib metabolizmusáért. Úgy tűnik, hogy egy másik fontos eliminációs útvonal az epével történő ürülés. *In vitro* vizsgálatokban kimutatták, hogy a vemurafenib az efflux transzporter P-glikoprotein (P-gp) és az emlőrákrezisztencia-fehérje (BCRP) szubsztrátja. Jelenleg nem ismert, hogy a vemurafenib szubsztrátja-e más transzportfehérjéknek is. A CYP3A4 erős induktorainak vagy gátlószereinek, illetve a transzportfehérjék aktivitását serkentő vagy gátló szerek együttes alkalmazása módosíthatja a vemurafenib koncentrációját.

Az itakonazol, egy erős CYP3A4-/P-gp-gátló együttadása körülbelül 40%-kal növelte a vemurafenib egyensúlyi plazmaexpozícióját (AUC). Fokozott elővigyázatosság javasolt a vemurafenib, valamint a CYP3A4-aktivitást, a glükuronidációt és/vagy a transzportfehérjéket erősen gátló szerek (pl. ritonavir, szakinavir, telitromicin, ketokonazol, itakonazol, vorikonazol, pozakonazol, nefazodon, atazanavir) kombinációjának alkalmazásakor. Ezen gyógyszerekkel egyidejűleg kezelt betegek gyógyszerbiztonsági szempontból történő szoros monitorozása szükséges, és a gyógyszerek adagolását módosítani kell, ha az klinikailag indokolt (lásd 1. táblázat a 4.2 pontban).

Egy klinikai vizsgálatban a vemurafenib egyszeri, 960 mg-os adagjának együttadása rifampicinnel jelentősen, megközelítőleg 40%-kal csökkentette a vemurafenib plazmaexpozícióját. A P-gp-t, a glükuronidációt és/vagy a CYP3A4-aktivitást erősen indukáló szerek (pl. rifampicin, rifabutin, karbamazepin, fenitoin vagy közönséges orbáncfű [*Hypericum perforatum*]) egyidejű alkalmazása esetén a vemurafenib expozíciója szuboptimálissá válhat, ezért együttadásuk kerülendő.

A P-gp-t és az emlőrákrezisztencia-fehérjét (BCRP) gátló szerek, melyek nem erős CYP3A4-gátlók, hatása nem ismert. Nem lehet kizárni, hogy a vemurafenib farmakokinetikáját érinthetik ilyen, a P-gp-t befolyásoló szerek (pl. verapamil, ciklosporin, kinidin) vagy a BCRP-t befolyásoló szerek (pl. ciklosporin, gefitinib).

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők/Fogamzásgátlás nők esetében

Fogamzóképes korban lévő nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés alatt és legalább 6 hónapig azt követően.

A vemurafenib csökkentheti a hormonális fogamzásgátló szerek hatásosságát (lásd 4.5 pont).

Terhesség

A vemurafenib terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ.

A vemurafenib nem bizonyult teratogénnek patkány- vagy nyúlembriókban/-magzatokban (lásd 5.3 pont). Állatkísérletek azt mutatták, hogy a vemurafenib átjut a placentán. A vemurafenib - hatásmechanizmusa alapján - terhes nőnél alkalmazva magzati károsodást válthat ki. A vemurafenibet nem szabad terhes nőknél alkalmazni, kivéve, ha a terápia lehetséges előnye az anyára nézve meghaladja a lehetséges kockázatot a magzatra nézve.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a vemurafenib kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Az anyatejjel táplált újszülöttre/csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. A vemurafenib alkalmazása előtt el kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy megszakítják a kezelést, figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermekre nézve, valamint a terápia előnyét a nőre nézve.

Termékenység

A vemurafenib termékenységre gyakorolt hatásának értékelésére speciális, állatokon végzett vizsgálatok nem történtek. Azonban a patkányokon és kutyákon végzett ismételt adagolású dózistoxicitási vizsgálatok során a hím és nőstény állatok reproduktív szerveinek hisztopatológias elváltozását nem jegyezték fel (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A vemurafenib kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A betegeket tájékoztatni kell a lehetséges fáradékonyságról vagy szemproblémákról, ami miatt esetleg nem vezethetnek.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági tulajdonságok összefoglalása

A vemurafenib leggyakrabban jelentett bármilyen fokozatú (30% feletti) gyógyszer mellékhatásai (ADR) közé tartozik az arthralgia, fáradékonyság, bőrkiütés, fényérzékenységi reakció, alopecia, émelygés, hasmenés, fejfájás, pruritus, hányás, bőrpapilloma és hyperkeratosis. A leggyakoribb ($\geq 5\%$) 3-as fokozatú gyógyszer mellékhatások a bőreredetű laphámsejtes carcinoma, keratoacanthoma, bőrkiütés, arthralgia és emelkedett gamma-glutamil transferáz (GGT) voltak. A bőreredetű laphámsejtes carcinoma kezelése általában lokális excisio volt.

A gyógyszer-mellékhatások táblázatos felsorolása

Az alábbiakban a melanomás betegeknél észlelt, kezeléssel összefüggő gyógyszer mellékhatások felsorolása látható a MedDRA-szervrendszerek, a gyakoriság és a súlyossági fokozat szerint csoportosítva. A gyakoriság osztályozására a következő kategóriák használatosak:

Nagyon gyakori ($\geq 1/10$)

Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$)

Nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$)

Ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$)

Nagyon ritka ($< 1/10\ 000$)

Ebben a részben a gyógyszer mellékhatások egy BRAF-V600-mutációra pozitív, irreszekábilis vagy IV-es stádiumú melanómában szenvedő felnőtt betegeknél végzett III. fázisú, randomizált, nyílt vizsgálat eredményeiből, valamint egy BRAF V600-mutációra pozitív, IV-es stádiumú melanómában szenvedő, korábban legalább egy sikertelen szisztémás kezelésen átesett betegeknél végzett II. fázisú,

egykarú vizsgálat eredményeiből, összesen 468 betegről származnak (lásd 5.1 pont). Ezen kívül az összes klinikai vizsgálat és a forgalomba hozatalt követő biztonságossági jelentésekből származó gyógyszer mellékhatás is jelentésre került. Minden feltüntetett esemény a II. és III. fázisú vizsgálatokban észlelt legmagasabb százalékon alapul. Az egyes szervrendszereken belül az azonos előfordulási gyakorisági csoportba tartozó gyógyszer mellékhatások a csökkenő súlyosság sorrendjében kerülnek felsorolásra, és a toxicitás értékeléséhez az NCI-CTCAE v 4.0 (National Cancer Institute – a nemkívánatos események kritériumaira vonatkozó általános terminológia) rendszerének alkalmazásával kerültek jelentésre.

3. táblázat: A II vagy III. fázisú vizsgálatban vemurafenibbel kezelt betegeknél előforduló gyógyszer mellékhatások, és az összes klinikai vizsgálatból⁽¹⁾ és forgalomba hozatalt követő⁽²⁾ biztonságossági jelentésekből származó események

| Szervrendszer | <i>Nagyon gyakori</i> | <i>Gyakori</i> | <i>Nem gyakori</i> | <i>Ritka</i> |
|---|---|--|---|---|
| Fertőző betegségek és parazita fertőzések | | folliculitis | | |
| Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is) | a bőr laphámsejtes carcinómája ^(d) , keratoacanthoma, seborrheás keratosis, bőrpapilloma | basalsejtes carcinoma, új primer melanoma ⁽³⁾ | nem bőreredetű laphámsejtes carcinoma ⁽¹⁾⁽³⁾ | krónikus myelomonocytás leukaemia ⁽²⁾⁽⁴⁾ , hasnyálmirigy-adenocarcinoma ⁽⁵⁾ |
| Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek | | neutropenia thrombocytopenia ⁽⁶⁾ | | |
| Immunrendszeri betegségek és tünetek | | | | sarcoidosis ^{(1)(2)(j)} |
| Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek | étvágy csökkenés | | | |
| Idegrendszeri betegségek és tünetek | fejfájás, ízérezésvizsgálat zavar, szédülés | VII. agyideg bénulása, perifériás neuropathia, | | |
| Szembetegségek és szemészeti tünetek | | uveitis, | retinavéna okklúziója, iridocyclitis | |
| Érbetegségek és tünetek | | vasculitis | | |
| Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek | köhögés | | | |
| Emésztőrendszeri betegségek és tünetek | hasmenés, hányás, hányinger, székrekedés | stomatitis | pancreatitis ⁽²⁾ | |
| Máj- és epebetegségek, illetve tünetek | | | májkárosodás ^{(1)(2)(g)} | |

| Szervrendszer | <i>Nagyon gyakori</i> | <i>Gyakori</i> | <i>Nem gyakori</i> | <i>Ritka</i> |
|---|---|---|---|---|
| A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei | fényérzékenységi reakció, aktinikus keratosis, bőrkiütés, maculopapularis bőrkiütés, pruritus, hyperkeratosis, erythema, palmo-plantaris erythrodysaesthesia szindróma, alopecia, bőrszárazság, napégés | papularis bőrkiütés, panniculitis (beleértve az erythema nodosumot), keratosis pilaris | toxikus epidermalis necrolysis ^(e) , Stevens-Johnson-szindróma ^(f) | eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó, gyógyszer okozta reakció ⁽¹⁾⁽²⁾ |
| A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei | arthralgia, myalgia, végtagfájdalom, musculoskeletalis fájdalom, hátfájdalom | arthritis | plantaris fascia fibromatosisa ⁽¹⁾⁽²⁾ Dupuytren-kontraktúra ⁽¹⁾⁽²⁾ | |
| Vese-és húgyuti betegségek és tünetek | | | | akut interstitialis nephritis ^{(1)(2)(h)} , akut tubularis necrosis ^{(1)(2)(h)} |
| Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók | fáradékonyság, pyrexia, perifériás oedema, asthenia | | | |
| Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei | | ALAT-szint növekedése ^(c) alkalikus foszfatáz emelkedése ^(c) , ASAT-szint növekedése ^(c) , bilirubinszint emelkedése ^(c) , GGT-szint növekedése ^(c) , testtömeg-csökkenés elektrokardiogram QT- megnyúlása, emelkedett kreatininszint a vérben ^{(1)(2)(h)} , | | |
| Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények | | sugárkezelés toxicitásának felerősödése ⁽¹⁾⁽²⁾⁽ⁱ⁾ | | |

⁽¹⁾ az összes klinikai vizsgálat biztonságossági jelentéseiből származó esemény

⁽²⁾ a forgalomba hozatal követően jelentett események

⁽³⁾ a gyógyszer és a nemkívánatos esemény közötti okozati összefüggés egy ésszerű lehetőség lehet

⁽⁴⁾ előzetesen fennálló, NRAS-mutációval társuló krónikus myelomonocytás leukaemia progressziója

⁽⁵⁾ előzetesen fennálló, KRAS-mutációval társuló hasnyálmirigy adenocarcinoma progressziója

⁽⁶⁾ A II. fázisú és a III. fázisú vizsgálatok alapján

Egyes gyógyszermellékhatások leírása

Májenzimszint emelkedés^(c)

A III. fázisú klinikai vizsgálatban jelentett májenzimszint eltérések az alábbiakban úgy kerültek feltüntetésre, hogy azon betegek arányát mutatják, akiknél a kezelés elkezdése után 3-4-es fokozatú májenzimszint-eltérés alakult ki:

- Nagyon gyakori: GGT
- Gyakori: ALAT (SGPT), alkalikus foszfatáz, bilirubin
- Nem gyakori: ASAT (SGOT)

Nem fordult elő 4-es fokozatot elérő ALAT- (SGPT-), alkalikusfoszfatáz- vagy bilirubin-emelkedés.

Májkárosodás ^(g)

A gyógyszer által kiváltott májkárosodás kritériumrendszerét egy orvosokból és tudósokból álló nemzetközi szakértő csoport dolgozta ki, mely alapján a májkárosodást a következő laboratóriumi eltérések bármelyikeként definiálták:

- A normálérték felső határának 5-szörösét elérő vagy azt meghaladó ALAT (SGPT)
- A normálérték felső határának 2-szeresét elérő vagy azt meghaladó alkalikus foszfatáz (ALP) (anélkül, hogy más oka lenne az ALP emelkedésnek)
- A normálérték felső határának 3-szorosát elérő vagy azt meghaladó ALAT (SGPT), a bilirubinszint egyidejű, a normálérték felső határának 2-szeresét meghaladó emelkedésével

Bőreredetű laphámsejtes carcinoma (cuSCC) ^(d)

A vemurafenibbel kezelt betegeknél beszámoltak bőreredetű laphámsejtes carcinoma eseteiről. A bőreredetű laphámsejtes carcinoma incidenciája vemurafenibbel kezelt betegeknél az összes klinikai vizsgálatban kb. 20% volt. Az eltávolított léziókat egy független központi dermatopatológiai laboratórium is értékelte és nagy részüket (52%) a „laphám-carcinoma keratoacanthoma-altípusa” vagy „laphám-carcinoma kevert keratoacanthoma-jelekkel” csoportokba sorolták. Az „egyéb” csoportba sorolt (43%) léziók döntő része benignus bőrelváltozás volt (pl. verruca vulgaris, aktinikus keratosis, benignus keratosis, cysta/benignus cysta). A bőreredetű laphámsejtes carcinoma általában a kezelés elején alakult ki, az első megjelenésig eltelt idő mediánértéke 7-8 hét volt. Azoknál a betegeknél, akiknél bőreredetű laphámsejtes carcinoma alakult ki, kb. 33%-ban egynél több lézió megjelenését is észlelték, és az egyes léziók megjelenése között eltelt idő mediánértéke 6 hét volt. A bőreredetű laphámsejtes carcinomás esetek kezelése általában egyszerű excísióval történt és a betegek általában az adag módosítása nélkül folytatták a kezelést (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Nem bőreredetű laphámsejtes carcinoma (non-cuSCC)

Nem bőreredetű laphámsejtes carcinomás eseteket jelentettek a vemurafenibbel kezelt betegek körében a klinikai vizsgálatokban való részvételük során. A nem bőreredetű laphámsejtes carcinomára vonatkozó surveillance-t a 4.4 pontban leírtak szerint kell elvégezni.

Új primer melanoma

Új primer melanomákat jelentettek a klinikai vizsgálatokban. Minden esetben eltávolították a bőrelváltozást és a betegek az adagolás módosítása nélkül folytatták a kezelést. A bőrléziók ellenőrzése a 4.4 pontban leírtak szerint kell, hogy történjen.

Sugárkezelés toxicitásának felerősödése ⁽ⁱ⁾

A jelentett esetek „Radiation recall”-tünetek, sugárzás okozta bőrsérülés, irradiációs pneumonitis, irradiációs oesophagitis, irradiációs proctitis, irradiációs hepatitis, irradiációs cystitis és irradiációs necrosis voltak.

Egy III. fázisú klinikai vizsgálatban (MO25515, n = 3219) a sugárkezelés toxicitásának felerősödését nagyobb gyakorisággal jelentették az olyan betegeknél, akik a vemurafenib-terápia előtt és a terápia alatt is kaptak sugárkezelést (9,1%), mint azoknál a betegeknél, akik egyidejűleg kaptak sugárkezelést és vemurafenibet (5,2%), vagy azoknál, akiknél a sugárkezelés megelőzte a vemurafenib-kezelést (1,5%).

Túlérzékenységi reakciók ^(e)

Súlyos túlérzékenységi reakciókat, ezen belül anafilaxiát jelentettek a vemurafenibbel összefüggésben. A súlyos túlérzékenységi reakciók között lehetnek Stevens–Johnson-szindróma, generalizált bőrkkiütés, erythema vagy hipotenzió. Azoknál a betegeknél, akik súlyos túlérzékenységi reakciókat mutatnak, a vemurafenib-kezelést véglegesen abba kell hagyni (lásd 4.4 pont).

Bőrreakciók^(f)

Vemurafenibbel kezelt betegeknél súlyos bőrreakciókat, így pl. Stevens-Johnson-szindróma és toxikus epidermalis necrolysis ritka eseteit jelentették a kulcsfontosságú klinikai vizsgálatban. Azoknál a betegeknél akiknél súlyos bőrreakció alakul ki, a vemurafenib-kezelést véglegesen abba kell hagyni.

QT-megnyúlás

Egy nyílt, nem kontrollos, kétszer 960 mg/nap dózisu vemurafenibbel kezelt 132 betegen végzett, II. fázisú QT-alvizsgálatból (NP22657) származó EKG adatok központi elemzése a QTc-idő (korrigált QT) expozíciófüggő megnyúlását mutatta. Az átlagos QTc-hatás a kezelés első hónapja után stabilizálódott 12-15 ms között, a legnagyobb átlagos QTc-megnyúlást (15,1 ms; a 95%-os konfidencia-intervallum [CI] felső határa: 17,7 ms) a kezelés első 6 hónapjában észlelték (n = 90 beteg). Két betegnél (1,5%) a kezeléssel összefüggő, 500 ms-ot meghaladó abszolút QTc-időt észleltek (CTC 3-as fokozat) és csak egy betegnél (0,8%) észleltek a kiinduláshoz viszonyított 60 ms-ot meghaladó QTc-idő-növekedést (lásd 4.4 pont).

Akut vesekárosodás

A vemurafenibbel összefüggésben renalis toxicitás eseteit jelentették, ezek a kreatininszint megemelkedésétől az akut interstitialis nephritisig és az akut tubularis necrosisig terjedtek, néhányat dehidrációs események kapcsán figyeltek meg. A szérumban a kreatininszint emelkedése többnyire enyhe (a normálérték felső határának >1-1,5-szerese) és közepes fokú (a normálérték felső határának >1,5-3-szorosa) volt, illetve visszafordítható jellegűnek bizonyult (lásd 4. táblázat).

4. táblázat: A kreatininszint változása a III. fázisú vizsgálatban a vizsgálat kezdetétől

| | Vemurafenib (%) | Dakarbazin (%) |
|---|-----------------|----------------|
| A változás mértéke ≥ 1 a kiindulástól számítva, bármely fokozatra | 27,9 | 6,1 |
| A változás mértéke ≥ 1 a kiindulástól számítva, 3. vagy magasabb fokozatra | 1,2 | 1,1 |
| • 3. fokozatra | 0,3 | 0,4 |
| • 4. fokozatra | 0,9 | 0,8 |

5. táblázat: Akut vesekárosodás esetei a III. fázisú vizsgálatban

| | Vemurafenib (%) | Dakarbazin (%) |
|---|-----------------|----------------|
| Akut vesekárosodás esetei* | 10,0 | 1,4 |
| Dehidrációs eseményekkel összefüggő akut vesekárosodás esetei | 5,5 | 1,0 |
| Dózismódosítás akut vesekárosodás miatt | 2,1 | 0 |

Mindegyik gyógyszernél az esetek százalékos értékei minden esetben a teljes betegexpozícióra vonatkozóan kerültek feltüntetésre.

*Tartalmazza az akut vesekárosodást, beszűkült veseműködést és az akut vesekárosodásra utaló laboratóriumi eltéréseket is.

Sarcoidosis⁽ⁱ⁾

A vemurafenibbel kezelt betegeknél sarcoidosis eseteit jelentették, melyek főleg a bőrt, a tüdőt és a szemet érintették. Az esetek többségében a vemurafenib adagolását folytatták, és a sarcoidosis vagy elmúlt vagy megmaradt.

Különleges betegcsoportok

Idősek

A III. fázisú vizsgálatban a 336 irrezekábilis vagy metasztatikus melanómában szenvedő, vemurafenibbel kezelt beteg közül 94 beteg (28%) volt 65 éves vagy idősebb. Idősebb betegeknél (65 éves vagy idősebb) nagyobb lehet a gyógyszer mellékhatások, így a bőreredetű laphámsejtes carcinoma, az étvágycsökkenés és a szívbetegségek valószínűsége.

Nem

A vemurafenib klinikai vizsgálataiban a 3-as fokozatú gyógyszer mellékhatások közül gyakrabban jelentettek nőknél bőrkiütést, arthralgiát és fényérzékenységet, mint férfiaknál.

Gyermekek és serdülők

A vemurafenib biztonságosságát gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. Egy klinikai vizsgálatban résztvevő hat, serdülőkorú betegnél új biztonságossági szignálokat nem észleltek.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

A vemurafenib túladagolásának nincs specifikus antidotuma. Gyógyszer mellékhatások kialakulása esetén a betegnek megfelelő tüneti kezelést kell kapnia. Nem figyeltek meg vemurafenib-túladagolási eseteket a klinikai vizsgálatok során. Túladagolás gyanúja esetén a vemurafenib-kezelést fel kell függeszteni és szupportív ellátást kell kezdeményezni.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Daganatellenes szerek, Proteinkináz-inhibitorok, ATC kód: L01EC01

Hatásmechanizmus és farmakodinámiás hatások

A vemurafenib a BRAF szerin-treonin-kináz-enzim inhibitora. A BRAF-gén mutációi a BRAF-fehérjék konstitutív aktivációját eredményezik, amely sejtproliferációhoz vezet a növekedési faktorok kötődése nélkül is.

A biokémiai assay-ek során nyert preklinikai adatok kimutatták, hogy a vemurafenib erősen képes gátolni a 600-as kodon mutációi által aktivált BRAF-kinázokat (6. táblázat).

6. táblázat: A vemurafenib kináz gátló hatása különböző BRAF kinázokra

| Kináz | A V600-mutációra pozitív melanoma becsült gyakorisága ⁽¹⁾ | 50%-os Inhibitoros Koncentráció (nmol) |
|-----------------------|--|--|
| 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 |

⁽¹⁾ 16 403 feljegyzett, a BRAF 600-as kodon mutációjával rendelkező melanoma adataiból becsült, a COSMIC adatbázis 71. publikált kiadása szerint (2014. november)

Ezt a gátlást igazolták a rendelkezésre álló, mutáns BRAF V600-at expresszáló melanoma-sejtvonalakban ERK (extracelluláris szignál-regulált kináz) foszforilációs és celluláris antiproliferációs assay-ek segítségével. Celluláris anti-proliferációs assay-ekkel az IC₅₀-érték (50%-os Inhibitoros Koncentráció) V600-mutáns sejtvonalakban (V600E, V600R, V600D és V600K mutáns sejtvonal) 0,016 és 1,131 mikromol között volt, míg vad típusú BRAF-sejtvonalakban az IC₅₀ érték 12,06 és 14,32 mikromol között volt.

A BRAF mutációs státusz meghatározása

A vemurafenib-kezelés elkezdése előtt a betegeknek egy validált teszttel igazolt BRAF V600-mutációra pozitív tumorstátusszal kell rendelkezniük. A II. és III. fázisú klinikai vizsgálatokban a vizsgálatra alkalmas betegeket egy real-time (valós-idejű) polimeráz láncreakciós módszerrel azonosították (cobas® 4800 BRAF V600 mutációteszt). Ez a teszt CE jelöléssel rendelkezik, melyet a formalinnal fixált, paraffinba ágyazott tumorszövetből izolált DNS BRAF-mutációs státuszának értékelésére használnak. A tesztet úgy tervezték, hogy a túlnyomórészt előforduló BRAF V600E-mutációt nagy szenzitivitással mutassa ki (5% V600E-mutáció a vad-típusú szekvencia háttérében formalinnal fixált, paraffinba ágyazott tumorszövetből izolált DNS-ből). A nem-klinikai és klinikai vizsgálatok retrospektív szekvenciaanalízise azt mutatta, hogy a teszt alacsonyabb szenzitivitással kimutatja a kevésbé gyakori BRAF V600D-mutációkat és a V600K-mutációkat is. A nem klinikai és klinikai vizsgálatokból származó, cobas-teszttel mutáció-pozitívnak bizonyult, valamint szekvenálással is alátámasztott minták (n = 920) között nem találtak vad típusú mintákat Sanger-, ill. 454-es szekvenálással sem.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A vemurafenib hatásosságát egy 336 beteget magában foglaló III. fázisú (NO25026) és két II. fázisú (NP 22657 és MO25743) klinikai vizsgálatban értékelték, melyben 278 beteg vett részt. Ahogy a vizsgálatok megkövetelték, minden beteg cobas 4800 BRAF V600 mutációteszttel igazolt BRAF V600-mutációval rendelkező, előrehaladott melanomában szenvedett.

A korábban nem kezelt betegeknél végzett III. fázisú (NO25026) vizsgálat eredményei

A vemurafenib alkalmazását a korábban nem kezelt, BRAF V600E-mutációra pozitív, irrezekábilis vagy metasztatikus melanomában szenvedő betegeknél egy nyílt, multicentrikus, nemzetközi, randomizált III. fázisú vizsgálat támasztja alá. A betegeket vagy vemurafenib-kezelésre (naponta kétszer 960 mg) vagy dakarbazin-kezelésre (1000 mg/m² minden harmadik hét első napján) randomizálták.

Összesen 675 beteget randomizáltak vemurafenib- (n = 337) vagy dakarbazin- (n = 338) kezelésre. A betegek többsége férfi (56%) és kaukázusi (99%) volt, a medián életkor 54 év volt (a betegek 24%-a 65 éves vagy idősebb), az ECOG-teljesítmény státusza minden betegnél 0 vagy 1 volt, és a betegek többségénél M1c-stádiumú volt a betegség (65%). A vizsgálat együttes elsődleges (co-primary) hatásossági végpontjai az össztúlélés (OS) és a progressziómentes túlélés (PFS) voltak.

Az előre meghatározott időközi elemzés során 2010. december 30-i adatzárással szignifikáns javulást észleltek az együttes elsődleges (co-primary) végpontnak számító össztúlélés (p<0,0001) és a progressziómentes túlélés (p<0,0001) vonatkozásában (nem sztratifikált lograng próba). Az adatbiztonságot ellenőrző testület (DSMB) javaslata alapján ezeket az eredményeket 2011. januárban közzétették és a vizsgálatot módosították, amely során lehetővé vált a dakarbazin-kezelésben részesülő betegek átlépése a vemurafenib-karba. Ezt követően utólagos túlélési elemzéseket végeztek, melyek leírása az 7. táblázatban látható.

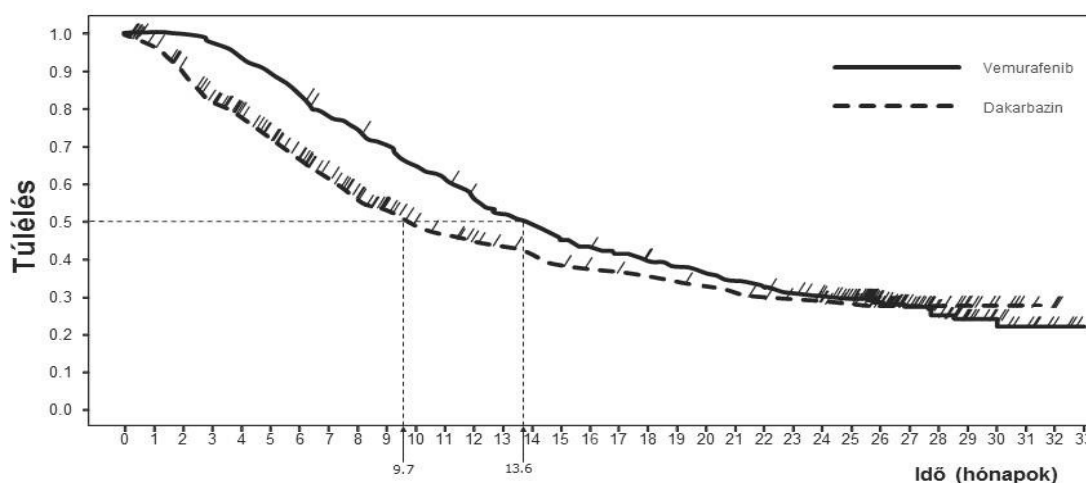
7. táblázat: Korábban nem kezelt, BRAF V600-mutációra pozitív melanómában szenvedő betegek ösztülélése adatzársi időpontok szerint (N = 338 dakarbazin, N = 337 vemurafenib)

| Adatzársi időpontok | Kezelés | Halálesetek száma (%) | Relatív hazard (HR) (95%-os CI) | A kereszttezett (cross over) betegek száma (%) |
|---------------------|-------------|-----------------------|----------------------------------|--|
| 2010. december 30. | dakarbazin | 75 (22) | 0,37 (0,26, 0,55) | 0 (nem értelmezhető) |
| | vemurafenib | 43 (13) | | |
| 2011. március 31. | dakarbazin | 122 (36) | 0,44 (0,33, 0,59) ^(w) | 50 (15%) |
| | vemurafenib | 78 (23) | | |
| 2011. október 3. | dakarbazin | 175 (52) | 0,62 (0,49, 0,77) ^(w) | 81 (24%) |
| | vemurafenib | 159 (47) | | |
| 2012. február 1. | dakarbazin | 200 (59) | 0,70 (0,57, 0,87) ^(w) | 83 (25%) |
| | vemurafenib | 199 (59) | | |
| 2012. december 20. | dakarbazin | 236 (70) | 0,78 (0,64, 0,94) ^(w) | 84 (25%) |
| | vemurafenib | 242 (72) | | |

^(w)Cenzorált eredmények a kereszttezés (cross over) időpontjában.

Nem cenzorált eredmények a kereszttezés (cross over) időpontjában: 2011. március 31: HR (95%-os CI) = 0,47 (0,35, 0,62); 2011. október 3: HR (95%-os CI) = 0,67 (0,54, 0,84) ; 2012. február 1: HR (95%-os CI) = 0,76 (0,63, 0,93) ; 2012. december 20: HR (95%-os CI) = 0,79 (0,66, 0,95)

1. ábra Az ösztülélés Kaplan-Meier-görbéi – korábban nem kezelt betegek (2012. december 20-i adatzárás)



| Kockázatnak kitétt betegek száma | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 | 22 | 23 | 24 | 25 | 26 | 27 | 28 | 29 | 30 | 31 | 32 | 33 |
|----------------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| Dakarbazin | 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 |

A 8. táblázatban látható a kezelés hatása előre meghatározott, prognosztikai faktorként használt sztratifikációs változók szerint.

8. táblázat: Korábban nem kezelt, BRAF V600-mutációra-pozitív melanomában szenvedő betegek ösztülélése a LDH (laktát-dehidrogenáz), a tumorstádium és az ECOG-teljesítményszórtusz szerínt (post hoc elemzés 2012. december 20-i adatszárással, cenzorált adatok a keresztezés (cross over) időpontjában)

| Sztratifikációs változó | N | Relatív házárd | 95%-os konfidencia intervallum |
|---|-----|----------------|--------------------------------|
| LDH - normálérték | 391 | 0,88 | 0,67; 1,16 |
| LDH a normálérték felső határánál nagyobb | 284 | 0,57 | 0,44; 0,76 |
| IIIc-/M1A-/M1B-stádium | 234 | 1,05 | 0,73; 1,52 |
| MIC-stádium | 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: Laktát-dehidrogenáz, ECOG PS: ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) teljesítmény státusz

A 9. táblázat mutatja az össz válaszarányt és a progressziómentes túlélést a korábban nem kezelt, BRAF V600-mutációra pozitív melanomában szenvedő betegeknél.

9. táblázat: Korábban nem kezelt, BRAF V600-mutációra pozitív melanomában szenvedő betegeknél észlelt össz válaszarány és progressziómentes túlélés

| | vemurafenib | dakarbazin | p-érték ^(x) |
|---|-------------------------|----------------------|------------------------|
| 2010. december 30-i adatszárás ^(y) | | | |
| Össz válaszarány (95%-os CI) | 48,4% (41,6%, 55,2%) | 5,5% (2,8%, 9,3%) | <0,0001 |
| Progressziómentes túlélés relatív házárdja (95%-os CI) | 0,26 (0,20, 0,33) | | <0,0001 |
| Események száma (%) | 104 (38%) | 182 (66%) | |
| Medián Progressziómentes túlélés (hónap) (95%-os CI) | 5,32 (4,86, 6,57) | 1,61 (1,58, 1,74) | |
| 2012. február 1-i, adatszárás ^(z) | | | |
| Progressziómentes túlélés relatív házárdja (95%-os CI) | 0,38 (0,32, 0,46) | | <0,0001 |
| Események száma (%) | 277 (82%) | 273 (81%) | |
| Medián Progressziómentes túlélés (hónap) (95%-os CI) | 6,87 (6,14, 6,97) | 1,64 (1,58, 2,07) | |

^(x) Progressziómentes túlélés: nem sztratifikált lograng-próba ; össz válaszarány: khi-négyzet próba

^(y) 2010. december 30-án összesen 549 beteg volt értékelhető a progressziómentes túlélés, és 439 beteg volt értékelhető az össz válaszarány szempontjából.

^(z) 2012. február 1-én összesen 675 beteg volt értékelhető a progressziómentes túlélés frissített utólagos elemzésében.

Az NO25026 vizsgálatban 673 olyan beteg közül, akinél retrospektív szekvenálást végeztek, 57 betegnél találtak BRAF V600K-mutációra pozitív melanomát. Habár az alacsony betegszám miatt limitált, a V600K-mutációra pozitív tumorról rendelkező betegek hatásossági elemzése azt mutatja, hogy a vemurafenib előnyösebbnek bizonyult az ösztülélés, a progressziómentes túlélés és az igazolt legjobb össz válaszarány tekintetében is. A V600E- vagy V600K-típusoktól eltérő, ritka

BRAF V600-mutációra-pozitív melanómában szenvedő betegekre vonatkozóan adatok nem állnak rendelkezésre.

A korábban legalább egy sikertelen kezelésen átesett betegeknél végzett II. fázisú vizsgálat (NP22657) eredményei

Egy II. fázisú, egykarú, multicentrikus, nemzetközi vizsgálatot végeztek 132 betegnél, akik a cobas 4800 BRAF V600 mutációteszt alapján BRAF V600E-mutációra pozitív metasztatikus melanómában szenvedtek, és legalább egy kezelésben korábban már részesültek. A medián életkor 52 év volt, a betegek 19%-a 65 évnél idősebb volt. A betegek többsége férfi (61%) és kaukázusi (99%) volt, valamint legtöbbször (61%) M1c-stádiumú betegsége volt. A betegek 49%-ánál kettő vagy több korábbi kezelés sikertelen volt. Az utánkövetés mediánértéke 12,9 hónap volt (tartomány: 0,6 – 20,1) és az elsődleges végpont, egy független értékelő bizottság (IRC, Independent Review Committee) által értékelt „igazolt legjobb össz válaszarány” (teljes válasz + részleges válasz) 53%-os volt (95%-os CI: 44% - 62%). Az ösztülélés mediánértéke 15,9 hónap (95%-os CI: 11,6, 18,3) volt. Az ösztülélési arány 6 hónapos kezelésnél 77% (95%-os CI: 70% - 85%) és 12 hónapos kezelésnél 58% (95%-os CI: 49%, 67%) volt.

Az NP22657-vizsgálatba bevont 132 beteg közül 9 beteg tumora volt V600K-mutációra-pozitív a retrospektív Sanger-szekvenálás szerint. Ezen betegek körében 3 esetben részleges választ, 3 esetben stabil betegséget, 2 esetben progresszív betegséget tapasztaltak egy eset pedig nem volt értékelhető.

Az agyi metasztázisban szenvedő betegeknél végzett II. fázisú vizsgálat (MO25743) eredményei

Egy egykaros, multicentrikus vizsgálatot végeztek a vemurafenibbel 146, olyan felnőtt betegnél, akik hisztológiailag bizonyítottan BRAF V600-mutációra pozitív metasztatikus melanómában (cobas® 4800 BRAF V600 mutációteszt szerint) és agyi metasztázisban szenvedtek. A vizsgálat két kohorszába a betegek egyidejűleg kerültek beválasztásra.

- 1. kohorsz, korábban nem kezelt betegek (N = 90): olyan betegek, akiknél korábban az agyi metasztázist nem kezelték; a metasztatikus melanoma előzetes szisztémás kezelése a BRAF-gátlók és MEK-inhibitorok kivételével lehetséges volt.
- 2. kohorsz, korábban kezelt betegek (N = 56): olyan betegek, akiknél korábban az agyi metasztázist kezelték, és a betegségük a terápia után progrediált. A sztereotaxiás sugárterápián vagy sebészeti beavatkozáson átesett betegeknél a korábbi kezelést követően egy új, RECIST szerint értékelhető agyi lézió kellett, hogy kialakuljon.

Összesen 146 beteg került beválasztásra. A betegek két kohorsz közötti megoszlása hasonlóan bizonyult, a többségük férfi (61,6%) és fehér bőrű volt (92,5%), az életkoruk mediánértéke 54 év (26 és 83 év közötti tartomány) volt. A vizsgálat kezdetekor a target agyi léziók számának mediánértéke mindkét kohorszban 2 volt (1 és 5 közötti tartomány).

A vizsgálat elsődleges hatásossági célkitűzése a metasztatikus melanómában és korábban nem kezelt agyi metasztázisban szenvedő betegeknél, egy független értékelő bizottság (IRC, Independent Review Committee) által értékelt „legjobb teljes agyi válaszarány” elérése volt.

A másodlagos célkitűzés magába foglalta a vemurafenib hatásosságának értékelését a „legjobb teljes agyi válaszarány”, illetve a válasz időtartama, a progressziómentes túlélés és a teljes túlélés tekintetében a korábban kezelt agyi metasztázisban és melanómában szenvedő betegeknél (lásd 10. táblázat).

10. táblázat: A vemurafenib hatásossága agyi metasztázisban szenvedő betegeknél

| | 1. kohorsz Korábban nem kezelt n = 90 | 2. kohorsz Korábban kezelt n = 56 | Összesen n = 146 |
|---|--|--|-------------------------------|
| Legjobb teljes agyi válaszarány ^a válaszadók száma:n (%) (95%-os CI) ^b | 16 (17,8%) (10,5, 27,3) | 10 (17,9%) (8,9, 30,4) | 26 (17,8%) (12,0, 25,0) |
| Válasz időtartama ^c az agyban (n) medián (hónap) (95%-os CI) ^d | (n = 16) 4,6 (2,9, 6,2) | (n = 10) 6,6 (2,8, 10,7) | (n = 26) 5,0 (3,7, 6,6) |
| Legjobb teljes extracranialis válaszarány ^a válaszadók száma:n (%) ^a | 26 (32,9%) | 9 (22,5%) | 35 (29,4%) |
| Progressziómentes túlélés - teljes medián (hónap) ^e (95%-os CI) ^d | 3,7 (3,6, 3,7) | 3,7 (3,6, 5,5) | 3,7 (3,6, 3,7) |
| Progressziómentes túlélés – csak agyi medián (hónap) ^e (95%-os CI) ^d | 3,7 (3,6, 4,0) | 4,0 (3,6, 5,5) | 3,7 (3,6, 4,2) |
| Teljes túlélés medián (hónap) (95%-os CI) ^d | 8,9 (6,1, 11,5) | 9,6 (6,4, 13,9) | 9,6 (6,9, 11,5) |

^a Legjobb teljes igazolt válaszarány egy független értékelő bizottság (IRC, Independent Review Committee) értékelése szerint, a válaszadók száma: n (%)

^b Kétoldalas 95%-os Clopper-Pearson konfidencia-intervallum (CI)

^c A válasz időtartama egy független értékelő bizottság értékelése szerint

^d Kaplan-Meier becslés

^e A vizsgáló értékelése szerint

Gyermekek és serdülők

Az I. fázisú vizsgálat (NO25390) eredményei gyermekeknél

Egy I. fázisú dóziseszkalációs vizsgálatban a vemurafenib alkalmazását hat serdülőkorú, IIIC- vagy IV-stádiumú, BRAF V600-mutációra pozitív melanómában szenvedő beteg esetében értékelték. Minden kezelt beteg legalább 15 éves és legalább 45 kg testtömegű volt. Három beteget naponta kétszer 720 mg vemurafenibbel és három beteget naponta kétszer 960 mg vemurafenibbel kezeltek. A maximális tolerálható dózist nem tudták meghatározni. Habár megfigyeltek átmeneti tumorregressziót a megerősített válaszok eredményei alapján a legjobb teljes válaszarány 0% (95%-os CI: 0%, 46%) volt. A vizsgálatot a beválasztott betegek alacsony száma miatt megszüntették. A gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk a 4.2 pontban találhatóak.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A vemurafenib a IV. osztályba tartozik a Biofarmáciai Osztályozási Rendszer szerinti kritériumok alapján (rossz oldékonyság, rossz permeabilitás). A vemurafenib farmakokinetikai paramétereinek meghatározását, nem-kompartmentes analízissel, egy I. fázisú, valamint III. fázisú vizsgálatokban (20 betegnél 15 napos, naponta kétszer 960 mg dózisú kezelés után, és 204 betegnél egyensúlyi

állapotban a 22. napon), valamint 458 beteg összevont adatain alapuló populációs farmakokinetikai elemzéssel végezték. Ezen betegek körében 457 kaukázusi volt.

Felszívódás

Egy I. fázisú vizsgálatban nem kontrollált étkezési körülmények között, 4 betegnél, akik BRAF V600-mutációra pozitív malignus betegségben szenvednek, a biohasznosulás dinamikus egyensúlyi állapotban egy intravénás mikrodózishoz viszonyítva 32% és 115% között volt (átlagérték 64%).

A vemurafenib felszívódásának medián T_{max} értéke kb. 4 óra egy egyszeri 960 mg-os dózist (4 darab 240 mg-os tableta) követően. A vemurafenib kifejezett variabilitást mutat az egyes betegek között. A II. fázisú vizsgálatban az AUC_{0-8h} és a C_{max} az első napon $22,1 \pm 12,7$ mikrogramm*óra/ml illetve $4,1 \pm 2,3$ mikrogramm/ml volt. A vemurafenib akkumulációját figyelték meg ismételt, naponta kétszeri adagolás mellett. A nem kompartmentes analízisben a vemurafenib naponta kétszeri 960 mg-os dózis adagolását követően az AUC 15. napon illetve 1. napon mért értékének aránya 15-17-szeresnek, míg a C_{max} 15. napon illetve 1. napon mért értékének aránya 13-14-szeresnek bizonyult, melynek eredményeként egyensúlyi állapotban az AUC_{0-8h} értéke $380,2 \pm 143,6$ mikrogramm*óra/ml és a C_{max} értéke $56,7 \pm 21,8$ mikrogramm/ml volt.

Az étel (magas zsírtartalmú étel) növeli az egyszeri 960 mg vemurafenib adagjának relatív biohasznosulását. A táplálkozás utáni és éhgyomri állapotnál a C_{max} mértani középértékeinek aránya 2,5-szeres, az AUC mértani középértékeinek aránya 4,6-5,1-szeres volt. A T_{max} mediánértéke 4 órától 7,5 órára nőtt, amikor az egyszeri vemurafenib-adag étellel együtt került bevitelre.

Az ételek hatása a dinamikus egyensúlyi állapotú vemurafenib-expozícióra egyensúlyi állapotban jelenleg nem ismert. Következésképpen üres gyomorral bevéve, a vemurafenib lényegesen alacsonyabb dinamikus egyensúlyi állapotú expozíciót eredményezhet, mint a következetesen étellel együtt való, illetve röviddel az étkezés után történő bevétel. A vemurafenib esetenként üres gyomorral történő bevétele várhatóan csak korlátozottan befolyásolja a dinamikus egyensúlyi állapotú vemurafenib-expozíciót, mivel a vemurafenib dinamikus egyensúlyi állapotban nagymértékben akkumulálódik. A kulcsfontosságú vizsgálatokban gyűjtött biztonságossági és hatásossági adatok a vemurafenibet étkezéssel együtt vagy étel nélkül alkalmazó betegektől származnak.

Az expozíció szintén változhat az eltérő gastrointestinalis folyadékterheléstől, térfogattól, a pH-értéktől, a motilitástól és áthaladási időtől, valamint az epe összetételétől függően.

Egyensúlyi állapotban a vemurafenib átlagos plazmaexpozíciója stabil a 24 órás intervallumban, amint azt a reggeli adag előtt illetve utána 2-4 órával mért plazmakoncentrációk átlagos aránya is jelzi, melynek értéke 1,13. Szájon át történő adagolást követően az abszorpció sebességi állandó becslött értéke a metasztatikus melanómában szenvedő betegek populációjában $0,19 \text{ óra}^{-1}$ volt (101%-os betegek közti variabilitással).

Eloszlás

A vemurafenib látszólagos megoszlási térfogatának becslött populációs értéke a metasztatikus melanómában szenvedő betegeknél 91 l volt (64,8%-os betegek közti variabilitással). A vemurafenib *in vitro* jelentős mértékben (több mint 99%-ban) kötődik a humán plazmafehérjékhez.

Biotranszformáció

A vemurafenib és metabolitjainak relatív arányait egy humán tömegegyensúly-vizsgálatban elemezték, ahol ^{14}C -jelzett vemurafenib egyszeri adagját alkalmazták szájon át. *In vitro* a CYP3A4 enzim felelős elsődlegesen a vemurafenib metabolizmusáért. Konjugációs (glükuronidációs és glikolizációs) metabolitokat is kimutattak embereknél. Azonban a plazmában kimutatható komponens túlnyomórészt a kiindulási vegyület volt (95%). Habár a metabolizmus nem eredményez releváns mennyiségű metabolitokat a plazmában, a metabolizmus fontossága a kiválasztás tekintetében nem zárható ki.

Elimináció

A vemurafenib látszólagos clearance-ének becslött populációs értéke a metasztatikus melanómában szenvedő betegeknél 29,3 l/nap volt (31,9%-os betegek közti variabilitással). A populációs farmakokinetikai elemzés alapján a vemurafenib becslött eliminációs felezési ideje 51,6 óra volt (az egyes betegekre vonatkozó becslött eliminációs felezési idő 5-ös és 95-ös percentilis közötti tartománya: 29,8 – 119,5 óra).

A szájon át adagolt vemurafenib humán tömegegyensúlyi vizsgálatában átlagosan a dózis 95%-a ürült ki 18 napon belül. A vemurafenibbel összefüggő anyagok nagy része (94%) a faeces útján ürült ki, míg kevesebb mint 1% a vizelettel. A vemurafenib eliminációjában úgy tűnik, hogy a vesén keresztüli kiválasztás nem játszik fontos szerepet, azonban az át nem alakult molekula epével történő kiválasztása egy fontos eliminációs út lehet. A vemurafenib *in vitro* szubsztrátuma és gátlószere a P-gp-nek.

Különleges betegcsoportok

Idősek

Populációs farmakokinetikai elemzés alapján a kor nem befolyásolja statisztikailag szignifikánsan a vemurafenib farmakokinetikáját.

Nem

Populációs farmakokinetikai elemzés során a látszólagos clearance 17%-kal, a látszólagos megoszlási térfogat 48%-kal volt nagyobb férfiaknál, mint nőknél. Nem egyértelmű, hogy ez a hatás a nemtől vagy a testmérettől függ-e. Az expozícióban észlelt különbségek azonban nem olyan mértékűek, hogy a testmérettől vagy a nemtől függően módosítani kellene az adagot.

Vesekárosodás

Metasztitikus melanomában szenvedő betegek klinikai vizsgálataiból származó adatokon végzett populációs farmakokinetikai elemzés azt mutatta, hogy az enyhe illetve közepes mértékű vesekárosodás (kreatinin clearance >40 ml/perc) nem befolyásolja a vemurafenib látszólagos clearance-ét. Súlyos vesekárosodásban szenvedő betegekre vonatkozó adatok nem állnak rendelkezésre (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Májkárosodás

A preklinikai adatok és a humán tömegegyensúlyi vizsgálat alapján a vemurafenib nagy része a májon keresztül eliminálódik. Metasztitikus melanomában szenvedő betegek klinikai vizsgálataiból származó adatokon végzett populációs farmakokinetikai elemzés során azt találták, hogy a normálérték felső határának legfeljebb háromszorosát elérő ASAT- (SGOT) és ALAT- (SGPT-) emelkedés nem befolyásolta a vemurafenib látszólagos clearance-ét. Az adatok nem elegendők annak megállapításához, hogy a metabolikus vagy a kiválasztást érintő májműködési zavar befolyásolja-e a vemurafenib farmakokinetikáját (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Gyermekek és serdülők

Hat serdülőkorú, 15-17 év közötti, IIIC- vagy IV-stádiumú BRAF V600-mutációra pozitív melanomában szenvedő beteg korlátozott számú farmakokinetikai adatai azt mutatják, hogy a vemurafenib farmakokinetikai jellemzői serdülők esetében általában hasonlóak a felnőttek esetében megfigyelt értékekkel. A gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk a 4.2 pontban találhatóak.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A vemurafenib preklinikai biztonságossági profilját patkányokon, kutyákon és nyulakon vizsgálták.

Kutyáknál az ismételt adagolású dózistoxicitási vizsgálatok során a májat és a csontvelőt célszervként azonosították. Egy 13 hétig tartó, kutyákon végzett vizsgálatban reverzibilis toxikus hatásokat (hepatocelluláris nekrozist és degenerációt) észleltek a májban, a számított klinikai expozíció alatti expozícióknál (AUC-összehasonlítások alapján). Egy idő előtt befejezett, 39 hetes, naponta kétszeri adagolást alkalmazó, kutyákon végzett vizsgálatban fokális csontvelőnekrozist találtak egy kutyánál, a számított klinikai expozícióhoz hasonló expozíció mellett (AUC-összehasonlítás alapján). Egy *in vitro* csontvelő-citotoxicitási vizsgálatban enyhe citotoxicitást figyeltek meg néhány patkány, kutya és humán lympho-hematopoietikus sejtpopulációban klinikailag releváns koncentrációk mellett.

A vemurafenib *in vitro* fototoxikusnak bizonyult tenyésztett egérfibroblasztokon UV-A besugárzást követően, egy *in vivo* patkány vizsgálatban, legfeljebb 450 mg/kg/nap adag mellett azonban nem (az

AUC-érték alapján a becsült humán klinikai expozíciónál kisebb expozíció). Nem végeztek specifikus állatkísérleteket a termékenység vizsgálatára. Az ismételt adagolású dózistoxicitási vizsgálatokban azonban nem észleltek káros szövettani eltéréseket hím, illetve nőstény patkányok és kutyák reproduktív szerveiben, legfeljebb 450 mg/kg/nap adagoknál (az AUC érték alapján a becsült humán klinikai expozíciónál kisebb expozíció). Nem figyeltek meg teratogén hatást az embriofetalis fejlődési vizsgálatokban patkányoknál, legfeljebb 250 mg/kg/nap adagoknál, valamint nyulaknál, legfeljebb 450 mg/kg/nap adagoknál, amelyek a becsült humán klinikai expozíciónál kisebb expozíciót eredményeznek (AUC-érték alapján). Mivel az embriofetalis fejlődési vizsgálatokban az expozíció nem érte el az AUC-érték alapján megbecsült humán klinikai expozíciót, ezért nehéz meghatározni, hogy ezek az adatok milyen mértékben extrapolálhatók emberekre. Ezért a vemurafenib magzatra gyakorolt hatása nem zárható ki. Nem végeztek vizsgálatokat a pre- és postnatális fejlődésre vonatkozóan.

Nem észleltek genotoxicitásra utaló jeleket az *in vitro* vizsgálatokban (bakteriális mutáció [AMES-teszt], humán limfociták kromoszómaaberrációs vizsgálata), illetve a vemurafenibbel *in vivo* végzett patkánycsontvelői micronucleus-teszt során sem.

Karcinogenitási vizsgálatokat nem végeztek vemurafenibbel.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tabletta mag:

Kroszkarmellóz-nátrium
Vízmentes kolloid szilícium-dioxid
Magnézium-sztearát
Hidroxipropilcellulóz

Filmbevonat:

Polivinil-alkohol
Titán-dioxid (E171)
Makrogol 3350
Talkum
Vörös vas-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

6.4 Különleges tárolási előírások

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Adagonként perforált alumínium/alumínium buborékcsomagolás
Tartalom: 56×1 filmtabletta (7 db buborékcsomagolás, melyekben buborékcsomagolásonként 8×1 tablettát tartalmaz)

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1.
79639
Grenzach-Wyhlen
Németország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/12/751/001

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2012. február 17.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2016. szeptember 22.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

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

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések**

Erre a készítményre az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Zelboraf 240 mg filmtabletta
vemurafenib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

240 mg vemurafenib filmtablettánként (vemurafenib és hipromellóz-acetát-szukcinát együttes kicsapódásakor keletkezett csapadék formájában).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

56x1 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót
Szájon át történő alkalmazás

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1.
79639
Grenzach-Wyhlen
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/12/751/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy. sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Zelboraf

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

ADAGONKÉNT PERFORÁLT BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Zelboraf 240 mg tableta
vemurafenib

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Roche Registration GmbH.

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Zelboraf 240 mg filmtabletta

vemurafenib

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Zelboraf és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Zelboraf szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Zelboraf-ot?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Zelboraf-ot tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Zelboraf és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Zelboraf egy daganatellenes gyógyszer, amelynek hatóanyaga a vemurafenib. A Zelboraf-ot olyan melanómában szenvedő felnőtt betegek kezelésére alkalmazzák, akiknél a melanoma átterjedt a szervezet egyéb részeire vagy nem távolítható el műtéti úton.

Ez a gyógyszer csak azoknál a betegeknél alkalmazható, akiknél a daganat tartalmaz egy kóros eltérést (mutációt) az úgynevezett „BRAF”-génben. Ez a kóros eltérés vezethetett a melanoma kialakulásához.

A Zelboraf azokra a fehérjékre hat, amelyek ezen megváltozott gén alapján jöttek létre, és ezáltal lelassítja vagy megállítja a daganat fejlődését.

2. Tudnivalók a Zelboraf szedése előtt

Ne szedje a Zelboraf-ot:

- ha **allergiás** a vemurafenibre vagy a gyógyszer (a betegtájékoztató 6. pontjában felsorolt) bármely egyéb összetevőjére. Az allergiás reakció tünetei lehetnek pl. az arc, az ajkak vagy a nyelv duzzanata, légzési nehézség, bőrkiütés vagy ájulásszerű érzés.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Zelboraf szedése előtt beszéljen kezelőorvosával.

Allergiás reakciók

- **A Zelboraf szedése során felléphetnek allergiás reakciók, amelyek súlyosak is lehetnek.** Hagyja abba a Zelboraf szedését és azonnal kérjen orvosi segítséget, ha bármely, allergiás reakcióra jellemző tünetet észlel, így az arc, az ajkak vagy a nyelv duzzanatát, légzési nehézséget, bőrkiütést vagy ájulásszerű érzést.

Súlyos bőrreakciók

- **A Zelboraf szedése során súlyos bőrreakciók alakulhatnak ki.** Hagyja abba a Zelboraf szedését és azonnal forduljon kezelőorvosához, ha Önnél bármely, a következő tüneteket mutató bőrkiütés lép fel: hólyagok a bőrén; hólyagok vagy sebek a szájában; hámló bőr; láz; az arc, a kezek vagy a talpak kipirosodása vagy duzzanata.

Korábbi daganatos betegségek

- **Mondja el kezelőorvosának, ha a melanomán kívül másfajta rosszindulatú daganatos betegsége volt korábban,** mivel a Zelboraf bizonyos típusú daganatos betegségek súlyosbodását okozhatja.

Sugárkezelésre adott reakciók

- **Mondja el kezelőorvosának, ha korábban sugárkezelése volt vagy az lesz,** mivel a Zelboraf a sugárkezelés mellékhatásainak súlyosbodását okozhatja.

Szívbetegség

- **Jelezze kezelőorvosának, ha szívbetegsége van, pl. a szív megváltozott elektromos működésének egy formája, amelyet „megnyúlt QT-idő”-nek nevezünk.** Kezelőorvosa vizsgálatokat fog végezni, hogy ellenőrizze szív működését a Zelboraf-kezelés előtt és közben. Ha szükséges, kezelőorvosa átmenetileg felfüggesztheti vagy véglegesen leállíthatja a kezelését.

Szemtünetek

- **A Zelboraf-kezelés közben kezelőorvosának rendszeresen ellenőriznie kell az Ön szemét.** Azonnal jelezze orvosának, ha a kezelés közben szemfájdalom, duzzanat, kipirosodás, homályos látás vagy más látászavar alakul ki Önnél.

A csont- és izomrendszer/kötőszövet betegségei

- Mondja el kezelőorvosának, ha bármilyen szokatlan megvastagodást tapasztal a tenyerein, amely az ujjak befelé görbülésével társul, vagy bármilyen szokatlan megvastagodást tapasztal a lába talprészén, amely fájdalmas is lehet.

A bőr ellenőrzése a kezelés előtt, közben és utána

- **Ha bármilyen elváltozást észlel a bőrén a gyógyszersedés alatt, amint tudja, jelezze kezelőorvosának.**
- A kezelés alatt, valamint a kezelés után legfeljebb 6 hónapon át, orvosának rendszeresen ellenőriznie kell az Ön bőrét egy bizonyos daganat, a „bőreredetű laphámsejtes karcinóma” kialakulásának lehetősége miatt.
- Ez az elváltozás általában a nap által károsított bőrön alakul ki, nem terjed tovább és sebészi eltávolítással gyógyítható.
- Egy ilyen bőrdaganat észlelése esetén kezelőorvosa kezelni fogja Önt, vagy javasolni fogja, hogy egy másik orvoshoz forduljon kezelés céljából.
- Ezen kívül kezelőorvosának meg kell vizsgálnia az Ön fejét, nyakát, száját és nyirokcsomóit, valamint rendszeresen CT-vizsgálatokat is fognak Önnél végezni. Ezeket elővigyázatosságból végzik, annak érdekében, hogy időben felismerjék az Ön szervezetében esetlegesen kialakuló laphámsejtes karcinómát. A kezelés előtt és végén végbélvizsgálat, illetve nőknél nőgyógyászati vizsgálat elvégzése javasolt.
- A Zelboraf szedése közben új melanoma-elváltozások jelenhetnek meg. Ezeket az elváltozásokat általában műtéti úton eltávolítják és a betegek folytatják a kezelést. Ezen elváltozások ellenőrzését a bőreredetű laphámsejtes karcinómánál fentebb leírtak szerint végzik.

Vese- vagy májproblémák

- **Jelezze kezelőorvosának, ha vese- vagy májbetegsége van.** Ez befolyásolhatja a Zelboraf hatását. Kezelőorvosa vérvizsgálatokat is fog végezni - a máj- és veseműködés ellenőrzése céljából - a Zelboraf-kezelés megkezdése előtt és a kezelés alatt.

Napvédelem

- A Zelboraf szedése közben fokozódhat a bőr fényérzékenysége, ezért napégést szenvedhet, amely akár súlyos is lehet. Kezelés alatt **ne tegye ki bőrét közvetlen napsütésnek**.
- Ha mégis tervezi, hogy a napra megy:
 - olyan ruhát viseljen, amely védi a bőrét, beleértve a fejét, arcát, karjait és lábait.
 - használjon ajakbalzsamot és egy széles spektrumú, minimum 30-as faktorú fényvédő krémet, amelyet 2-3 óránként újra felken.
- Ez segít Önnek a napégés elleni védekezésben.

Gyermekek és serdülők

A Zelboraf nem javasolt gyermekek és serdülők számára. A Zelboraf hatásai 18 évnél fiatalabb személyek esetében nem ismertek.

Egyéb gyógyszerek és a Zelboraf

A kezelés elkezdése előtt feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható, a gyógyszertárban, szupermarketben vagy gyógyászati szaküzletben vásárolt készítményeket is. Ez nagyon fontos, mert egynél több gyógyszer egyidejű alkalmazása esetén a gyógyszerek hatása felerősödhet vagy csökkenhet.

Különösen fontos, hogy jelezze kezelőorvosának, ha az alábbi gyógyszereket szedi:

- A szívritmust közismerten befolyásoló gyógyszerek:
 - szívritmusproblémák gyógyszerei (pl. kinidin, amiodaron)
 - depresszió elleni gyógyszerek (pl. amitriptilin, imipramin)
 - baktériumok által okozott fertőzések gyógyszerei (pl. azitromicin, klaritromicin)
 - hányinger és hányás elleni gyógyszerek (pl. ondanszetron, domperidon),
- A szervezetből főként a CYP1A2 (pl. koffein, olanzapin, teofillin) vagy a CYP3A4 (pl. néhány szájon át szedett fogamzásgátló szer) illetve a CYP2C8 nevű fehérjék által átalakított formában kiürülő gyógyszerek.
- Olyan gyógyszerek, melyek befolyásolják a P-gp (P-glikoprotein) nevű fehérjét vagy az emlőrákrezisztencia-fehérjét (pl. verapamil, ciklosporin, ritonavir, kinidin, itraconazol, gefitinib).
- Olyan gyógyszerek, melyeket befolyásolhat a P-gp nevű fehérje (pl. aliszkirén, kolchicin, digoxin, everolimusz, fexofenadin) vagy az emlőrákrezisztencia-fehérje (pl. metotrexát, mitoxantron, rozuvasztatin).
- A gyógyszerek lebomlásában részt vevő CYP3A4 nevű fehérjét vagy a glükuronidációnak nevezett anyagcsere-folyamatot serkentő gyógyszerek (pl. rifampicin, rifabutin, karbamazepin, fenitoin vagy a közönséges orbáncfű).
- A gyógyszerek lebomlásában részt vevő CYP3A4 nevű fehérjét erősen gátló gyógyszerek (pl. ritonavir, szakinavir, telitromicin, ketokonazol, itraconazol, vorikonazol, pozakonazol, nefazodon, atazanavir).
- Egy warfarin nevű véralvadásgátló gyógyszer
- Egy ipilimumab nevű másik gyógyszer, melyet szintén a melanoma kezelésére használnak. Ennek a gyógyszernek Zelboraf-fal való egyidejű alkalmazása a májra kifejtett, fokozott károsító hatás miatt nem ajánlott.

Ha Ön ezek közül bármelyik gyógyszert szedi (vagy ha nem biztos benne), beszéljen kezelőorvosával a Zelboraf-kezelés elkezdése előtt.

Terhesség és szoptatás

- **Megfelelő fogamzásgátló módszert kell alkalmaznia a kezelés alatt, valamint** és legalább 6 hónapig a kezelés befejezése után is. A Zelboraf hatására csökkenhet egyes szájon át szedett fogamzásgátlók hatékonysága. Közölje kezelőorvosával, ha fogamzásgátló tablettát szed.
- A Zelboraf szedése nem javasolt terhesség alatt, kivéve, ha kezelőorvosa mérlegelése szerint a terápia lehetséges előnye az anyára nézve meghaladja a lehetséges kockázatot a magzatra nézve. Nincsenek adatok a Zelboraf biztonságosságáról terhes nőknél. Tájékoztassa kezelőorvosát, ha terhes vagy terhességet tervez.

- Nem ismert, hogy a Zelboraf alkotóelemei átjutnak-e az anyatejbe. Zelboraf-kezelés alatt nem javasolt a szoptatás.

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer szedése előtt beszéljen kezelőorvosával.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Zelboraf-nak vannak olyan mellékhatásai, melyek befolyásolhatják a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeit. Legyen óvatos, ha fáradtságot vagy szemproblémákat észlel, mivel ilyen esetekben lehetséges, hogy Ön nem lesz képes vezetni.

Fontos információk a Zelboraf egyes összetevőiről

Ez a gyógyszer kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag nátriummentes.

3. Hogyan kell szedni a Zelboraf-ot?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát.

Hány tablettát kell bevennie?

- A készítmény szokásos adagja naponta kétszer 4 tablettát (összesen 8 tablettát).
- Vegyen be 4 tablettát reggel, majd vegyen be 4 tablettát este.
- Ha mellékhatásokat tapasztal, kezelőorvosa dönthet a kezelés folytatása mellett, de csökkentett adaggal. A Zelboraf-ot mindig a kezelőorvos által elmondottaknak megfelelően szedje.
- Hányás esetén a szokásos módon folytassa a Zelboraf szedését, és ne vegyen be egy újabb adagot.

A tabletták bevétele

- Ne szedje rendszeresen üres gyomorral a Zelboraf-ot.
- A tablettát egészben, egy pohár vízzel nyelje le. A tablettát nem szabad szétrágni vagy összetörni.

Ha az előírtnál több Zelboraf-ot vett be

Ha több Zelboraf-ot vett be, mint kellett volna, jelezze azonnal a kezelőorvosának. Túl sok Zelboraf bevétele a mellékhatások valószínűségét, illetve súlyosságát növelheti. Zelboraf-túladagolási esetet nem észleltek.

Ha elfelejtette bevenni a Zelboraf-ot

- Ha elfelejtett bevenni egy adagot, és több mint 4 óra van hátra a következő esedékes adag idejéig, akkor vegye be a gyógyszert amint eszébe jut. A következő adagot a szokásos időben vegye be.
- Ha kevesebb mint 4 óra van hátra a következő esedékes adag idejéig, ne vegye be a kihagyott adagot. A következő adagot a szokásos időben vegye be.
- Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja a Zelboraf szedését

Fontos, hogy folyamatosan szedje a Zelboraf-ot - mindaddig, amíg kezelőorvosa azt előírja az Ön számára.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így a Zelboraf is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Súlyos allergiás reakciók

Ha az alábbiak közül bármelyiket tapasztalja:

- az arc, az ajkak vagy a nyelv duzzanata,
- légzési nehézség,
- bőrkiütés,
- ájulásszerű érzés

azonnal forduljon orvoshoz. Ne vegyen be több Zelboraf-ot, mielőtt beszélt volna egy orvossal.

Zelboraf-kezelés előtt, alatt vagy után sugárkezelésben részesülő betegeknél előfordulhat a sugárterápia mellékhatásainak rosszabbodása. Ez a sugárkezelés helyén, így a bőrön, a nyelöcső, a húgyhólyag, a máj, a végbél és a tüdő területén jelentkezhet.

Azonnal forduljon kezelőorvosához, ha az alábbi tünetek közül bármelyiket tapasztalja:

- Bőrkiütés, a bőr felhólyagosodása, hámlása vagy elszíneződése.
- Légszomj, melyet köhögés, láz vagy hidegrázás kísérhet (tüdőgyulladás).
- Nyelési nehézség vagy fájdalom, mellkasi fájdalom, gyomorégés vagy gyomorsav-visszafolyás (nyelöcsőgyulladás).

A lehető leghamarabb beszéljen kezelőorvosával, ha bármilyen bőrelváltozást észlel.

Az alábbi mellékhatások gyakoriságuk szerint kerültek felsorolásra:

Nagyon gyakori: (10 betegből több mint egy beteget érinthet):

- Bőrkiütés, viszketés, száraz vagy hámló bőr
- Bőrelváltozások, beleértve a szemölcsöket
- Egy bőrdaganat-fajta (bőreredetű laphámsejtes karcinóma)
- Kéz-láb szindróma (a kezek és a lábak kipirosodása, hámlása és felhólyagosodása)
- Napégés, fokozott fényérzékenység
- Étvágytalanság
- Fejfájás
- Ízérzés megváltozása
- Hasmenés
- Székrekedés
- Hányinger, hányás
- Hajhullás
- Ízületi- vagy izomfájdalom, csont- és izomrendszeri fájdalom
- Végtagfájdalom
- Hátfájdalom
- Fáradékonyság
- Szédülés
- Láz
- Duzzanat, általában a lábakban (perifériás ödéma)
- Köhögés.

Gyakori: (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- Bőrdaganat-fajták (bazálsejtes karcinóma, új elsődleges melanóma)
- A kézen a tenyér bőr alatti szövetek megvastagodása, ami az ujjak begömbülését okozhatja. Súlyos esetben az ujjak mozgásra képtelen állapotba is kialakulhat.
- Szemgyulladás (uveitisz)
- Bell-féle arcidegbénulás (az arc izmainak egyfajta bénulása, mely gyakran maradéktalanul gyógyul)

- A kezeket vagy lábakat érintő zsibbadás vagy égő érzet
- Ízületi gyulladás
- Szórtüsző-gyulladás
- Fogyás
- Érgyulladás
- Az idegek betegsége, ami fájdalmat, érzészavart és/vagy izomgyengeséget okozhat (perifériás neuropátia)
- Májfunkciós vizsgálati eredmények változása (az ALAT (SGPT), az alkalikus foszfatáz, illetve a bilirubin szintjének növekedése)
- A szív elektromos aktivitásának változása (QT-megnyúlás)
- A bőr alatti zsírszövet gyulladása (pannikulitisz)
- Vesefunkció-eltérések a vérvizsgálat során (emelkedett kreatininszint)
- Májfunkciós vizsgálati eredmények változása (gammaGT-emelkedés)
- Fehérvérszám-csökkenés (neutropénia)
- Alacsony vérlemezkeszám (trombocitopénia)
- Szájfájás vagy szájfekélyek, a szájnyálkahártya gyulladása (sztomatitisz).

Nem gyakori: (100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- Allergiás reakciók, így pl. az arc duzzanata és légzési nehézség
- Gátolt vérátáramlás a szem egy részében (retinavéna-okklúzió)
- Hasnyálmirigy-gyulladás
- Májfunkciós laboratóriumi vizsgálati eredmények változása vagy májkárosodás, beleértve az olyan súlyos mértékű májkárosodásokat is, hogy a máj nem képes teljes mértékben ellátni a feladatát.
- Egyfajta daganat (nem bőreredetű laphámsejtes karcinóma)
- A talp bőre alatti mély szövetek megvastagodása, mely súlyos esetben a mozgást korlátozhatja.

Ritka: (1000 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- Egy korábban már meglévő rák RAS-mutációval együttjáró fajtájának súlyosbodása (krónikus mielomonocitás leukémia, hasnyálmirigy-adenokarcinóma)
- Egy súlyos bőrreakció típus, mely lázzal és a belső szervek, így például a máj vagy a vese gyulladásával együttjáró bőrkiütés.
- Gyulladásos betegség, amely főleg a bőrt, a tüdőt és a szemet érinti (sarcoidosis)
- Vesekárosodás olyan típusai, melyekre a vesecsatornácskák (tubulusok) gyulladása (akut intersticiális nefritisz) vagy károsodása (akut tubuláris nekrozis) jellemző.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Zelboraf-ot tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A buborékcsoomagoláson és a dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Zelboraf?

- A készítmény hatóanyaga a vemurafenib. 240 mg vemurafenibet tartalmaz (a vemurafenib és a hipromellóz-acetát-szukcinát együttes kicsapódásakor keletkezett csapadék formájában) filmtablettaként
- Egyéb összetevők:
 - Tablettamag: vízmentes koloid szilícium-dioxid, kroszkarmellóz-nátrium, hidroxipropilcellulóz és magnézium-sztearát,
 - Filmbevonat: vörös vas-oxid, makrogol 3350, polivinil-alkohol, talkum és titán-dioxid

Milyen a Zelboraf külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Zelboraf 240 mg filmtabletta rózsaszínes fehér – narancssárgás fehér színű, ovális alakú, egyik oldalán mélynyomású „VEM”-felirattal ellátva.

56×1 tablettát tartalmazó, adagonként perforált alumínium buboréksomagolásban kerül forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1.
79639
Grenzach-Wyhlen
Németország

A gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB “Roche Lietuva”
Tel: +370 5 2546799

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Roche Pharmaceutical A/S
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Malta

(ara Renju Unit)

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 Pharmaceutical A/S
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:<{ÉÉÉÉ. hónap}>

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.