

**I PIELIKUMS**  
**ZĀĻU APRAKSTS**

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Zelboraf 240 mg apvalkotās tabletes

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viena tablete satur 240 mg vemurafeniba (vemurafeniba un hipromelozes acetāta sukcināta kombinētu nogulšņu formā) (*vemurafenib*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete).

Iesārti baltas vai oranži baltas, ovālas, abpusēji izliektas, aptuveni 19 mm lielas apvalkotās tabletes, kurām vienā pusē ir gravējums „VEM”.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

Vemurafenibs ir indicēts monoterapijā nerezecējamās vai metastātiskās BRAF V600 mutācijas pozitīvas melanomas ārstēšanai pieaugušajiem pacientiem (skatīt 5.1. apakšpunktu).

### 4.2. Devas un lietošanas veids

Vemurafeniba terapija jāsāk un jāuzrauga kvalificētam ārstam, kuram ir pieredze pretvēža līdzekļu lietošanā.

Pirms vemurafeniba lietošanas pacientiem ir jānosaka BRAF V600 pozitīvs mutācijas statuss, izmantojot apstiprinātu testa metodi (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

#### Devas

Ieteicamā vemurafeniba deva ir 960 mg (4 tabletes pa 240 mg) divas reizes dienā (kopējās 1920 mg dienas devas ekvivalents). Vemurafenibu drīkst lietot ar vai bez ēdiena, bet vajadzētu izvairīties konsekventi lietot abas dienas devas tukšā dūšā (skatīt 5.2. apakšpunktu).

#### *Ārstēšanas ilgums*

Ārstēšana ar vemurafenibu ir jāturpina, līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamas toksicitātes attīstībai (skatīt 1. un 2. tabulu tālāk tekstā).

#### *Aizmirstās devas*

Ja pacients ir aizmirsis lietot devu, tā ir jālieto ne vēlāk kā 4 stundas pirms nākamās devas lietošanas, saglabājot lietošanas režīmu — divas reizes dienā. Nedrīkst abas devas lietot vienlaicīgi.

#### *Vemšana*

Ja pēc vemurafeniba lietošanas ir vemšana, pacients nedrīkst lietot zāļu papildu devu, bet ārstēšana jāturpina, kā ierasts.

### Devas pielāgošana

Blakusparādību vai QTc intervāla pagarināšanās kontrolei var būt nepieciešama devas samazināšana, terapijas pagaidu apturēšana un/vai pārtraukšana (skatīt 1. un 2. tabulu). Devas pielāgošana, nozīmējot mazāku par 480 mg devu divas reizes dienā, nav ieteicama.

Ja pacientam attīstās ādas plakanšūnu vēzis (*cuSCC - Cutaneous Squamous Cell Carcinoma*), ārstēšanu ieteicams turpināt, nemainot vemurafeniba devu (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

### 1. tabula. Devas pielāgošanas shēma, pamatojoties uz jebkuras nevēlamās blakusparādības (NB) smaguma pakāpi

<b>Pakāpe (CTC-AE) <sup>(a)</sup></b>	<b>Ieteicamā devas pielāgošana</b>
<b>1. un 2. pakāpe (panesama)</b>	Saglabāt vemurafeniba 960 mg devu divas reizes dienā.
<b>2. pakāpe (nepanesama) vai 3. pakāpe</b>	
Pirmā reize, kad rodas jebkāda 2. vai 3. pakāpes NB	Pārtraukt ārstēšanu, līdz ir sasniegta 0. vai 1. pakāpe. Atsākt zāļu lietošanu ar 720 mg devu divas reizes dienā (vai 480 mg divas reizes dienā, ja deva jau tikusi samazināta).
Otrā reize, kad rodas jebkāda 2. vai 3. pakāpes NB, vai tā saglabājas pēc terapijas pārtraukšanas	Pārtraukt ārstēšanu, līdz ir sasniegta 0. vai 1. pakāpe. Atsākt zāļu lietošanu ar 480 mg devu divas reizes dienā (vai pilnīgi pārtraukt zāļu lietošanu, ja deva jau tikusi samazināta līdz 480 mg divas reizes dienā).
Trešā reize, kad rodas jebkāda 2. vai 3. pakāpes NB, vai tā saglabājas pēc otrās devas mazināšanas	Pilnīgi pārtraukt zāļu lietošanu.
<b>4. pakāpe</b>	
Pirmā reize, kad rodas jebkāda 4. pakāpes NB	Pilnīgi vai uz laiku pārtraukt tā lietošanu, līdz ir sasniegta 0. vai 1. pakāpe. Atsākt zāļu lietošanu ar 480 mg devu divas reizes dienā (vai pilnīgi pārtraukt zāļu lietošanu, ja deva jau tikusi samazināta līdz 480 mg divas reizes dienā).
Otrā reize, kad rodas jebkāda 4. pakāpes NB, vai jebkāda 4. pakāpes NB saglabājas pēc pirmās devas mazināšanas	Pilnīgi pārtraukt zāļu lietošanu.

<sup>(a)</sup> Klīnisko blakusparādību intensitāte ir noteikta pēc Nacionālā Vēža institūta vispārējo blakusparādību terminoloģijas kritēriju (*Common Terminology Criteria for Adverse Events — CTC-AE*) versijas 4.0.

Nekontrolētā, atklātā II fāzes pētījumā, kurā piedalījās terapiju iepriekš saņēmuši pacienti ar metastātisku melanomu, tika novērota no zāļu kopējās iedarbības atkarīgs QTc intervāla pagarināšanās. Ārstējot QTc intervāla pagarināšanos, var būt nepieciešami speciāli kontroles pasākumi (skatīt 4.4. apakšpunktu).

## 2. tabula. Devas pielāgošana atkarībā no QT intervāla pagarinājuma

QTc vērtība	Ieteicamā devas pielāgošana
Pirms terapijas sākuma QTc>500 ms	Zāļu lietošana nav ieteicama.
QTc >500 ms un, salīdzinot ar vērtību pirms terapijas sākuma, tā mainījies par >60 ms.	Pilnīgi pārtraukt zāļu lietošanu.
Terapijas laikā QTc>500 ms pirmo reizi, bet, salīdzinot ar vērtību pirms terapijas sākuma, tā saglabājusies <60 ms.	Uz laiku pārtraukt zāļu lietošanu, līdz QT <sub>c</sub> samazinās zem 500 ms. Kontroles pasākumus skatīt 4.4. apakšpunktā. Atsākt zāļu lietošanu pa 720 mg divas reizes dienā (vai pa 480 mg divas reizes dienā, ja deva jau tikusi samazināta).
Terapijas laikā QTc>500 ms otro reizi, bet, salīdzinot ar vērtību pirms terapijas sākuma, tā saglabājusies <60 ms.	Uz laiku pārtraukt zāļu lietošanu, līdz QT <sub>c</sub> samazinās zem 500 ms. Kontroles pasākumus skatīt 4.4. apakšpunktā. Atsākt zāļu lietošanu pa 480 mg divas reizes dienā (vai pilnīgi pārtraukt zāļu lietošanu, ja deva jau tikusi samazināta līdz 480 mg divas reizes dienā).
Terapijas laikā QTc>500 ms trešo reizi, bet, salīdzinot ar vērtību pirms terapijas sākuma, tā saglabājusies <60 ms.	Pilnīgi pārtraukt zāļu lietošanu.

### *Īpašas pacientu grupas*

#### Gados vecāki pacienti

Gados vecākiem pacientiem (> 65 gadi) devas pielāgošana nav nepieciešama.

#### Nieru darbības traucējumi

Par pacientiem ar nieru darbības traucējumiem pieejamie dati ir ierobežoti. Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem nevar izslēgt paaugstinātu zāļu iedarbības risku. Pacienti ar smagiem nieru darbības traucējumiem rūpīgi jānovēro (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

#### Aknu darbības traucējumi

Par pacientiem ar aknu darbības traucējumiem pieejamie dati ir ierobežoti. Tā kā vemurafenibs tiek izvadīts caur aknām, pacientiem ar vidēji smagiem un smagiem aknu darbības traucējumiem var būt palielināta zāļu iedarbība un šādi pacienti rūpīgi jānovēro (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

#### Pediātriskā populācija

Vemurafeniba drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 18 gadiem, nav pierādīta. Pašlaik pieejamie dati aprakstīti 4.8., 5.1. un 5.2. apakšpunktā, taču ieteikumus par devām nevar sniegt.

#### Pacienti, kas nav baltās rases pārstāvji

Vemurafeniba drošums un efektivitāte, lietojot pacientiem, kas nav baltās rases pārstāvji, līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami.

#### Lietošanas veids

Vemurafeniba tabletes paredzētas iekšķīgai lietošanai. Tabletes ir jānorij veselas kopā ar ūdeni. Tās nedrīkst košļāt vai sasmalcināt.

### **4.3. Kontrindikācijas**

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

#### 4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms vemurafeniba lietošanas pacientiem ir jānosaka BRAF V600 pozitīvas mutācijas audzēja statuss. Vemurafeniba lietošanas efektivitāte un drošums pacientiem ar retas, nevis V600E vai V600K BRAF V600 mutācijas eksprimējošu audzēju pārliecinoši nav noskaidrota (skatīt 5.1. apakšpunktu). Vemurafenibu nedrīkst lietot pacientiem ar pirmatnēja tipa (*wild type*) BRAF ļaundabīgo melanomu.

##### Paaugstinātas jutības reakcija

Saistībā ar vemurafeniba lietošanu ir saņemti ziņojumi par nopietnām paaugstinātas jutības reakcijām, tostarp anafilaksi (skatīt 4.3. un 4.8. apakšpunktu). Smagas paaugstinātas jutības reakcijas var būt Stīvensa-Džonsona sindroms, ģeneralizēti izsitumi, eritēma vai hipotensija. Pacientiem, kuriem rodas smagas paaugstinātas jutības reakcijas, vemurafeniba lietošana pilnīgi jāpārtrauc.

##### Dermatoloģiskas reakcijas

Reģistrācijas klīniskajā pētījumā pacientiem, kuri saņēma vemurafenibu ziņots par smagām dermatoloģiskām reakcijām, tai skaitā retiemi Stīvensa-Džonsona sindroma un toksiskas epidermālās nekrolīzes gadījumiem. Pēc reģistrācijas periodā ir saņemti ziņojumi par vemurafeniba saistību ar zāļu izraisītu reakciju ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (*Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms* - DRESS) (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacientiem, kuriem radusies smaga dermatoloģiska reakcija, vemurafeniba lietošana pilnīgi jāpārtrauc.

##### Staru terapijas toksicitātes pastiprināšanās

Pacientiem, kuri pirms vemurafeniba terapijas, tās laikā vai pēc tās saņēmuši staru terapiju, ziņots par staru terapijas atcelšanas sindromu un paaugstinātu jutību pret staru terapiju. Vairums gadījumu skāra ādu, taču daži gadījumi, kuros tika skarti viscerālie orgāni, bija ar letālu iznākumu (skatīt 4.5. un 4.8. apakšpunktu).

Ja vemurafenibu lieto vienlaikus vai secīgi ar staru terapiju, jāievēro piesardzība.

##### QT intervāla pagarināšanās

Nekontrolētā, atklātā II fāzes pētījumā iepriekš ārstētiem pacientiem ar metastātisku melanomu tika novērota no zāļu lietošanas atkarīga QT intervāla pagarināšanās (skatīt 4.8. apakšpunktu). QT intervāla pagarināšanās var paaugstināt ventrikulāras aritmijas, tai skaitā *torsade de pointes*, risku. Pacientiem, kuriem ir nekoriģējama elektrolītu (tai skaitā magnija) līmeņa patoloģija, QT intervāla pagarināšanās sindroms vai kuri lieto zāles, kas pagarina QT intervālu, ārstēšana ar vemurafenibu nav ieteicama.

Pirms ārstēšanas ar vemurafenibu, vienu mēnesi pēc terapijas sākuma un pēc devas pielāgošanas, visiem pacientiem nepieciešama elektrokardiogrammas (EKG) un elektrolītu (tai skaitā magnija) līmeņa kontrole.

Turpmākā kontrole pirmajos 3 terapijas mēnešos reizi mēnesī, pēc tam to turpinot ik pēc 3 mēnešiem vai biežāk atkarībā no klīniskajām indikācijām ieteicama īpaši pacientiem ar vidēji smagiem un smagiem aknu darbības traucējumiem. Vemurafeniba lietošanu nav ieteicams sākt pacientiem, kuriem  $QTc > 500$  milisekundes (ms). Ja ārstēšanas laikā  $QTc$  intervāls pārsniedz 500 ms, ārstēšana ar vemurafenibu uz laiku jāpārtrauc, jākorrigē elektrolītu līmeņa (arī magnija) patoloģija un QT pagarināšanās kardiālie riska faktori (piemēram, sastrēguma sirds mazspēja, bradiaritmija). Ārstēšanu var atsākt ar mazāku devu, tiklīdz  $QTc$  intervāls ir mazāks par 500 ms, kā norādīts 2. tabulā. Vemurafeniba lietošanu ieteicams pārtraukt pilnīgi, ja  $QTc$  intervāls ir  $> 500$  ms un tā pārmaiņa ir  $> 60$  ms, salīdzinot ar vērtību pirms terapijas sākšanas.

##### Oftalmoloģiskas reakcijas

Saņemti ziņojumi par nopietnām oftalmoloģiskām reakcijām, tai skaitā uveītu, irītu un tīklenes vēnas oklūziju. Regulāri kontrolējiet, vai pacientiem nerodas oftalmoloģiskas reakcijas.

##### Ādas plakanšūnu vēzis (*cuSCC* - *Cutaneous Squamous Cell Carcinoma*)

Pacientiem, kuri lietojuši vemurafenibu, ziņots par ādas plakanšūnu vēža (*cuSCC*) gadījumiem (tai skaitā tādiem, kas klasificēti kā keratoakantoma un jauktas keratoakantomas apakštips) (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Visiem pacientiem pirms terapijas sākšanas ieteicama dermatoloģiska izmeklēšana, bet terapijas laikā – regulāras pārbaudes. Jāveic visu aizdomīgu ādas bojājumu ekscīzija, paraugs jānosūta ādas patoloģijas novērtēšanai un jāārstē, piemērojot vietējo standarta aprūpi. Ārstam, kurš paraksta zāles, *cuSCC* ārstēšanas laikā un sešus mēnešus pēc tās beigām pacienta izmeklēšana jāveic reizi mēnesī. Pacientiem, kuriem rodas *cuSCC*, ārstēšanu ieteicams turpināt, bez devas pielāgošanas. Kontrole jāturpina vēl 6 mēnešus pēc vemurafeniba lietošanas pārtraukšanas vai līdz brīdim, kad tiek sākota cita pretvēža terapija. Pacientiem jānodrošina informēt savu ārstu par visām ar ādu saistītām izmaiņām.

#### Ne-ādas plakanšūnu vēzis (*non-cuSCC - Non-Cutaneous Squamous Cell Carcinoma*)

Klīniskajos pētījumos, kuros pacienti saņēma vemurafenibu, ziņots par ne-ādas plakanšūnu vēža (*non-cuSCC*) gadījumiem. Pirms terapijas sākšanas un ik pēc 3 mēnešiem terapijas laikā pacientiem ir jāpārbauda galva un kakls, tai skaitā vismaz vizuāla mutes dobuma gļotādas apskate un limfmezglu palpāciju. Bez tam pirms terapijas sākšanas un ik pēc 6 mēnešiem tās laikā pacientiem jāveic krūškurvja datortomogrāfiska (DT) skenēšana.

Pirms terapijas, tās beigās un tad, ja tas ir klīniski indicēts, jāveic taisnās zarnas un mazā iegurņa (sievietēm) izmeklēšana.

Pēc vemurafeniba lietošanas pārtraukšanas ne-ādas plakanšūnu vēža kontrole jāturpina vēl 6 mēnešus vai līdz brīdim, kad tiek sākota cita pretvēža terapija. Patoloģiskās atradnes jāārstē atbilstoši klīniskajai praksei.

#### Jauna primāra melanoma

Klīniskajos pētījumos ziņots par jauniem primāras melanomas gadījumiem. Šajos gadījumos ārstēšanu veica, izdarot ekscīziju, un pacienti turpināja lietot zāles bez devas pielāgošanas. Ādas bojājumu kontroli veic, kā norādīts iepriekš apakšpunktā par ādas plakanšūnu vēzi.

#### Citi ļaundabīgi audzēji

Ņemot vērā zāļu darbības mehānismu, vemurafenibs var izraisīt ar RAS mutācijām saistītu audzēju progresēšanu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Rūpīgi jāapsver ieguvumus un riskus pirms vemurafeniba lietošanas pacientiem, kuriem iepriekš ir bijis vai pašlaik ir diagnosticēts ar RAS mutāciju saistīts ļaundabīgs audzējs.

#### Pankreatīts

Ar vemurafenibu ārstētiem pacientiem tika ziņots par pankreatīta gadījumiem. Neizskaidrojamas sāpes vēderā nekavējoties ir jāizmeklē (ieskaitot amilāzes un lipāzes rādītājus sērūmā). Pēc pankreatīta epizodes, atsākot ārstēšanu ar vemurafenibu, pacienti ir rūpīgi jānovēro.

#### Aknu bojājums

Vemurafeniba lietošanas laikā ziņots par aknu bojājuma, tai skaitā smaga aknu bojājuma, gadījumiem (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pirms ārstēšanas sākšanas jāpārbauda aknu enzīmu (transamināžu un sārmainās fosfatāzes) un bilirubīna līmenis, un tie turpmāk jākontrolē katru mēnesi ārstēšanas laikā vai atbilstoši klīniskai nepieciešamībai. Laboratorisko raksturlielumu patoloģiju kontrolēšanai var uz laiku samazināt devu vai pilnīgi pārtraukt ārstēšanu (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu).

#### Toksiska iedarbība uz nierēm

Saistībā ar vemurafeniba lietošanu ziņots par toksisku iedarbību uz nierēm – no kreatinīna līmeņa paaugstināšanās sērūmā līdz akūtam intersticiālam nefrītam un akūtai tubulārai nekrozei. Kreatinīna līmenis sērūmā jānosaka pirms ārstēšanas sākšanas un ārstēšanas laikā jākontrolē, atbilstoši klīniskajām indikācijām (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu).

#### Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem sākumdevas pielāgošana nav nepieciešama. Pacientiem, kuriem ir aknu metastāžu izraisīti viegli aknu darbības traucējumi un nav hiperbilirubinēmijas, kontroli var veikt atbilstoši vispārējiem ieteikumiem. Par pacientiem ar vidēji smagiem un smagiem aknu darbības traucējumiem pieejami tikai ierobežoti dati. Pacientiem ar vidēji smagiem un smagiem aknu darbības traucējumiem zāļu iedarbība var būt lielāka (skatīt 5.2. apakšpunktu). Tādēļ

nepieciešama stingra kontrole, sevišķi pēc pāris pirmajām terapijas nedēļām, jo ilgstošā laika posmā (dažu nedēļu laikā) zāles var akumulēties. Bez tam pirmo trīs mēnešu laikā reizi mēnesī ieteicama EKG kontrole.

#### Nieru darbības traucējumi

Pacienti ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem sākumdevas pielāgošana nav nepieciešama. Par pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem pieejami tikai ierobežoti dati (skatīt 5.2. apakšpunktu). Pacienti ar smagiem nieru darbības traucējumiem vemurafenibs jālieto piesardzīgi, un šādi pacienti stingri jāuzrauga.

#### Fotosensibilizācija

Pacientiem, kas klīniskajos pētījumos lietoja vemurafenibu, ziņots par viegliem līdz smagiem fotosensibilizācijas gadījumiem (skatīt 4.8. apakšpunktu). Visiem pacientiem jāiesaka vemurafeniba lietošanas laikā izvairīties no tiešas saules iedarbības. Zāļu lietošanas laikā pacientiem, uzturoties ārpus telpām, ieteicams nēsāt aizsargājošu apģērbu un lietot plaša spektra A ultravioletās (UVA)/B ultravioletās (UVB) gaismas pretiedeguma līdzekļus un lūpu balzamu (SPF  $\geq$  30), lai izvairītos no ādas apdeguma.

2. pakāpes (nepanesama) vai spēcīgākas fotosensibilizācijas gadījumā ieteicama devas pielāgošana (skatīt 4.2. apakšpunktu).

#### Dipitrēna kontraktūra un plantāro fasciju fibromatoze

Pēc vemurafeniba lietošanas ir ziņots par Dipitrēna kontraktūru un plantāro fasciju fibromatozi.

Vairumā gadījumu šo patoloģiju smagums atbilda 1. vai 2. pakāpei, tomēr ir ziņots arī par invaliditāti izraisījušiem Dipitrēna kontraktūras gadījumiem (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Šādi gadījumi ir kontrolējami, samazinot zāļu devu vai īslaicīgi vai pilnīgi pārtraucot terapiju (skatīt 4.2. apakšpunktu).

#### Vemurafeniba ietekme uz citām zālēm

Vemurafenibs var palielināt galvenokārt CYP1A2 metabolizēto zāļu iedarbību plazmā un samazināt galvenokārt CYP3A4 metabolizēto zāļu iedarbību plazmā. Vemurafeniba vienlaicīga lietošana ar CYP1A2 un CYP3A4 metabolizētiem līdzekļiem ar šauru terapeitisko intervālu nav ieteicama. Pirms vienlaicīgas ārstēšanas ar vemurafenibu, ņemot vērā to terapeitisko intervālu, jāpielāgo to zāļu devas, kuras metabolizē galvenokārt CYP1A2 vai CYP3A4 (skatīt 4.5. un 4.6. apakšpunktu).

Lietojot vemurafenibu vienlaikus ar varfarīnu, jāievēro piesardzība un jāapsver papildu INR (starptautiskā standartizētā koeficienta) kontrole.

Vemurafenibs var palielināt zāļu, kas ir P-gp substrāti, iedarbību plazmā. Jāievēro piesardzība, ja vemurafenibs tiek lietots vienlaicīgi ar P-gp substrātiem. Lietojot vemurafenibu vienlaicīgi ar P-gp substrāta zālēm ar šauru terapeitisko indeksu (*narrow therapeutic index* -NTI) (piemēram, digoksīns, dabigatrāna eteksilāts, aliskirēns), un jāapsver devas samazināšanu vai papildus zāļu koncentrācijas līmeņa kontrole (skatīt 4.5. apakšpunktu).

#### Citu zāļu ietekme uz vemurafenibu

Spēcīgu CYP3A4, P-gp un glikuronidācijas inducētāju (piemēram, rifamicīna, rifabutīna, karbamazepīna, fenitoīna un divšķautņu asinszāles [hipericīna]) vienlaicīga lietošana var samazināt vemurafeniba iedarbību, un no tās ir pēc iespējas jāizvairās (skatīt 4.5. apakšpunktu). Lai saglabātu vemurafeniba efektivitāti, jāapsver alternatīva terapija ar mazāku inducēšanas potenciālu. Lietojot vemurafenibu ar spēcīgiem CYP3A4/P-gp inhibitoriem, jāievēro piesardzība. Pacienti rūpīgi jākontrolē, pievēršot uzmanību zāļu drošumam, un jāpielāgo deva, ja tas ir klīniski indicēts (skatīt 1. tabulu 4.2. apakšpunktā).

#### Lietošana vienlaicīgi ar ipilimumabu

Pirmās fāzes pētījumā, lietojot vienlaicīgi ipilimumabu (3 mg/kg) un vemurafenibu (960 mg divreiz dienā vai 720 mg divreiz dienā), ziņots par asimptomātisku 3. pakāpei atbilstošu transamināžu

(ALT/AST >5 x NAR (normas augšējā robeža)) un bilirubīna (kopējais bilirubīns >3x NAR) līmeņa paaugstināšanos. Pamatojoties uz šiem sākotnējiem datiem, ipilimumaba un vemurafeniba vienlaicīga lietošana nav ieteicama.

#### 4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

##### Vemurafeniba iedarbība uz zāles metabolizējošajiem enzīmiem

Zāļu mijiedarbības *in vivo* pētījuma par pacientiem ar metastātisku melanomu rezultāti parādīja, ka vemurafenibs ir mērens CYP1A2 inhibitors un CYP3A4 inducētājs.

Vemurafeniba vienlaicīga lietošana ar līdzekļiem, kurus metabolizē CYP1A2, ar šauru terapeitisko intervālu (piemēram, agomelatīnu, alosetronu, duloksetīnu, melatonīnu, ramelteonu, takrīnu, tizanidīnu, teofilīnu) nav ieteicama. Ja no vienlaicīgas lietošanas izvairīties nav iespējams, ievērojiet piesardzību, jo vemurafenibs var palielināt zāļu, kas ir CYP1A2 substrāti, koncentrāciju plazmā. Var apsvērt vienlaicīgi lietoto zāļu, kas ir CYP1A2 substrāti, devu samazināšanu, ja tas ir klīniski indicēts. Vienlaicīga lietošana ar vemurafenibu klīniskajā pētījumā 2,6 reizes palielināja kofeīna (CYP1A2 substrāts) koncentrāciju plazmā (AUC). Citā klīniskajā pētījumā vemurafenibs paaugstināja vienreizējas 2 mg tizanidīna devas (CYP1A2 substrāts)  $C_{max}$  un  $AUC_{inf}$  līmeni attiecīgi apmēram 2,2 reizes un 4,7 reizes.

Vemurafeniba vienlaicīga lietošana ar līdzekļiem ar šauru terapeitisko intervālu, kurus metabolizē CYP3A4, nav ieteicama. Ja no vienlaicīgas lietošanas izvairīties nav iespējams, ir jāņem vērā, ka vemurafenibs var samazināt CYP3A4 substrātu koncentrāciju plazmā un līdz ar to negatīvi ietekmēt efektivitāti. Tādēļ, lietojot vienlaikus ar vemurafenibu, var samazināties CYP3A4 metabolizētu kontracepcijas tablešu efektivitāte. Ja tas klīniski indicēts, var apsvērt to CYP3A4 substrātu devu pielāgošanu, kuriem ir šaurs terapeitiskais intervāls (skatīt 4.4. un 4.6. apakšpunktu). Klīniskajā pētījumā vienlaicīgi lietots vemurafenibs samazināja midazolāma (CYP3A4 substrāts) AUC vidēji par 39% (maksimālais samazinājums līdz 80%).

*In vitro* novērota vemurafeniba izraisīta viegla CYP2B6 inducēšana, ja vemurafeniba koncentrācija bija 10  $\mu$ M. Pašlaik nav zināms, vai vemurafeniba līmenis plazmā 100  $\mu$ M, kāds pacientiem novērots līdzsvara stāvoklī (aptuveni 50  $\mu$ g/ml), var mazināt vienlaikus lietotu CYP2B6 substrātu, piemēram, bupropiona, koncentrāciju plazmā.

Vemurafeniba vienlaicīgas lietošanas rezultāts bija S-varfarīna (CYP2C9 substrāts) AUC palielināšanās par 18%. Lietojot vemurafenibu vienlaikus ar varfarīnu, ir jāievēro piesardzība un jāapsver INR (starptautiskā normalizētā koeficienta) papildus kontrole (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Vemurafenibs mēreni inhibē CYP2C8 *in vitro*. Šis atradnes svarīgums *in vivo* nav zināms, bet nevar izslēgt klīniski saistītu efektu vienlaikus lietojot CYP2C8 substrātus. CYP2C8 substrātu ar šauriem terapeitiskiem intervāliem vienlaicīga lietošana ir jāīsteno piesardzīgi, jo vemurafenibs var paaugstināt to koncentrācijas.

Tā kā vemurafenibam ir ilgs eliminācijas pusperiods, tā inhibējošā ietekme uz vienlaikus lietotām zālēm var izpausties tikai pēc 8 dienas ilgas vemurafeniba lietošanas.

Lai izvairītos no mijiedarbības ar nākamās terapijas līdzekļiem, pēc vemurafeniba lietošanas pārtraukšanas nepieciešams vismaz 8 dienas ilgs vemurafeniba izvadīšanas laika posms.

##### Staru terapija

Pacientiem, kuri lietojuši vemurafenibu, ziņots par staru terapijas toksicitātes pastiprināšanos (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu). Vairumā gadījumu pacienti bija saņēmuši staru terapijas shēmas ar devu, kas atbilst 2 Gy dienā vai lielāku (hipofrakcionētās shēmas).

##### Vemurafeniba iedarbība uz zāļu vielu transporta sistēmām

*In vitro* pētījumos ir pierādīts, ka vemurafenibs ir izplūdes transportmolekulas P-glikoproteīna (P-gp) un krūts vēža rezistences proteīna (*breast cancer resistance protein* – BCRP) inhibitors.



Klīniskā zāļu mijiedarbības pētījumā tika pierādīts, ka vairākas iekšķīgi lietojamās vemurafeniba devas (960 mg divas reizes dienā) palielināja digoksīna (kas ir P-gp substrāts) iedarbību pēc vienreizējas perorālas devas, paaugstinot digoksīna  $AUC_{last}$  un  $C_{max}$  attiecīgi apmēram 1,8 un 1,5 reizes.

Jāievēro piesardzība lietojot vemurafenību vienlaikus ar P-gp substrātiem (piemēram, aliskirēnu, ambrisentānu, kolhicīnu, dabigatrāna eteksilātu, digoksīnu, everolimu, feksofenadīnu, lapatinību, maraviroku, nilotinību, posakonazolu, ranolazīnu, sirolimu, sitagliptīnu, talinololu, topotekānu) un var apsvērt vienlaikus lietoto zāļu devas samazināšanu, ja tas klīniski indicēts. P-gp substrāta zālēm ar šauru terapeitisko indeksu (piemēram, digoksīns, dabigatrāna eteksilāts, aliskirēns) var apsvērt papildus zāļu koncentrācijas līmeņa kontroli (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Vemurafeniba ietekme uz zālēm, kas ir BCRP substrāti, nav zināma. Nav iespējams izslēgt, ka vemurafenibs varētu palielināt BCRP transportēto zāļu (piemēram, metotreksāta, mitoksantrona, rosuvastatīna) iedarbību.

Daudzas pretvēža zāles ir BCRP transportmolekulas substrāti, tādēļ teorētiski pastāv risks mijiedarbībai ar vemurafenību.

Iespējamā vemurafeniba ietekme uz citām transportmolekulām pašlaik nav zināma.

#### Vienlaicīgas zāļu lietošanas iedarbība uz vemurafenību

*In vitro* pētījumi liecina, ka vemurafeniba metabolismu nodrošina CYP3A4 metabolisms un glikuronidācija. Vēl viens svarīgs šo zāļu izvadīšanas veids ir ekskrecija ar žulti.

Pētījumi *in vitro* pierādījuši, ka vemurafenibs ir izplūdes transportolbaltumvielu P-gp un BCRP substrāts. Šobrīd nav zināms, vai vemurafenibs ir arī citu transportolbaltumvielu substrāts. Vienlaicīga stipru CYP3A4 inhibitoru vai inducētāju vai transportolbaltumvielu aktivitātes inhibitoru/inducētāju lietošana var izmainīt vemurafeniba koncentrāciju.

Spēcīga CYP3A4/P-gp inhibitora itrakonazola vienlaicīga lietošana aptuveni par 40% palielināja vemurafeniba AUC līdzsvara stāvoklī. Kombinācijā ar stipriem CYP3A4, glikuronidācijas un/vai transportolbaltumvielu inhibitoriem (piemēram, ritonavīru, sahinavīru, telitromicīnu, ketokonazolu, itrakonazolu, vorikonazolu, posakonazolu, nefazodonu, atazanavīru) vemurafenibs jālieto piesardzīgi. Pacienti, kas tiek vienlaicīgi ārstēti ar šādām zālēm, rūpīgi jākontrolē, pievēršot uzmanību zāļu drošumam, un jāpielāgo deva, ja tas ir klīniski indicēts (skatīt 1. tabulu 4.2. apakšpunktā).

Klīniskajā pētījumā novērots, ka vienreizējas 960 mg vemurafeniba devas vienlaicīga lietošana ar rifampicīnu nozīmīgi samazināja vemurafeniba iedarbību plazmā par aptuveni 40%.

Lietojot vienlaikus ar stipriem P-gp, glikuronidācijas un/vai CYP3A4 induktoriem (piemēram, rifampicīnu, rifabutīnu, karbamazepīnu, fenitoīnu vai divšķautņu asinszāli [*Hypericum perforatum*]), vemurafeniba iedarbība var nebūt pietiekama un no šādas lietošanas jāizvairās.

To P-gp un BCRP inhibitoru, kuri nav spēcīgi CYP3A4 inhibitori, ietekme nav zināma. Nevar izslēgt, ka vemurafeniba farmakokinētiku šādas zāles var ietekmēt, jo tās ietekmē P-gp (piemēram, verapamils, ciklosporīns, hinidīns) vai BCRP (piemēram, ciklosporīns, gefitinibs).

#### **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

##### Sievietes reproduktīvā vecumā/ kontracepcijas metodes sievietēm

Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanas laikā un vismaz 6 mēnešus pēc ārstēšanas beigām jālieto efektīva kontracepcijas metode.

Vemurafenibs var samazināt hormonālo kontraceptīvo līdzekļu efektivitāti (skatīt 4.5. apakšpunktu).

##### Grūtniecība

Nav datu par vemurafeniba lietošanu grūtniecēm.

Nav pierādīta vemurafeniba teratogenitāte žurku vai trušu embrijos/augļos (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Pētījumos ar dzīvniekiem atklāts, ka vemurafenibs šķērso placentu. Pamatojoties uz darbības mehānismu, vemurafenibs, ja to ievada grūtniecei, varētu kaitēt auglim. Vemurafenību nedrīkst lietot grūtniecēm, ja vien iespējama ieguvums mātei neatsver auglim iespējamo radīto risku.

### Barošana ar krūti

Nav zināms, vai vemurafenibs izdalās mātes pienā cilvēkiem. Nevar izslēgt jaundzimušajiem/zīdaiņiem radīto risku. Ir jāizlemj, vai nu pārtraukt bērna barošana ar krūti vai pārtraukt vemurafeniba terapiju, ņemot vērā krūts barošanas ieguvumu bērnam un terapijas ieguvumu sievietei.

### Fertilitāte

Nav veikti īpaši vemurafeniba pētījumi ar dzīvniekiem, lai novērtētu tā ietekmi uz fertilitāti. Tomēr atkārtotu devu toksicitātes pētījumos ar suņiem un žurkām mātītēm un tēviņiem netika konstatētas histopatoloģiskas atrades reproduktīvajos orgānos (skatīt 5.3. apakšpunktu).

## **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Vemurafenibs maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pacienti jābrīdina par iespējamu nogurumu vai redzes traucējumiem, kas varētu būt iemesls tam, ka nedrīkst vadīt transportlīdzekļus.

## **4.8. Nevēlamās blakusparādības**

### Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežāk saistībā ar vemurafeniba lietošanu ir saņemti ziņojumi par šādām jebkuras pakāpes nevēlamajām blakusparādībām (NB) (>30%): artralģija, nogurums, izsitumi, fotosensibilizācijas reakcijas, alopecija, slikta dūša, caureja, galvassāpes, nieze, vemšana, ādas papilomas un hiperkeratoze. Visbiežāk sastopamās ( $\geq 5\%$ ) 3. pakāpes NB bija ādas plakanšūnu vēzis, keratoakantoma, izsitumi, artralģija un paaugstināts gamma-glutamyltransferāzes (GGT) līmenis. Ādas plakanšūnu vēzis visbiežāk ārstēts ar lokālu ekscīziju.

### Blakusparādību kopsavilkums tabulas veidā

NB, par kurām ziņots, ārstējot pacientus ar melanomu, ir uzskaitītas turpmāk atbilstoši *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA) orgānu sistēmu klasifikācijai, sastopamības biežumam un smaguma pakāpei. Sastopamības biežuma klasifikācija tiek noteikta, lietojot šādu shēmu:

ļoti bieži  $\geq 1/10$ ;

bieži  $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ;

retāk  $\geq 1/1\ 000$  līdz  $< 1/100$ ;

reti  $\geq 1/10\ 000$  līdz  $< 1/1\ 000$ ;

ļoti reti  $< 1/10\ 000$ .

Šajā apakšpunktā blakusparādības pamatojas uz rezultātiem, kas iegūti III fāzes randomizētā, atklātā pētījumā, iesaistot 468 pieaugušos pacientus ar BRAF V600 pozitīvas mutācijas nerezecējamu vai IV stadijas melanomu, kā arī II fāzes vienas grupas pētījumā pacientiem ar BRAF V600 pozitīvas mutācijas nerezecējamu vai IV stadijas melanomu, kuriem iepriekš ir bijusi neveiksmīga vismaz viena sistēmiska terapija (skatīt 5.1. apakšpunktu). Norādītas arī NB, kas minētas visu klīnisko pētījumu drošuma un pēcreģistrācijas perioda ziņojumos. Visi iekļautie termini pamatojas uz augstāko procentuālo rādītāju, kas novērots II un III fāzes klīniskajos pētījumos. Katrā biežuma grupā NB minētas to smaguma pakāpes samazinājuma secībā, un par tām ticis ziņots atbilstoši Nacionālā Vēža institūta vispārējo blakusparādību terminoloģijas kritēriju (*Nacional Cancer Institute – Common Terminology Criteria for Adverse Events* — NCI-CTCAE) versijai 4.0 (vispārējie toksicitātes kritēriji) toksicitātes noteikšanai.

**3. tabula. NB, kas radušās ar vemurafenibu ārstētiem pacientiem II vai III fāzes pētījumos, un traucējumi, kas minēti visu pētījumu drošuma ziņojumos<sup>(1)</sup> un pēcreģistrācijas periodā<sup>(2)</sup>**

<b>Orgānu sistēmu klasifikācija</b>	<b><i>Loti bieži</i></b>	<b><i>Bieži</i></b>	<b><i>Retāk</i></b>	<b><i>Reti</i></b>
Infekcijas un infestācijas		Folikulīts		
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)	Ādas plakanšūnu vēzis (SCC) <sup>(d)</sup> , keratoakantoma, seborejiska keratoze, ādas papiloma	Bazālo šūnu karcinoma, jauna primāra melanoma <sup>(3)</sup>	Ne-ādas plakanšūnu vēzis <sup>(1)(3)</sup>	Hroniska mielomonocitāra leikoze <sup>(2)(4)</sup> , aizkuņģa dziedzera adenokarcinoma <sup>(5)</sup>
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi		Neitropēnija, trombocitopēnija <sup>(6)</sup>		
Imūnās sistēmas traucējumi				Sarkoidoze <sup>(1)(2)(j)</sup>
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Samazināta ēstgriba			
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes, disgeizija, reibonis	7. nerva paralīze, perifēra neiropātija		
Acu bojājumi		Uveīts	Tīklenes vēnas oklūzija, iridociklīts	
Asinsvadu sistēmas traucējumi		Vaskulīts		
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Klepus			
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	Caureja, vemšana, slikta dūša, aizcietējums	Stomatīts	Pankreatīts <sup>(2)</sup>	
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi			Aknu bojājums <sup>(1)(2)(g)</sup>	
Ādas un zemādas audu bojājumi	Fotosensibilizācijas reakcija, aktīniska keratoze, izsitumi, makulopapulāri izsitumi, nieze, hiperkeratoze, eritēma, plaukstu-pēdu eritrodizestēzijas sindroms, alopēcija, sausa āda, saules apdegums	Papulāri izsitumi, panikulīts (ieskaitot <i>erythema nodosum</i> ), <i>keratosis pilaris</i>	Toksiska epidermas nekrolīze <sup>(e)</sup> , Stīvensa-Džonsona sindroms <sup>(f)</sup>	Zāļu izraisīta reakcija ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem <sup>(1)(2)</sup>
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Artralģija, mialģija, sāpes ekstremitātēs, kaulu un muskuļu sāpes, muguras sāpes	Artrīts	Plantāra fasciju fibromatoze <sup>(1)(2)</sup> Dipitrēna kontraktūra <sup>(1)(2)</sup>	
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi				Akūts intersticiāls nefrīts <sup>(1)(2)(h)</sup> , akūta tubulāra nekroze <sup>(1)(2)(h)</sup>
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Nogurums, drudzis, perifēra tūska, astēnija			

Orgānu sistēmu klasifikācija	<u>Loti bieži</u>	<u>Bieži</u>	<u>Retāk</u>	<u>Reti</u>
Izmeklējumi		Paaugstināts ALAT līmenis <sup>(c)</sup> , paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis <sup>(c)</sup> , paaugstināts ASAT līmenis <sup>(c)</sup> , paaugstināts bilirubīna līmenis <sup>(c)</sup> , paaugstināts GGT līmenis <sup>(c)</sup> , ķermeņa masas samazināšanās, elektrokardiogramā pagarināts QT, paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs <sup>(1)(2)(h)</sup>		
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas		Staru terapijas toksicitātes pastiprināšanās <sup>(1)(2)(i)</sup>		

<sup>(1)</sup> Traucējums, kas minēts visu pētījumu drošuma ziņojumos.

<sup>(2)</sup> Traucējums, kas minēts pēcreģistrācijas perioda ziņojumos.

<sup>(3)</sup> Cēloniska saistība starp zālēm un nevēlamo blakusparādību ir vismaz pamatoti iespējama.

<sup>(4)</sup> Jau esošas hroniskas mielomonocitāras leikozes ar NRAS mutāciju progresēšana.

<sup>(5)</sup> Jau pirms terapijas esošas aizkuņģa dziedzera adenokarcinomas ar KRAS mutāciju progresēšana.

<sup>(6)</sup> Aprēķināts pamatojoties uz II un III fāzes pētījumiem.

#### Atsevišķu blakusparādību apraksts

##### *Aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās<sup>(c)</sup>*

Turpmāk ir minēti III fāzes klīniskajā pētījumā saņemtie ziņojumi par aknu enzīmu novirzēm, kas izteikti kā pacientu īpatsvars, kuriem aknu enzīmu rādītāji no sākuma stadijas izmainījās līdz 3. vai 4. pakāpes patoloģiskiem rādītājiem.

- Loti bieži: GGT.
- Bieži: ALAT, sārmainā fosfatāze, bilirubīns.
- Retāk: ASAT.

Netika konstatēta ALAT, sārmainās fosfatāzes vai bilirubīna rādītāju paaugstināšanās līdz 4. pakāpei.

##### *Aknu bojājums<sup>(g)</sup>*

Pamatojoties uz klīnikas speciālistu un zinātnieku starptautiskas ekspertu darba grupas izstrādātiem zāļu izraisīta aknu bojājuma kritērijiem, aknu bojājums bija definēts kā viena no šādām laboratoriskām novirzēm:

- ALAT  $\geq 5x$  NAR,
- sārmainā fosfatāze  $\geq 2x$  NAR (bez cita sārmainās fosfatāzes līmeņa paaugstināšanās iemesla),
- ALAT  $\geq 3x$  NAR vienlaicīgi ar bilirubīna koncentrācijas paaugstināšanos  $> 2x$  NAR.

##### *Ādas plakanšūnu vēzis<sup>(d)</sup> (cuSCC - Cutaneous Squamous Cell Carcinoma)*

Ir saņemti ziņojumi par plakanšūnu vēža gadījumiem ar vemurafenību ārstētiem pacientiem. Pētījumos ar vemurafenību ārstētiem pacientiem plakanšūnu vēža sastopamības biežums bija aptuveni 20%. Vairums no neatkarīgas centrālas dermatoloģijas laboratorijas pārbaudītajiem rezecētiem ādas

veidojumiem tika klasificēti kā plakanšūnu vēzis-keratoakantomas apakštips vai tiem bija jauktas keratoakantomas apakštipa pazīmes (52%). Vairums ādas bojājumu, kas tika klasificēti kā "citi"(43%), bija labdabīgi ādas veidojumi (piemēram, parastās kārpas (*verruca vulgaris*), aktīniska keratoze, labdabīga keratoze, cista/labdabīga cista). Plakanšūnu vēzi parasti novēroja ārstēšanas sākuma posmā, laika mediāna līdz pirmajam gadījumam bija 7–8 nedēļas. No visiem pacientiem, kuriem konstatēja plakanšūnu vēzi, aptuveni 33% pacientu bija > 1 gadījums, bet laika mediāna starp gadījumiem bija 6 nedēļas. Plakanšūnu vēža gadījumi parasti tika ārstēti ar vienkāršu ekscīziju, un pacienti pārsvarā turpināja ārstēšanos bez devas pielāgošanas (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

#### *Ne-ādas plakanšūnu vēzis (non-cuSCC – Non-cutaneous squamous cell carcinoma)*

Pacientiem, kuri saņēmuši vemurafenibu klīnisko pētījumu dalības laikā, ir ziņots par ne-ādas plakanšūnu vēža gadījumiem. Novērošana attiecībā uz ne-ādas plakanšūnu vēzi jāveic, kā norādīts 4.4. apakšpunktā.

#### *Jauna primāra melanoma*

Klīniskajos pētījumos ir ziņots par jaunām primārajām melanomām. Šajos gadījumos ārstēšanu veica, izdarot ekscīziju, un pacienti turpināja ārstēšanos bez devas pielāgošanas. Jākontrolē ādas bojājumi kā aprakstīts 4.4. apakšpunktā.

#### *Staru terapijas toksicitātes pastiprināšanās<sup>(i)</sup>*

Ir saņemti ziņojumi par reaktivācijas fenomenu, starojuma izraisītiem ādas bojājumiem, starojuma izraisītu pneimonītu, starojuma izraisītu ezofagītu, starojuma izraisītu proktītu, starojuma izraisītu hepatītu, starojuma izraisītu cistītu un starojuma izraisītu nekrozi.

III fāzes klīniskajā pētījumā (MO25515, N= 3219), pacientiem, kuri lietoja vemurafenibu un saņēma staru terapiju pirms vemurafeniba terapijas uzsākšanas un tās laikā, biežāk ziņots par staru terapijas toksicitātes pastiprināšanos (9,1%), salīdzinot ar pacientiem, kuri vienlaicīgi saņēma staru terapiju un vemurafenibu (5,2%), vai tiem, kuri saņēma staru terapiju pirms vemurafeniba (1,5%).

#### *Paaugstinātas jutības reakcijas<sup>(e)</sup>*

Saistībā ar vemurafenibu ir ziņots par nopietnām paaugstinātas jutības reakcijām, tostarp anafilaksi. Smagas paaugstinātas jutības reakcijas var ietvert Stīvensa-Džonsona sindromu, ģeneralizētus izsitumus, eritēmu vai hipotensiju. Pacientiem, kuriem rodas smagas paaugstinātas jutības reakcijas, ārstēšana ar vemurafenibu pilnīgi jāpārtrauc (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### *Dermatoloģiskas reakcijas<sup>(f)</sup>*

Reģistrācijas klīniskajos pētījumos vemurafeniba lietotājiem ziņots par smagām dermatoloģiskām reakcijām, tai skaitā retiem Stīvensa-Džonsona sindroma un toksiskas epidermālās nekrolīzes gadījumiem. Pacientiem, kuriem radusies smaga dermatoloģiska reakcija, vemurafeniba lietošana pilnīgi jāpārtrauc.

#### *QT intervāla pagarināšanās*

Atklātā, nekontrolētā II fāzes QT intervāla apakšpētījumā (NP22657), piedaloties 132 pacientiem, kas lietoja vemurafeniba 960 mg devu divas reizes dienā, centralizēti iegūto EKG datu analīze apliecina no iedarbības atkarīgu QTc intervāla pagarināšanos. Vidējā QTc intervāla rādītājs bija stabils 12–15 ms robežās, novērojot lielāko QTc intervāla pagarināšanos (15,1 ms; 95% TI augšējā robeža: 17,7 ms) pirmo 6 mēnešu laikā (n=90 pacienti). Diviem pacientiem (1,5%) attīstījās neatliekami ārstējami absolūti QTc intervāla rādītāji >500 ms (3. pakāpes CTC) un tikai vienam pacientam (0,8%) tika konstatētas QTc intervāla izmaiņas no sākuma stadijas rādītāja >60 ms (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### *Akūts nieru bojājums<sup>(h)</sup>*

Pēc vemurafeniba lietošanas ziņots par toksisku iedarbību uz nierēm gadījumiem – no kreatinīna līmeņa paaugstināšanās līdz akūtam intersticiālam nefrītam un akūtai tubulārai nekrozei, daži gadījumi novēroti dehidratācijas apstākļos. Kreatinīna līmeņa paaugstināšanās serumā pārsvarā bija viegla (>1-1,5 x NAR) vai vidēji smaga (>1,5-3 x NAR) un, kā novērots, pārejoša (skatīt 4. tabulu).

#### 4. tabula. Kreatinīna līmeņa pārmaiņas salīdzinājumā ar sākumstāvokli III fāzes pētījumā

	Vemurafenibs (%)	Dakarbazīns (%)
Pārmaiņa $\geq$ 1 pakāpi, salīdzinot ar sākumstāvokli, līdz jebkurai pakāpei	27,9	6,1
Pārmaiņa $\geq$ 1 pakāpi, salīdzinot ar sākumstāvokli, līdz 3. vai augstākai pakāpei	1,2	1,1
• līdz 3. pakāpei	0,3	0,4
• līdz 4. pakāpei	0,9	0,8

#### 5. tabula. Akūti nieru bojājuma gadījumi III fāzes pētījumā

	Vemurafenibs (%)	Dakarbazīns (%)
Akūti nieru bojājuma gadījumi*	10,0	1,4
Akūti nieru bojājuma gadījumi saistīti ar dehidratāciju	5,5	1,0
Akūti nieru bojājuma gadījumi ar pielāgotu devu	2,1	0

Visi procentuālie rādītāji atspoguļo gadījumu skaitu, salīdzinot ar kopējo pacientu skaitu, kas lietojuši minētās zāles.

\* Ieskaitot akūtu nieru bojājumu, nieru darbības traucējumus, un izmaiņas laboratoriskajos rādītājos, kas atbilst akūtam nieru bojājumam.

#### Sarkoidoze <sup>①</sup>

Ar vemurafenibu ārstētiem pacientiem ziņots par saslimšanas gadījumiem ar sarkoidozi, kura pārsvarā skāra ādu, plaušas un acis. Vairumā gadījumu pacienti turpināja lietot vemurafenibu un sarkoidoze vai nu izzuda, vai saglabājās.

#### Īpašas pacientu grupas

##### Gados vecāki cilvēki

III fāzes pētījumā 94 (28%) no 336 pacientiem ar nerezecējamu vai metastātisku melanomu, kas tika ārstēti ar vemurafenibu, bija  $\geq$  65 gadi. Vecāka gadagājuma pacientiem ( $\geq$  65 gadi) var būt lielāka blakusparādību, tostarp ādas plakanšūnu vēža, apēdītes zuduma un sirds funkcijas traucējumu, rašanās iespēja.

##### Dzimums

Vemurafeniba klīniskajos pētījumos sievietēm biežāk vīriešiem tika ziņots par 3. pakāpes blakusparādībām (izsitumi, artralģija un fotosensitivitāte).

##### Pediatriskā populācija

Vemurafeniba drošums bērniem un pusaudžiem nav apstiprināts. Klīniskajā pētījumā, kurā piedalījās seši pusaudžu vecuma pacienti, jauni drošuma signāli nav novēroti.

##### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

#### 4.9. Pārdozēšana

Vemurafeniba pārdozēšanas gadījumā nav pieejams speciāls antidots. Pacientiem, kuriem attīstās blakusparādības, ir jāsaņem atbilstoša simptomātiska ārstēšana. Klīniskos pētījumos nav novēroti vemurafeniba pārdozēšanas gadījumi. Ja ir aizdomas par pārdozēšanu, vemurafeniba lietošana uz laiku jāpārtrauc un jāuzsāk uzturošā terapija.

## 5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

### 5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, proteīnkināzes inhibitori, ATĶ kods: L01EC01.

#### Darbības mehānisms un farmakodinamiskā iedarbība

Vemurafenibs ir BRAF serīna-treonīna kināzes inhibitors. BRAF gēna mutācijas rezultāts ir pastāvīga BRAF proteīnu aktivizēšana, kas var izraisīt šūnu proliferāciju bez augšanas faktoru klātienes. Bioķīmiskajos testos iegūtie preklīniskie dati liecina, ka vemurafenibs ir spēcīgas iedarbības BRAF kināžu inhibitors, ja ir aktivējošās 600. kodona mutācijas (6. tabula).

#### 6. tabula. Kināzi inhibējošā vemurafeniba aktivitāte pret dažādām BRAF kināzēm

Kināze	Paredzamais biežums melanomā ar V600 mutāciju <sup>(1)</sup>	Inhibējošā koncentrācija 50 (nM)
BRAF <sup>V600E</sup>	87,3%	10
BRAF <sup>V600K</sup>	7,9%	7
BRAF <sup>V600R</sup>	1%	9
BRAF <sup>V600D</sup>	<0,2%	7
BRAF <sup>V600G</sup>	<0,1%	8
BRAF <sup>V600M</sup>	<0,1%	7
BRAF <sup>V600A</sup>	<0,1%	14
BRAF <sup>WT</sup>	NA	39

<sup>(1)</sup> Aprēķināts no datiem par 16 403 melanomām ar norādēm par BRAF mutāciju 600. kodonā no publiski pieejamās COSMIC datubāzes, 71. izlaiduma (2014. gada novembris).

Šī inhibējošā ietekme tika apstiprināta ERK fosforilācijas un šūnu antiproliferācijas testos pieejamajās melanomas šūnu līnijās ar V600 mutantu BRAF ekspresiju. Šūnu antiproliferācijas testos 50% inhibējošā koncentrācija (IC<sub>50</sub>) pret V600 mutantām šūnu līnijām (V600E, V600R, V600D un V600K mutantu šūnu līnijas) bija robežās no 0,016 līdz 1,131 μM, savukārt IC<sub>50</sub> pret pirmatnēja tipa (*wild type*) BRAF šūnu līnijām bija attiecīgi 12,06 un 14,32 μM.

#### BRAF mutācijas statusa noteikšana

Pirms vemurafeniba lietošanas pacientiem jābūt noteiktam BRAF V600 mutācijas pozitīvam audzēja statusam, izmantojot validētu testu. II un III fāzes klīniskajos pētījumos piemērotos pacientus noteica, izmantojot reālā laika polimerāzes ķēdes reakcijas testu (cobas® 4800 BRAF V600 mutāciju testu). Šim testam ir CE marķējums, un to izmanto BRAF mutācijas statusa noteikšanai DNS, kas izolēta no formalinā fiksētiem un parafinā iekļautiem (FFPE) audzēja audiem. Tas ir izstrādāts tā, lai ar augstu jutību noteiktu dominējošu BRAF V600E mutāciju (līdz 5% V600E sekvenču uz pirmatnēja tipa (*wild type*) sekvenču fona DNS, kas izdalīta no FFPE). Neklīniskajos un klīniskajos pētījumos ar retrospektīvās sekvenēšanas analīzi ir pierādīts, ka ar šo testu var noteikt arī retāk sastopamās BRAF V600D mutācijas un V600K mutācijas, taču ar mazāku jutību. Starp neklīniskajos un klīniskajos pētījumos iegūtiem paraugiem (n=920), kuros ar cobas testu tika atklāta mutācija un kas papildus tika analizēti ar sekvenēšanas palīdzību, netika atklāts neviens paraugs, kas gan ar sekvenēšanu pēc *Sanger* metodes, gan ar 454 sekvenēšanu tiktu atzīts par pirmatnēja tipa (*wild type*) proteīnu.

#### Klīniskā efektivitāte un drošums

Vemurafeniba drošums tika izvērtēta 336 pacientiem III fāzes klīniskā pētījumā (NO25026), un 278 pacientiem divos II fāzes klīniskajos pētījumos (NP22657 un MO25743). Visiem pacientiem bija jābūt progresējošai melanomai ar BRAF V600 mutācijām, kas noteiktas ar cobas 4800 BRAF V600 mutāciju testu.

### III fāzes pētījuma (NO25026) rezultāti iepriekš neārstētiem pacientiem

Atklāts, daudzcentru, starptautisks, randomizēts III fāzes pētījums atbalsta vemurafeniba lietošanu iepriekš neārstētiem pacientiem ar BRAF V600E pozitīvas mutācijas nerezecējamu vai metastātisku melanomu. Pacienti tika randomizēti ārstēšanai ar vemurafenibu (960 mg divas reizes dienā) vai dakarbazīnu (1000 mg/m<sup>2</sup> 1. dienā 3 nedēļas).

Kopumā 675 pacientu tika randomizēti vemurafeniba (n=337) vai dakarbazīna (n=338) lietošanai. Vairums pacientu bija vīrieši (56%) un baltās rases pārstāvji (99%), vecuma mediāna bija 54 gadi (24% bija ≥ 65 gadi), visiem pacientiem ECOG funkcionālā stāvokļa rādītājs bija 0 vai 1 un vairumam pacientu (65%) bija slimība bija M1c stadijās. Pētījuma kombinētie primārie efektivitātes mērķa kritēriji bija kopējā dzīvildze (*overall survival* — OS) un dzīvildze bez slimības progresēšanas (*progression-free survival* — PFS).

Iepriekš ieplānotā starpposma analizē, kuras noslēguma datums bija 2010. gada 30. decembris, tika atklāta nozīmīga abu primāro mērķa kritēriju – OS (p<0,0001) un PFS (p<0,0001) (nestratificētu logaritmisko rangū tests) – uzlabošanās. Pēc Datu drošības uzraudzības komitejas (*Data Safety Monitoring Board* – DSMB) ieteikuma šie rezultāti tika paziņoti 2011. gada janvārī, un pētījuma plānojums tika mainīts, ļaujot dakarbazīna grupas pacientiem sākt vemurafeniba lietošanu. Tad tika veikta *post hoc* dzīvildzes analīze, kā norādīts 7. tabulā.

### 7. tabula. Terapiju iepriekš nesaņēmušo pacientu, kuriem ir melanoma ar BRAF V600 mutāciju, kopējā dzīvildze analīzes noslēguma datumā (N=338 dakarbazīna grupā, N=337 vemurafeniba grupā)

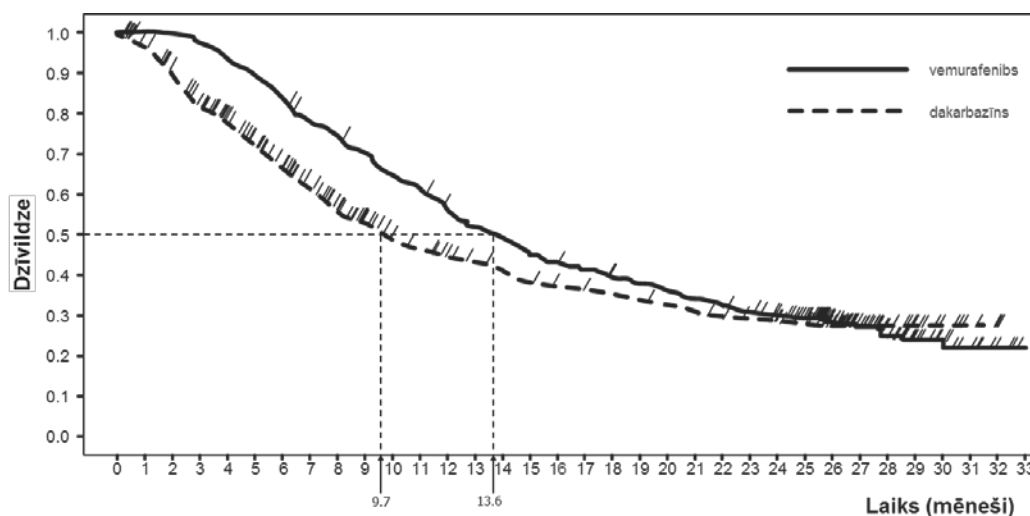
Noslēguma datums	Ārstēšana	Nāves gadījumu skaits (%)	Riska attiecība (95% TI)	Terapijas grupu mainījušo pacientu skaits (%)
2010. gada 30. decembris	dakarbazīns	75 (22)	0,37 (0,26, 0,55)	0 (nav piemērojams)
	vemurafenibs	43 (13)		
2011. gada 31. marts	dakarbazīns	122 (36)	0,44 (0,33, 0,59) <sup>(w)</sup>	50 (15%)
	vemurafenibs	78 (23)		
2011. gada 3. oktobris	dakarbazīns	175 (52)	0,62 (0,49, 0,77) <sup>(w)</sup>	81 (24%)
	vemurafenibs	159 (47)		
2012. gada 1. februāris	dakarbazīns	200 (59)	0,70 (0,57, 0,87) <sup>(w)</sup>	83 (25%)
	vemurafenibs	199 (59)		
2012. gada 20. decembris	dakarbazīns	236 (70)	0,78 (0,64, 0,94) <sup>(w)</sup>	84 (25%)
	vemurafenibs	242 (72)		

<sup>(w)</sup> Cenzētie rezultāti terapijas maiņas laikā

Necenzētie rezultāti terapijas maiņas laikā: 2011. gada 31. martā: RA (95% TI) = 0,47 (0,35, 0,62); 2011. gada 3. oktobrī: RA (95% TI) = 0,67 (0,54, 0,84); 2012. gada 1. februārī: RA (95% TI) = 0,76 (0,63, 0,93); 2012. gada 20. decembrī: RA (95% TI) = 0,79 (0,66, 0,95)



**1. attēls. Kopējās dzīvildzes Kaplāna-Meijera līknes – terapiju iepriekš nesaņēmuši pacienti (noslēguma datums: 2012. gada 20. decembris)**



riskam pakļauto pacientu skaits	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
dakarbazīns	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

8. tabulā redzama terapijas efektivitāte atkarībā no visiem iepriekš noteiktiem stratifikācijas mainīgajiem, kas ir vispāratzīti prognozes faktori.

**8. tabula. Iepriekš nesaņēmušo pacientu, kuriem ir melanoma ar BRAF V600 mutāciju, kopējā dzīvildze atkarībā no LDH, audzēja stadijas un ECOG stāvokļa (post hoc analīzes noslēguma datums: 2012. gada 20. decembris, cenztētie rezultāti terapijas maiņas brīdī)**

Stratifikācijas mainīgais	N	Riska attiecība	95% ticamības intervāls
LDH norma	391	0,88	0,67; 1,16
LDH >NAR	284	0,57	0,44; 0,76
IIIc/M1A/M1B stadija	234	1,05	0,73; 1,52
MIC stadija	441	0,64	0,51; 0,81
ECOG FS=0	459	0,86	0,67; 1,10
ECOG FS=1	216	0,58	0,42; 0,9

LDH: laktātdehidrogenāze, ECOG PS: Austrumu Onkoloģiskā sadarbības grupa, veiktspējas statuss (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status)

9. tabulā norādīts kopējais atbildes reakcijas biežums un dzīvildze bez slimības progresēšanas iepriekš neārstētiem pacientiem, kuriem ir melanoma ar BRAF V600 mutāciju.

**9. tabula. Kopējais atbildes reakcijas rādītājs un dzīvildze bez slimības progresēšanas terapiju iepriekš nesaņēmušajiem pacientiem, kuriem ir melanoma ar BRAF V600 mutāciju**

	vemurafenibs	dakarbazīns	p vērtība <sup>(x)</sup>
Noslēguma datums: 2010. gada 30. decembris <sup>(y)</sup>			
Kopējais atbildes reakcijas rādītājs (95% TI)	48,4% (41,6%, 55,2%)	5,5% (2,8%, 9,3%)	<0,0001
Dzīvildze bez slimības progresēšanas Riska attiecība (95% TI)	0,26 (0,20, 0,33)		<0,0001
Notikumu skaits (%)	104 (38%)	182 (66%)	
PFS mediāna (mēneši) (95% TI)	5,32 (4,86, 6,57)	1,61 (1,58, 1,74)	
Noslēguma datums: 2012. gada 1. februāris <sup>(z)</sup>			
Dzīvildze bez slimības progresēšanas Riska attiecība (95% TI)	0,38 (0,32, 0,46)		<0,0001
Notikumu skaits (%)	277 (82%)	273 (81%)	
PFS mediāna (mēneši) (95% TI)	6,87 (6,14, 6,97)	1,64 (1,58, 2,07)	

<sup>(x)</sup> PFS salīdzināšanai izmantots nestratificētu logaritmisko rangu tests, bet kopējās atbildes reakcijas rādītāju salīdzināšanai – *Chi* kvadrāta tests.

<sup>(y)</sup> Līdz 2010. gada 30. decembrim kopumā PFS novērtēta 549 pacientiem, bet kopējais atbildes reakcijas rādītājs – 439 pacientiem.

<sup>(z)</sup> Līdz 2012. gada 1. februārim kopumā par 675 pacientiem varēja veikt PFS *post-hoc* analīzes datu atjaunināšanu.

NO25026 pētījumā melanoma ar BRAF V600K mutāciju tika atklāta 57 pacientiem no 673 pacientiem, kuru audzējs retrospektīvi tika analizēts ar sekvenēšanu. Neraugoties uz mazu pacientu skaitu, efektivitātes analīze liecināja par vemurafeniba labvēlīgu ietekmi pacientiem ar V600K pozitīviem audzējiem, saņemot vienādu ārstēšanu, vērtējot pēc OS, PFS un pierādītās labākās kopējās atbildes reakcijas. Nav pieejami dati par pacientiem ar melanomu, kurai bija retas BRAF V600 mutācijas, nevis V600E vai V600K.

*II fāzes pētījuma (NP22657) rezultāti pacientiem ar vismaz vienu neveiksmīgu iepriekšēju ārstēšanu*

II fāzes, vienas grupas, daudzcentru, daudz nacionālā pētījumā piedalījās 132 pacienti, kuriem bija metastātiska melanoma ar BRAF V600E mutāciju, kā noteikts ar cobas 4800 BRAF V600 mutāciju testu, un kuri iepriekš bija saņēmuši vismaz vienu terapijas kursu. Vecuma mediāna bija 52 gadi, un 19% pacientu bija vecāki par 65 gadiem. Vairums pacientu bija vīrieši (61%), baltās rases pārstāvji (99%) un ar audzēju M1c stadijā (61%). No tiem 49% pacientu  $\geq 2$  iepriekšējās ārstēšanas bija neveiksmīgas.

Novērošanas perioda mediāna bija 12,9 mēneši (intervāls, no 0,6 līdz 20,1), primārais mērķa kritērijs – pierādīts labākais kopējās atbildes reakcijas rādītājs (PR + DR), kā to noteikusi neatkarīga pārskata komiteja (IRC - *independent review committee*) – bija 53% (95% TI: 44%, 62%). Vidējās kopējās dzīvildzes mediāna bija 15,9 mēneši (95% TI: 11,6, 18,3). Kopējā dzīvildze pēc 6 mēnešiem bija 77% (95% TI: 70%, 85%), bet pēc 12 mēnešiem – 58% (95% TI: 49%, 67%).

No NP22657 pētījumā iesaistītiem 132 pacientiem deviņiem bija audzēji ar V600K mutāciju, kā noteikts ar retrospektīvu *Sanger* sekvenēšanu. Šiem pacientiem bija 3 DR, 3 SD un 2 DD gadījumi, bet par vienu dāti nebija vērtējami.

## II fāzes pētījuma (MO25743) rezultāti pacientiem ar metastāzēm galvas smadzenēs

Vienas grupas, daudzcentru vemurafeniba pētījumu (N = 146) veica ar pieaugušajiem pacientiem ar histoloģiski apstiprinātu metastātisku melanomu ar BRAF V600 pozitīvu mutāciju (apstiprināts ar cobas 4800 BRAF V600 mutāciju testu) un metastāzēm galvas smadzenēs. Pētījumā bija divas vienlaicīgi iekļautas grupas:

- 1. grupa ar iepriekš neārstētiem pacientiem (N = 90): pacienti, kuri iepriekš nebija saņēmuši galvas smadzeņu metastāžu ārstēšanu; bija atļauta iepriekšēja sistēmiska metastātiskas melanomas terapija, izņemot BRAF inhibitori un MEK inhibitori;
- 2. grupa ar iepriekš ārstētiem pacientiem (N = 56): pacienti, kuriem iepriekš bija ārstētas metastāzes galvas smadzenēs, un pēc šīs terapijas tās bija progresējušas. Pacientiem, kuri bija ārstēti ar stereotaktisko staru terapiju (SRT) vai operēti, pēc šīs iepriekšējās terapijas bija jābūt jaunam, ar RECIST novērtējamam bojājumam galvas smadzenēs.

Kopā bija iekļauti 146 pacienti. Vairums pacientu bija vīrieši (61,6%) un baltās rases pārstāvji (92,5%), vecuma mediāna bija 54 gadi (robežās no 26 līdz 83 gadiem), vienādi sadalīti abās grupās. Sākotnējā galvas smadzeņu mērķa bojājumu skaita mediāna abās grupās bija 2 (robežās no 1 līdz 5). Pētījuma primārās efektivitātes mērķis bija labākais kopējās atbildes reakcijas biežums (*best overall response rate* - BORR) pacientiem ar metastātisku (galvas smadzenēs) melanomu, kuriem iepriekš metastāzes galvas smadzenēs nebija ārstētas, ko vērtēja neatkarīga pārskata komiteja (IRC). Sekundārie mērķi bija vemurafeniba efektivitātes vērtējums iepriekš ārstētu pacientu galvas smadzenēs, izmantojot BORR, atbildes reakcijas ilgums (*duration of response* - DOR), dzīvildze bez slimības progresēšanas (PFS) un kopējā dzīvildze (OS) pacientiem ar melanomu un metastāzēm galvas smadzenēs (skatīt 10. tabulu).

**10. tabula. Vemurafeniba efektivitāte pacientiem ar metastāzēm galvas smadzenēs**

	1. grupa Iepriekš neārstēti n = 90	2. grupa Iepriekš ārstēti n = 56	Kopā n = 146
BORR <sup>a</sup> galvas smadzenēs Pacienti ar atbildes reakciju n (%) (95% TI) <sup>b</sup>	16 (17,8%) (10,5, 27,3)	10 (17,9%) (8,9, 30,4)	26 (17,8%) (12,0, 25,0)
DOR <sup>c</sup> galvas smadzenēs (n) Mediāna (mēneši) (95% TI) <sup>d</sup>	(n = 16) 4,6 (2,9, 6,2)	(n = 10) 6,6 (2,8, 10,7)	(n = 26) 5,0 (3,7, 6,6)
BORR ekstra kraniāli n (%) <sup>a</sup>	26 (32,9%)	9 (22,5%)	35 (29,4%)
PFS – kopējā mediāna (mēneši) <sup>e</sup> (95% TI) <sup>d</sup>	3,7 (3,6, 3,7)	3,7 (3,6, 5,5)	3,7 (3,6, 3,7)
PFS – mediāna tikai galvas smadzenēs (mēneši) <sup>e</sup> (95% TI) <sup>d</sup>	3,7 (3,6, 4,0)	4,0 (3,6, 5,5)	3,7 (3,6, 4,2)
OS mediāna (mēneši) (95% TI) <sup>d</sup>	8,9 (6,1, 11,5)	9,6 (6,4, 13,9)	9,6 (6,9, 11,5)

<sup>a</sup> Labākās pierādītās kopējās atbildes reakcijas biežums, ko vērtēja neatkarīga pārskata komiteja, pacientu skaits, kuriem bija atbildes reakcija n (%).

<sup>b</sup> Divpusējs 95% *Clopper-Pearson* ticamības intervāls (TI).

<sup>c</sup> Atbildes reakcijas ilgums, ko vērtēja neatkarīga pārskata komiteja.

<sup>d</sup> *Kaplāna-Meijera* rādītājs.

<sup>e</sup> Vērtēja pētnieks.

### Pediātriskā populācija

#### *I fāzes pētījuma (NO25390) rezultāti pediātriskajiem pacientiem*

Tika veikts I fāzes devas kāpināšanas pētījums, kurā vērtēja vemurafeniba lietošanu sešiem pusaudžu vecuma pacientiem ar IIIC vai IV stadijas melanomu ar BRAF V600 pozitīvu mutācijas statusu. Visi ārstētie pacienti bija vismaz 15 gadus veci, un ķermeņa masa bija vismaz 45 kg. Trim pacientiem lietoja 720 mg vemurafeniba divreiz dienā, un trim pacientiem lietoja 960 mg vemurafeniba divreiz dienā. Maksimālo panesamo devu nevarēja noteikt. Kaut tika novērota īslaicīga audzēju regresija, pamatojoties uz pierādītajām atbildes reakcijām, labākais kopējās atbildes reakcijas biežums (BORR) bija 0% (95% TI: 0%, 46%). Pētījums tika pārtraukts nepietiekama iekļauto pacientu skaita dēļ. Informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā.

### **5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

Atbilstoši Bioloģisko zāļu klasifikācijas sistēmas kritērijiem vemurafenibs ir IV grupas viela (zema šķīdība un permeabilitāte). Vemurafeniba farmakokinētiskās īpašības tika noteiktas I un III fāzes pētījumā, izmantojot ne-nodalījumu analīzi (*non compartmental analysis*) (20 pacientu, kas lietoja 960 mg devu divas reizes dienā, pēc 15 dienām un 204 pacienti līdzsvara stāvoklī 22. dienā), kā arī populācijas FK analizē, izmantojot no 458 pacientiem iegūtos apkopotos datus. 457 no šiem pacientiem bija baltās rases pacienti.

### Uzsūkšanās

I fāzes pētījumā ar nekontrolētu uztura lietošanu, 4 pacientiem ar BRAF V600 pozitīvu mutāciju biopieejamība līdzsvara stāvoklī, attiecībā uz intravenozi lietotām mikrodevām, bija no 32 līdz 115% (vidēji 64%).

Vemurafenibs tiek absorbēts ar  $T_{max}$  mediānu aptuveni 4 stundas, lietojot vienu 960 mg devu (četras 240 mg tabletes). Vemurafenibam piemīt lielas individuālās atšķirības. II fāzes pētījumā  $AUC_{0-8h}$  un  $C_{max}$  1. dienā bija  $22,1 \pm 12,7 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  un  $4,1 \pm 2,3 \mu\text{g}/\text{ml}$ . Ja vemurafenibu divas reizes dienā lieto vairākkārtīgi, notiek uzkrāšanās. Ne-nodalījumu analīzē pēc 960 mg vemurafeniba lietošanas divreiz dienā  $AUC$  15. dienā/ attiecībā pret 1. dienu bija 15–17 reizu lielāka, bet  $C_{max}$  vērtība — 13–14 reizu lielāka, proti,  $AUC_{0-8h}$  un  $C_{max}$  līdzsvara stāvoklī ir attiecīgi  $380,2 \pm 143,6 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  un  $56,7 \pm 21,8 \mu\text{g}/\text{ml}$ .

Pārtika (ļoti trekna maltīte) palielina vienreiz lietotas vemurafeniba 960 mg devas relatīvo biopieejamību. Ģeometriskā vidējā  $C_{max}$  un  $AUC$  attiecība, zāles lietojot pēc maltītes un tukšā dūšā, bija attiecīgi 2,5 un 4,6 – 5,1. Ja vienreizēji vemurafeniba devu lietoja kopā ar pārtiku,  $T_{max}$  mediāna palielinājās no 4 līdz 7,5 stundām.

Pārtikas ietekme uz vemurafeniba iedarbību līdzsvara stāvoklī pašreiz nav zināma. Konsekventa vemurafeniba lietošana tukšā dūšā var radīt nozīmīgi zemāku vemurafeniba iedarbību līdzsvara stāvoklī, salīdzinot ar vemurafeniba lietošanu kopā ar ēdienu vai nelielu laiku pēc ēšanas. Laiku pa laiku lietojot vemurafenibu tukšā dūšā, ir sagaidāma ierobežota ietekme uz iedarbību līdzsvara stāvoklī sakarā ar augstu vemurafenib akumulāciju. Drošuma un efektivitātes dati, kas iegūti no *pivotal* pētījuma, tika apkopoti izmantojot pacientus, kas lietoja vemurafenibu maltītes laikā vai arī tukšā dūšā.

Mainīgu iedarbību var arī izraisīt kuņģa-zarnu trakta sulu sastāva, tilpuma, pH, motorikas un iedarbības laika, kā arī žults sastāva atšķirības.

Līdzsvara stāvoklī vemurafeniba koncentrācija plazmā 24 stundu intervālā ir stabila, par ko liecina fakts, ka vidējā attiecība starp koncentrāciju plazmā pirms un 2–4 stundas pēc rīta devas lietošanas ir 1,13. Pēc iekšķīgas devas lietošanas metastātiskas melanomas pacientu populācijā noteiktais absorbcijas rādītājs ir  $0,19 \text{ st.}^{-1}$  (ar 101% individuālo atšķirību).

### Izkliede

Metastātiskas melanomas pacientu populācijā šķietamais vemurafeniba izklijes tilpums ir noteikts 9 l (ar 64,8% individuālo atšķirību). Tas izteikti saistās ar cilvēka plazmas proteīniem *in vitro* (>99%).

### Biotransformācija

Relatīvais vemurafeniba un tā metabolītu īpatsvars tika noteikts cilvēka ķermeņa masas līdzsvara pētījumā, lietojot perorāli vienreizēju ar  $^{14}\text{C}$  iezīmētu vemurafeniba devu. Galvenais enzīms, kas nosaka vemurafeniba metabolismu *in vitro*, ir CYP3A4. Cilvēkiem atklāti arī konjugācijas (glikuronidācijas un glikozilēšanas) metabolīti. Tomēr plazmā dominējošais komponents (95%) bija pamatviela. Lai gan nav pamata uzskatīt, ka metabolisma rezultātā plazmā veidotos vērā ņemams metabolītu daudzums, nevar izslēgt metabolisma nozīmīgu izvadīšanas procesus.

### Eliminācija

Metastātiskas melanomas pacientu populācijā šķietamais vemurafeniba izklijes tilpums ir noteikts 29,3 l/dienā (ar 31,9% individuālo atšķirību). Populācijas farmakokinētikas analīzēs noteiktais vemurafeniba populācijas eliminācijas pusperiods ir 51,6 stundas (individuāli noteikta eliminācijas pusperioda 5% un 95% diapazons ir 29,8–119,5 stundas).

Masas līdzsvara pētījumā, kurā cilvēkiem perorāli lietoja vemurafenibu, vidēji 95% devas tika konstatēti 18 dienu laikā. Lielākā daļa devas (94%) tika konstatēta fecēs, un <1% — urīnā. Šķiet, ka izvadīšana caur nierēm neietekmē vemurafeniba elimināciju, toties svarīgs savienojuma izvadīšanas veids var būt neizmainītas aktīvās vielas izvadīšana ar žulti. Vemurafenibs *in vitro* ir P-gp substrāts un inhibitors.

## Īpašas pacientu grupas

### *Gados vecāki cilvēki*

Ņemot vērā populācijas PK analīzes rādītājus, vecumam nav statistiski nozīmīgas ietekmes uz vemurafeniba farmakokinētiku.

### *Dzimums*

Populācijas farmakokinētikas analīze liecināja, ka vīriešiem ir par 17% lielāks šķietamais klīrenss (KL/F) un par 48% lielāks šķietamais izkļiedes tilpums (V/F) nekā sievietēm. Nav skaidrs, vai šādas atšķirības ir atkarīgas no dzimuma vai arī no ķermeņa lieluma. Taču iedarbības atšķirības nav pietiekamas, lai būtu nepieciešama devas pielāgošana, pamatojoties uz ķermeņa lielumu vai dzimumu.

### *Nieru darbības traucējumi*

Populācijas farmakokinētikas analīzē, izmantojot klīnisko pētījumu datus par pacientiem ar metastātisku melanomu, viegli un vidēji smagi nieru darbības traucējumi (kreatinīna klīrenss > 40 ml/min) neietekmēja vemurafeniba šķietamo klīrensu. Dati par pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem nav pieejami (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

### *Aknu darbības traucējumi*

Pamatojoties uz preklīniskajos un cilvēka ķermeņa masas līdzsvara pētījumos iegūtajiem datiem, lielākā daļa vemurafeniba tiek izvadīta caur aknām. Populāciju farmakokinētikas analīzē, izmantojot klīnisko pētījumu datus par pacientiem ar metastātisku melanomu, ASAT un ALAT paaugstināšanās līdz pat trīs reizes virs normas augšējās robežas, neietekmēja vemurafeniba šķietamo klīrensu. Nav pietiekamu datu, lai noteiktu aknu metabolisma vai ekskrēcijas darbības traucējumu ietekmi uz vemurafeniba farmakokinētiku (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

### *Pediātriskā populācija*

Ierobežoti dati par farmakokinētiku sešiem pusaudžu vecuma pacientiem vecumā no 15 līdz 17 gadiem ar IIIC vai IV stadijas melanomu ar BRAF V600 pozitīvu mutācijas statusu liecina, ka vemurafeniba farmakokinētiskās īpašības pusaudžiem ir līdzīgas kā pieaugušajiem novērotās. Informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā.

## **5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

Vemurafeniba preklīniskās drošuma īpašības vērtētas žurkām, suņiem un trušiem.

Atkārtotas devas toksikoloģiskajos pētījumos ir noskaidrots, ka suņiem aknas un kaulu smadzenes ir mērķa orgāni. Atgriezeniskas toksiskas reakcijas (hepatocelulāra nekroze un deģenerācija) aknās ar iedarbību, kas ir zem paredzamās klīniskās iedarbības (ņemot vērā AUC salīdzinošos rādītājus), tika novērotas 13 nedēļu ilgā pētījumā ar suņiem. Fokāla kaulu smadzeņu nekroze tika konstatēta vienam sunim priekšlaicīgi pārtrauktā 39 nedēļu pētījumā suņiem ar zāļu lietošanas divas reizes dienā režīmu un devas iedarbību, kas ir līdzīga paredzamai klīniskajai iedarbībai (ņemot vērā AUC salīdzinošos rādītājus). Savukārt *in vitro* kaulu smadzeņu toksicitātes pētījumā tika novērota neliela citotoksicitāte dažām žurku, suņu un cilvēku limfo-hemopoēzes šūnu populācijām, izmantojot klīniski nozīmīgas koncentrācijas.

*In vitro* kultivētos grauzēju fibroblastos pēc apstarošanas ar UVA tika konstatēts, ka vemurafenibs ir fototoksisks, taču tas netika konstatēts *in vivo* pētījumā žurkām, lietojot devas līdz 450 mg/kg dienā (iedarbība mazāka par sagaidāmo klīnisko iedarbību (pamatojoties uz AUC salīdzinājumu)). Speciāli pētījumi ar dzīvniekiem, lai noteiktu vemurafeniba ietekmi uz fertilitāti, nav veikti. Tomēr atkārtotas devas toksicitātes pētījumos netika konstatētas reproduktīvo orgānu histopatoloģiskas atradnes, lietojot zāles žurku tēviņiem un mātītēm un suņiem devā līdz 450 mg/kg dienā (iedarbība mazāka par sagaidāmo klīnisko kopējo iedarbību, pamatojoties uz AUC salīdzinājumu). Embriofetālās attīstības pētījumos ar žurkām un trušiem netika novērota teratogenitāte, lietojot devas attiecīgi 250 mg/kg dienā un 450 mg/kg dienā, kas izraisīja par sagaidāmo klīnisko iedarbību mazāku iedarbību (pamatojoties uz AUC salīdzinājumu). Taču embriofetālās attīstības pētījumos zāļu iedarbība bija mazāka par klīnisko iedarbību, pamatojoties uz AUC salīdzinājumu, tādēļ ir grūti noteikt, cik lielā mērā šie rezultāti ir

attiecināmi uz cilvēkiem. Tādēļ nevar izslēgt vemurafeniba ietekmi uz augli. Nav veikti pētījumi par pre- un postnatālo attīstību.

Genotoksicitātes pazīmes vemurafeniba lietošanas gadījumā netika konstatētas ne *in vitro* testos (bakteriāla mutācija [AMES tests], cilvēku limfocītu hromosomu aberācija), ne *in vivo* žurkām veiktā kaulu smadzeņu mikrokodolu testā.

Pētījumi vemurafeniba kancerogenitātes noteikšanai nav veikti.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Palīgvielu saraksts**

#### Tabletes kodols

Kroskarmelozes nātrija sāls

Koloidālais bezūdens silīcija dioksīds

Magnija stearāts

Hidroksipropilceluloze

#### Tabletes apvalks

Polivinilspirts

Titāna dioksīds (E171)

Makrogols 3350

Talks

Sarkanais dzelzs oksīds (E172)

### **6.2. Nesaderība**

Nav piemērojama.

### **6.3. Uzglabāšanas laiks**

3 gadi.

### **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

### **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

Alumīnija–alumīnija perforēti dozējamo vienību blisteri.

Iepakojuma lielums: 56 x 1 apvalkotās tabletes (7 blisteri pa 8 x 1 tabletei).

### **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai**

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

## **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Vācija

**8. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/12/751/001

**9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2012. gada 17. februāris

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2016. gada 22. septembris

**10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

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



## **II PIELIKUMS**

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

## **A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

## **B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

## **C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

## **D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

### **III PIELIKUMS**

#### **MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## **A. MARĶĒJUMA TEKSTS**

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Zelboraf 240 mg apvalkotās tabletes  
vemurafenib

#### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra apvalkotā tablete satur 240 mg vemurafeniba (vemurafeniba un hipromelozes acetāta sukcināta kombinētu nogulšņu formā).

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

56 x 1 apvalkotās tabletes

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju  
Iekšķīgai lietošanai.

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

#### **9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/12/751/001

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

Recepšu zāles

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

zelboraf

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES  
PERFORĒTI DOZĒJAMU VIENĪBU BLISTERI**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Zelboraf 240 mg tabletes  
vemurafenib

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

Roche Registration GmbH.

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. CITA**

## **B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**



## Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

### Zelboraf 240 mg apvalkotās tabletes vemurafenib

**Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet savam ārstam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir Zelboraf un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Zelboraf lietošanas
3. Kā lietot Zelboraf
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Zelboraf
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

#### **1. Kas ir Zelboraf un kādam nolūkam tās lieto**

Zelboraf ir pretvēža zāles, kuru aktīvā viela ir vemurafenibs. Tās lieto, lai ārstētu pieaugušus pacientus ar melanomu, kas ir izplatījusies uz citām ķermeņa daļām vai kuru nav iespējams izoperēt.

Tās var lietot tikai tajā gadījumā, ja melanomai ir konstatētas izmaiņas (mutācija) BRAF gēnā. Šīs izmaiņas var izraisīt melanomas attīstību.

Zelboraf iedarbojas uz izmainītā gēna radītajiem proteīniem, palēninot vai apturot audzēja attīstību.

#### **2. Kas Jums jāzina pirms Zelboraf lietošanas**

**Nelietojiet Zelboraf šādos gadījumos:**

- ja Jums ir **alerģija** pret vemurafenibu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu. Alerģiskas reakcijas simptomi var būt sejas, lūpu vai mēles pietūkums, apgrūtināta elpošana, izsitumi vai samaņas zuduma sajūta.

**Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pirms Zelboraf lietošanas konsultējieties ar ārstu.

##### Alerģiskas reakcijas

- **Zelboraf lietošanas laikā var rasties alerģiskas reakcijas, un tās var būt smagas.** Nekavējoties pārtrauciet Zelboraf lietošanu un meklējiet medicīnisku palīdzību, ja Jums radies kāds no alerģiskas reakcijas simptomiem, piemēram, sejas, lūpu vai mēles pietūkums, apgrūtināta elpošana, izsitumi vai samaņas zuduma sajūta.

##### Smagas ādas reakcijas

- **Zelboraf lietošanas laikā var rasties smagas ādas reakcijas.** Nekavējoties pārtrauciet Zelboraf lietošanu un konsultējieties ar savu ārstu, ja Jums rodas izsitumi un kāds no šādiem simptomiem: pūšļi uz ādas, pūšļi vai čūlas mutes dobumā, ādas lobīšanās, drudzis, sejas, plaukstu vai pēdu apsārtums un pietūkums.

### Iepriekš bijis ļaundabīgs audzējs

- **Pastāstiet ārstam, ja Jums bez melanomas ir bijis arī cita veida ļaundabīgs audzējs.** Zelboraf var veicināt noteiktu ļaundabīgu audzēju veidu attīstību.

### Staru terapijas izraisītas reakcijas

- **Pastāstiet ārstam, ja Jums ir bijusi vai tiek plānota staru terapija,** jo Zelboraf var pastiprināt staru terapijas blakusparādības.

### Sirdsdarbības traucējumi

- **Pastāstiet savam ārstam, ja Jums ir sirdsdarbības traucējumi, piemēram, sirds elektriskās aktivitātes pārmaiņas, ko sauc par „QT intervāla pagarināšanos”.** Pirms ārstēšanas ar Zelboraf sākšanas un tās laikā Jūsu ārsts veiks izmeklējumus, pārbaudot, vai Jūsu sirds darbojas pareizi. Ja nepieciešams, Jūsu ārsts var izlemt ārstēšanu pārtraukt uz laiku vai pilnīgi.

### Acu bojājumi

- **Zelboraf lietošanas laikā ārstam ir jāpārbauda Jūsu acis.** Nekavējoties paziņojiet savam ārstam, ja zāļu lietošanas laikā Jums rodas acu sāpes, pietūkums, apsārtums, redzes miglošanās vai citas redzes pārmaiņas.

### Skeleta-muskuļu/saistaudu sistēmas bojājumi

- **Ja Jūs novērojat neparastu plaukstu audu sabiezēšanu** kopā ar audu savilkumu zem pirkstiem un to ieliekšanos vai neparastu pēdu zoles sabiezēšanu, kas var būt sāpīgi, **pastāstiet par to savam ārstam.**

### Ādas pārbaudes pirms ārstēšanas, tās laikā un pēc ārstēšanas

- **Ja šo zāļu lietošanas laikā ievērojat jebkādas ar ādu saistītas izmaiņas, lūdzam pēc iespējas ātrāk pastāstīt par to savam ārstam.**
- Ārstēšanas laikā un 6 mēnešus pēc ārstēšanas pārtraukšanas Jūsu ārstam regulāri ir jāveic ādas izmeklējumi, lai pārbaudītu, vai nerodas vēža veids, ko sauc par „plakanšūnu vēzi”.
- Parasti šis ādas bojājums attīstās uz saules staru apdedzinātas ādas, ir lokālas dabas un ir ārstējams ķirurģiski.
- Ja Jūsu ārsts atklāj šo ādas vēža veidu, viņš veiks pasākumus tā ārstēšanai vai nosūtīs Jūs ārstēšanai pie cita ārsta.
- Bez tam ārstam ir regulāri jāizmeklē Jūsu galva, kakls, mutes dobums, limfmezgli, un Jums regulāri jāveic DT skenēšana. Tas ir piesardzības pasākums, lai atklātu, vai Jūsu ķermenī nav radies plakanšūnu vēža bojājums. Pirms terapijas un pēc tās beigām ieteicami dzimumorgānu izmeklējumi (sievietēm) un anālā apvidus izmeklējumi.
- Zelboraf lietošanas laikā Jums var rasties jauni melanomas bojājumi. Šie bojājumi parasti tiek ķirurģiski izoperēti, un pacienti turpina zāļu lietošanu. Šo bojājumu kontrole notiek tāpat, kā iepriekš norādīts ādas plakanšūnu vēža gadījumā.

### Nieru vai aknu darbības traucējumi

- **Ja Jums ir nieru vai aknu darbības traucējumi, pastāstiet par to savam ārstam.** Tas var ietekmēt Zelboraf iedarbību. Aknu un nieru darbības pārbaudei pirms Zelboraf lietošanas sākšanas un ārstēšanas laikā ārsts Jums veiks arī dažas asins analīzes.

### Aizsardzība pret saules stariem

- Zelboraf lietošanas laikā Jums var rasties lielāka jutība pret saules stariem un Jūs varat iegūt ādas apdegumus, kas var būt arī nopietni. Terapijas laikā **izvairieties no tiešas saules gaismas ietekmes uz Jūsu ādu.**
- Ja plānojat uzturēties ārpus telpām saulē:
  - valkājiet apģērbu, kas aizsargā ādu, tostarp aizsargājot galvu un seju, rokas un kājas;
  - lietojiet lūpu balzamu un plaša spektra saulēšanas aizsarglīdzekļus (minimālais saules aizsargfaktors (*Sun Protection Factor-SPF*) 30, uzklājot atkārtoti ik pēc 2–3 stundām).
- Tas palīdzēs aizsargāties pret saules staru radītiem ādas apdegumiem.

## Bērni un pusaudži

Zelboraf nav ieteicams bērniem un pusaudžiem. Zelboraf ietekme uz cilvēkiem līdz 18 gadu vecumam nav zināma.

## Citas zāles un Zelboraf

**Pirms sākat ārstēšanu, pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot** (ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes). Tas ir ļoti svarīgi, jo vienlaicīga vairāk nekā vienu zāļu lietošana var pastiprināt vai pavājināt zāļu iedarbību.

### It īpaši pastāstiet savam ārstam, ja lietojat šādas zāles:

- zāles, kas var ietekmēt sirds darbību:
  - zāles sirds ritma traucējumu ārstēšanai (piemēram, hinidīnu, amiodaronu);
  - zāles depresijas ārstēšanai (piemēram, amitriptilīnu, imipramīnu);
  - zāles bakteriālu infekciju ārstēšanai (piemēram, azitromicīnu, klaritromicīnu);
  - zāles pret sliktu dūšu un vemšanu (piemēram, ondansetronu, domperidonu);
- zāles, kuras izvada galvenokārt metabolizējošās olbaltumvielas CYP1A2 (piemēram, kofeīns, olanzapīns, teofilīns), CYP3A4 (piemēram, daži perorālie kontraceptīvie līdzekļi) vai tā saukto CYP2C8;
- zāles, kas ietekmē olbaltumvielu P-gp vai BCRP (piemēram, verapamils, ciklosporīns, ritonavīrs, hinidīns, itrakonazols, gefitinībs);
- zāles, kuras var ietekmēt olbaltumviela, ko sauc par P-gp (piemēram, aliskerēns, kolhicīns, digoksīns, everolīms, feksofenadīns) vai olbaltumviela, ko sauc par BCRP (piemēram, metotreksāts, mitoksantrons, rosuvastatīns);
- zāles, kas stimulē metabolizējošo olbaltumvielu CYP3A4 vai vielmaiņas procesu, ko sauc par glikuronidāciju (piemēram, rifampicīns, rifabutīns, karbamazepīns, fenitoīns vai divšķautņu asinszāle);
- zāles, kas spēcīgi kavē metabolizējošās olbaltumvielas, kuras nosaukums ir CYP3A4, darbību (piemēram, ritonavīrs, sahinavīrs, telitromicīns, ketokonazols, itrakonazols, vorikonazols, posakonazols, nefazodons, atazanavīrs);
- zāles asins trombu veidošanās novēršanai, ko sauc par varfarīnu;
- zāles, ko sauc par ipilimumabu, citas zāles melanomas ārstēšanai. Šo zāļu vienlaicīga lietošana ar Zelboraf nav ieteicama paaugstinātas aknu toksicitātes dēļ.

Ja lietojat kādu no minētajām zālēm (vai arī neesat par to pārliecināts), pirms Zelboraf lietošanas, lūdzam pastāstīt par to savam ārstam.

## Grūtniecība un barošana ar krūti

- **Zāļu lietošanas laikā** un vismaz 6 mēnešus pēc ārstēšanas beigām **izmantojiet piemērotu kontracepcijas metodi**. Zelboraf var mazināt dažu perorālo kontraceptīvo līdzekļu efektivitāti. Pastāstiet savam ārstam, ja lietojat perorālos kontraceptīvos līdzekļus.
- Zelboraf lietošana nav ieteicama grūtniecības laikā, ja vien ārsts neuzskata, ka ieguvums mātei pārsniedz risku bērnam. Drošuma dati par Zelboraf lietošanu grūtniecēm nav pieejami. Pastāstiet savam ārstam, ja esat grūtniece vai plānojat grūtniecību.
- Nav zināms, vai Zelboraf sastāvdaļas nonāk mātes pienā. Ārstēšanas laikā ar Zelboraf nav ieteicams barot bērnu ar krūti.

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

## Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Zelboraf izraisītās blakusparādības var ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus. Sargieties no noguruma un redzes traucējumiem, kas var būt iemesls, lai nevadītu transportlīdzekli.

## Svarīga informācija par kādu no Zelboraf sastāvdaļām

Vienā šo zāļu tabletē ir mazāk nekā 1 mmol nātrija (23 mg), tātad tās būtībā ir nātriju nesaturošas.

### 3. Kā lietot Zelboraf

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam.

#### Cik tabletes ir jālieto

- Ieteicamā deva ir 4 tabletes divas reizes dienā (kopā 8 tabletes).
- Lietojiet 4 tabletes no rīta. Tad lietojiet 4 tabletes vakarā.
- Ja Jums rodas blakusparādības, Jūsu ārsts var izlemt turpināt terapiju, bet ar mazāku devu. Vienmēr lietojiet Zelboraf tieši tā, kā ārsts Jums ir stāstījis.
- Vemšanas gadījumā turpiniet lietot Zelboraf kā parasti un nelietojiet papildu devu.

#### Tablešu lietošana

- Nelietojiet Zelboraf regulāri tukšā dūšā.
- Norijiet tabletes veselas, uzdzerot glāzi ūdens. Nesakošļājiet un nesasmalciniet šīs tabletes.

#### Ja esat lietojis Zelboraf vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis Zelboraf vairāk nekā noteikts, nekavējoties pastāstiet par to savam ārstam. Pārāk liela Zelboraf daudzuma lietošana var palielināt blakusparādību rašanās iespēju un smaguma pakāpi. Nav novēroti Zelboraf pārdozēšanas gadījumi.

#### Ja esat aizmirsis lietot Zelboraf

- Ja esat aizmirsis lietot devu un līdz nākamās devas lietošanai ir vairāk nekā 4 stundas, lietojiet savu zāļu devu, tiklīdz to atceraties. Lietojiet nākamo zāļu devu parastajā laikā.
- Ja līdz nākamās devas lietošanai ir atlikušas mazāk nekā 4 stundas, izlaidiet aizmirsto devu. Pēc tam lietojiet nākamo zāļu devu parastajā laikā.
- Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto tableti.

#### Ja pārtraucat lietot Zelboraf

Ir svarīgi turpināt Zelboraf lietot tik ilgi, cik noteicis Jūsu ārsts. Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam.

### 4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, Zelboraf var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nopietnas alerģiskas reakcijas

Ja Jums attīstās kāda no šādām reakcijām:

- sejas, lūpu vai mēles pietūkums;
- apgrūtināta elpošana;
- izsitumi;
- sajūta, ka gūbsiet,

nekavējoties kontaktējieties ar ārstu. Nelietojiet Zelboraf, līdz neesat runājis ar ārstu.

Pacientiem, kuri pirms Zelboraf terapijas, tās laikā vai pēc tās ārstēti ar staru terapiju, var pastiprināties starojuma izraisītās blakusparādības. Tās var skart apstaroto vietu, piemēram, ādu, barības vadu, urīnpūsli, aknas, taisno zarnu un plaušas.

Nekavējoties informējiet ārstu, ja Jums rodas kāds no šādiem simptomiem:

- ādas izsitumi, pūšļu veidošanās, lobīšanās vai krāsas izmaiņas;
- elpas trūkums, kas var izpausties kopā ar klepu, drudzi vai drebuļiem (pneimonīts);
- rīšanas traucējumi vai sāpes rījot, sāpes krūtīs, grēmas vai kuņģa skābes atvilkis (ezofagīts).

**Lūdzam pastāstīt savam ārstam pēc iespējas ātrāk, ja novērojat jebkādas ar ādu saistītas izmaiņas.**

Tālāk uzskaitītas blakusparādības atkarībā no to biežuma.

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- izsitumi, nieze, sausa vai zvīņaina āda;
- ādas bojājumi, tostarp kārpas;
- ādas vēža veids (plakanšūnu vēzis);
- pēdu un plaukstu sindroms (t.i., apsārtums, ādas lobīšanās un pūšļi uz plaukstām un pēdām);
- saules staru radīts apdegums, paaugstināta jutība pret saules stariem;
- apetītes zudums;
- galvassāpes;
- garšas sajūtas izmaiņas;
- caureja;
- aizcietējumi;
- nelabuma sajūta (slikta dūša), vemšana;
- matu izkrišana;
- locītavu, muskuļu un kaulu sāpes;
- sāpes ekstremitātēs;
- muguras sāpes;
- noguruma sajūta;
- reibonis;
- drudzis;
- pietūkums, parasti kājās (perifēra tūska);
- klepus.

Bieži (var rasties līdz 1 cilvēkam no 10):

- ādas vēžu veidi (bazālo šūnu karcinoma, jauna primāra melanoma);
- plaukstu ādu sabiezēšana, kas var izraisīt ādu savilkumu zem pirkstiem un to ieliekšanos (smagos gadījumos ir iespējama invaliditāte);
- acs iekaisums (uveīts);
- Bella paralīze (noteikta veida sejas paralīze, kas bieži vien ir atgriezeniska);
- durstoša un dedzinoša sajūta plaukstās un pēdās;
- locītavu iekaisums;
- matu saknīšu iekaisums;
- ķermeņa masas samazināšanās;
- asinsvadu iekaisums;
- nervu traucējumi, kas var radīt sāpes, jutīguma zudumu un/vai muskuļu vājumu (perifēra neiropātija);
- izmaiņas aknu darbības izmeklējumu rezultātos (paaugstināts ALAT, sārmainās fosfatāzes un bilirubīna līmenis);
- sirds elektroaktivitātes pārmaiņas (QT intervāla pagarināšanās);
- zemādas tauku kārtas iekaisums (panikulīts);
- izmaiņas nieru darbības izmeklējumu rezultātos asins analīzēs (paaugstināts kreatinīna līmenis);
- izmaiņas aknu darbības izmeklējumu rezultātos (paaugstināts GGT līmenis);
- samazināts balto asins šūnu skaits (neitropēnija);
- mazs trombocītu skaits (trombocitopēnija);
- mutes iekaisums vai čūlas mutē, gļotādas iekaisums (stomatīts).

Retāk (var rasties līdz 1 cilvēkam no 100):

- alerģiskas reakcijas, kas var ietvert sejas pietūkumu un apgrūtinātu elpošanu;
- nobloķēta asins plūsma uz vienu acs daļu (tīklenes vēnas oklūzija);
- aizkuņģa dziedzera iekaisums;

- izmaiņas aknu darbības laboratorisko izmeklējumu rezultātos vai aknu bojājums, tai skaitā smags aknu bojājums, kura gadījumā aknu bojājums ir tik plašs, ka tās nespēj pilnvērtīgi pildīt savas funkcijas;
- vēža veids (ne-ādas plakanšūnu vēzis);
- pēdu zoles dziļo audu sabiezēšana, kas smagos gadījumos var izraisīt invaliditāti.

Reti (var rasties līdz 1 cilvēkam no 1000)

- noteikta veida jau esoša vēža ar RAS mutāciju (hroniskas mielomonocitāras leikozes, aizkuņģa dziedzera adenokarcinomas) progresēšana;
- smaga ādas reakcija, kurai ir raksturīgi izsitumi, drudzis un iekšējo orgānu iekaisumi, piemēram, aknu un nieru;
- Iekaisīga slimība, kas galvenokārt skar ādu, plaušas un acis (sarkoidoze);
- nieru bojājuma veidi, kam raksturīgs iekaisums (akūts intersticiāls nefrīts) vai nieru kanāliņu bojājums (akūta tubulāra nekroze).

### **Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## **5. Kā uzglabāt Zelboraf**

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot Zelboraf pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes vai blistera pēc „Derīgs līdz/EXP:”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

## **6. Iepakojuma saturs un cita informācija**

### **Ko Zelboraf satur**

- Aktīvā viela ir vemurafenibs. Katra apvalkotā tablete satur 240 miligramus (mg) vemurafeniba (vemurafeniba un hipromelozes acetāta sukcināta kombinētu nogulšņu formā).
- Citas sastāvdaļas ir:
  - tabletes kodols: koloidālais bezūdens silīcija dioksīds, kroskarmelozes nātrija sāls, hidroksipropilceluloze, magnija stearāts;
  - tabletes apvalks: sarkanais dzelzs oksīds, makrogols 3350, polivinilspirts, talks, titāna dioksīds.

### **Zelboraf ārējais izskats un iepakojums**

Zelboraf 240 mg apvalkotās tabletes ir iesārti baltas vai oranži baltas, ovālas ar gravējumu “VEM” vienā pusē.

Tās ir pieejamas perforētos dozējamu vienību blisteros no alumīnija iepakojumā pa 56 x 1 tabletēm.

### **Reģistrācijas apliecības īpašnieks**

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

**Ražotājs**

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

Рош България ЕООД  
Тел: +359 2 818 44 44

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

Roche Eesti OÜ  
Tel: + 372 - 6 177 380

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

Roche  
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Lietuva**

UAB "Roche Lietuva"  
Tel: +370 5 2546799

**Luxembourg/Luxemburg**

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

**Magyarország**

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

**Malta**

(ara Renju Unit)

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

Roche Latvija SIA  
Tel: +371 - 6 7039831

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta <{MM/GGGG}>

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu/>