

**ANNEX I**

**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT**

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Zelboraf 240 mg pilloli miksija b'rita.

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

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

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

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola).

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

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

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

### 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Trattament b'vemurafenib għandu jinbeda u jiġi ssorveljat minn tabib ikkwalifikat b'esperjenza fl-użu ta' prodotti mediċinali kontra l-kanċer.

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

#### Pożoloġija

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

#### *Tul tat-trattament*

Trattament b'vemurafenib għandu jitkompla sal-progressjoni tal-marda jew sa meta tiżviluppa tossiċità mhux aċċettabbli (ara tabelli 1 u 2 hawn taħt).

#### *Doži maqbuża*

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

#### *Rimettar*

F'każ ta' rimettar wara l-ġhoti ta' vemurafenib il-pazjent m'għandux jieħu doża oħra tal-prodott mediċinali iżda t-trattament għandu jitkompla bħas-soltu.

### *Aggustamenti fil-pożologija*

Immaniġġar ta' reazzjonijiet avversi tal-medicina jew titwil ta' QTc jistgħu jehtieġu tnaqqis fid-doża, interruzzjoni temporanja u/jew twaqqif tat-trattament (ara tabelli 1 u 2). Aggustamenti fil-pożologija li jirriżultaw f' doża inqas minn 480 mg darbtejn kuljum mhumiex rakkomandati.

F'każ li l-pazjent jiżviluppa Karċinoma taċ-Ċellula Skwamuża fil-Ġilda (cuSCC), huwa rakkomandat li t-trattament jitkompla mingħajr modifikazzjoni fid-doża ta' vemurafenib (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8).

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

<b>Grad (CTC-AE)<sup>(a)</sup></b>	<b>Rakkomandazzjoni ta' modifikazzjoni fid-doża</b>
<b>Grad 1 jew Grad 2 (tollerabbli)</b>	Zomm vemurafenib f' doża ta' 960 mg darbtejn kuljum
<b>Grad 2 (intollerabbli) jew Grad 3</b>	
L-ewwel okkorrenza ta' kwalunkwe AE ta' grad 2 jew 3	Interrompi t-trattament sa grad 0 - 1. Erga' ibda d-dożaġġ b'720 mg darbtejn kuljum (jew 480 mg darbtejn kuljum jekk diġà tnaqqset id-doża).
It-tieni okkorrenza ta' kwalunkwe AE ta' grad 2 jew 3 jew persistenza wara interruzzjoni tat-trattament	Interrompi t-trattament sa grad 0 - 1. Erga' ibda d-dożaġġ b'480 mg darbtejn kuljum (jew waqqaf għalkollox jekk id-doża diġà tnaqqset għal 480 mg darbtejn kuljum).
It-tielet okkorrenza ta' kwalunkwe AE ta' grad 2 jew 3 jew persistenza wara tnaqqis fid-doża għat-tieni darba	Waqqaf għalkollox.
<b>Grad 4</b>	
L-ewwel okkorrenza ta' kwalunkwe AE ta' grad 4	Waqqaf għalkollox jew interrompi t-trattament b' vemurafenib sa grad 0 - 1. Erga' ibda d-dożaġġ b'480 mg darbtejn kuljum (jew waqqaf għalkollox jekk id-doża diġà tnaqqset għal 480 mg darbtejn kuljum).
It-tieni okkorrenza ta' kwalunkwe AE ta' grad 4 jew persistenza ta' kwalunkwe AE ta' grad 4 wara tnaqqis fid-doża għall-ewwel darba	Waqqaf għalkollox.

<sup>(a)</sup> L-intensità tal-avvenimenti avversi kliniċi ggradati skont Kriteriji ta' Terminologija Komuni għall-Avvenimenti Avversi v4.0 (CTC-AE).

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

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

Valur QTc	Rakkomandazzjoni ta' modifikazzjoni fid-doża
QTc>500 ms fil-linja bażi	Trattament mhux rakkomandat.
Żieda f'QTc tilhaq il-valuri ta' bidla ta' >500 ms kif ukoll ta' >60 ms mill-valuri ta' qabel it-trattament	Waqqaf għalkollox.
L-ewwel okkorrenza ta' QTc>500 ms waqt it-trattament u bidla mill-valur ta' qabel it-trattament tibqa <60 ms	Interrompi t-trattament temporanjament sakemm QTc jonqos taħt 500 ms. Ara l-miżuri ta' sorveljanza f' sezzjoni 4.4. Erga' ibda d-dożaġġ b'720 mg darbtejn kuljum (jew 480 mg darbtejn kuljum jekk diġà tnaqqset id-doża).
It-tieni okkorrenza ta' QTc>500 ms waqt it-trattament u bidla mill-valur ta' qabel it-trattament tibqa <60 ms	Interrompi t-trattament temporanjament sakemm QTc jonqos taħt 500 ms. Ara l-miżuri ta' sorveljanza f' sezzjoni 4.4. Erga' ibda d-dożaġġ b'480 mg darbtejn kuljum (jew waqqaf għalkollox jekk id-doża diġà tnaqqset għal 480 mg darbtejn kuljum).
It-tielet okkorrenza ta' QTc>500 ms waqt it-trattament u bidla mill-valur ta' qabel it-trattament tibqa <60 ms	Waqqaf għalkollox.

### *Popolazzjonijiet speċjali*

#### Anzjani

Mhumiex meħtieġa aġġustamenti speċjali fid-doża f'pazjenti b'età ta' > 65 sena.

#### Indeboliment renali

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

#### Indeboliment tal-fwied

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

#### Popolazzjoni pedjatrika

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

#### Pazjenti mhux Kawkasi

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

#### Metodu ta' kif għandu jingħata

Vemurafenib huwa għal użu orali. Il-pilloli għandhom jinbelghu shaħ mal-ilma. Dawn m'għandhomx jintmagħdu jew jifarrku.

### **4.3 Kontraindikazzjonijiet**

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

#### 4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

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

##### Reazzjoni ta' sensitività eċċessiva

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

##### Reazzjonijiet dermatoloġiċi

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

##### Taħrix ta' tossiċità tar-radjazzjoni

Każijiet ta' rtirar mir-radjazzjoni u sensitizzazzjoni għar-radjazzjoni kienu rrapportati f'pazjenti ttrattati bir-radjazzjoni qabel, waqt, jew wara t-trattament b'vemurafenib. Il-biċċa l-kbira tal-każijiet kienu relatati mal-ġilda iżda xi każijiet li kienu jinvolvu organi tal-vixxerali kellhom riżultati fatali (ara sezzjonijiet 4.5 u 4.8). Vemurafenib għandu jintuża b'attenzjoni meta jingħata flimkien jew wara trattament ta' radjazzjoni.

##### Titwil ta' QT

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

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

##### Reazzjonijiet oftalmoloġiċi

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

##### Karċinoma taċ-Ċellula Skwamuża fil-Ġilda (cuSCC)

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

Huwa rakkomandat li l-pazjenti kollha jkollhom evalwazzjoni dermatologika qabel il-bidu tat-terapija u jiġu ssorveljati b' mod regolari waqt it-terapija. Kwalunkwe leżjoni tal-ġilda suspettuża għandha titneħħa, tintbagħat għall-evalwazzjoni dermatopatologika u għandha tiġi ttrattata skont l-istandard lokali ta' kura. Min qed jippreskrivi għandu jeżamina lill-pazjent għal CuSCC kull xahar waqt it-trattament u sa sitt xhur wara t-trattament. F'pazjenti li jiżviluppaw cuSCC, huwa rakkomandat li t-trattament jitkompla mingħajr aġġustament fid-doża. Sorveljanza għandha tkompli għal 6 xhur wara li jitwaqqaf vemurafenib jew sal-bidu ta' terapija antineoplastika oħra. Il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex jinfurmaw lit-tobba tagħhom mal-okkorrenza ta' kwalunkwe bidliet fil-ġilda.

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

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

Eżaminazzjoni anali u tal-pelvi (għan-nisa) huma rakkomandati qabel u fl-aħħar tat-trattament jew meta jkunu indikati klinikament.

Wara l-waqfien ta' vemurafenib, sorveljanza għal SCC mhux fil-ġilda għandha titkompla sa 6 xhur jew sal-bidu ta' terapija antineoplastika oħra. Riżultati mhux normali għandhom jiġu mmanigġjati kif indikat klinikament.

#### Melanoma primarja ġdida

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

#### Tumuri malinni oħra

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

#### Pankreatite

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

#### Ħsara fil-fwied

B'vemurafenib kienet irrappurtata ħsara fil-fwied, inkluż każijiet ta' ħsara severa fil-fwied (ara sezzjoni 4.8). Enzimi tal-fwied (transaminases u alkaline phosphatase) u bilirubin għandhom jiġu mkejla qabel jinbeda t-trattament u mmonitorjati kull xahar waqt it-trattament, jew kif indikat klinikament. Anormalitajiet tal-laboratorju għandhom jiġu mmanigġjati permezz ta' tnaqqis fid-doża, interruzzjoni tat-trattament jew permezz ta' twaqqif tat-trattament (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.8).

#### Tossiċità renali

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

#### Indeboliment tal-fwied

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

### Indeboliment renali

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

### Fotosensittività

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

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

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

Avvenimenti għandhom jiġu mmaniġġjati bi tnaqqis fid-doża b'interruzzjoni tat-treatment jew twaqqif tat-treatment (ara sezzjoni 4.2).

### Effetti ta' vemurafenib fuq prodotti mediċinali oħra

Vemurafenib jista' jżid l-esponiment fil-plażma ta' prodotti mediċinali li fil-biċċa l-kbira huma mmetabolizzati minn CYP1A2 u jnaqqas l-esponiment fil-plażma ta' mediċini li fil-biċċa l-kbira huma mmetabolizzati minn CYP3A4. L-użu fl-istess ħin ta' vemurafenib ma' mediċini mmetabolizzati minn CYP1A2 u CYP3A4 b'indici terapewtiku dejjaq mhuwiex rakkomandat. Aġġustamenti fid-doża għall-prodotti mediċinali li fil-biċċa l-kbira huma mmetabolizzati permezz ta' CYP1A2 jew CYP3A4 għandhom jiġu kkunsidrati abbażi tal-firxa terapewtika tagħhom qabel jingħataw flimkien ma' vemurafenib (ara sezzjonijiet 4.5 u 4.6).

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

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

### Effett ta' prodotti mediċinali oħra fuq vemurafenib

L-għoti flimkien ta' indutturi qawwija ta' CYP3A4, P-gp u glukuronidazzjoni (eż. rifampicin, rifabutin, carbamazepine, phenytoin jew St John's Wort [hypericin]) jista' jwassa għal tnaqqis fl-esponiment ta' vemurafenib u għandu jiġi evitat meta possibbli (ara sezzjoni 4.5). Għandu jiġi kkunsidrat treatment alternattiv b'inqas potenzjal ta' induzzjoni sabiex tinżamm l-effikaċja ta' vemurafenib. Għandu jkun hemm attenzjoni meta Vemurafenib jingħata flimkien ma' inibituri qawwija ta' CYP3A4/PgP. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati b'attenzjoni għas-sigurtà u jekk klinikament indikat għandhom jiġu applikati modifiki fid-doża (ara t-Tabella 1 fis-sezzjoni 4.2).

### Għoti flimkien ma' ipilimumab

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

## **4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni**

### Effetti ta' vemurafenib fuq Enzimi li Jimmetabolizzaw il-Mediċina

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

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

L-għoti fl-istess hin ta' vemurafenib žied l-esponiment fil-plażma (AUC) tal-kafeina (substrat ta' CYP1A2) bi 2.6 darbiet. Fi prova klinika ohra, vemurafenib žied is- $C_{max}$  u l-AUC ta' doża waħda ta' 2 mg ta' tizanidine (substrat ta' CYP1A2) b'madwar 2.2 darbiet u 4.7 darbiet, rispettivament.

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

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

Kienet innotata induzzjoni ħafifa ta' CYP2B6 ikkawżata minn vemurafenib *in vitro* f'koncentrazzjoni ta' vemurafenib ta' 10  $\mu$ M. Bħalissa mhux magħruf jekk vemurafenib f'livell fil-plażma ta' 100  $\mu$ M osservat f'pazjenti fi stat fiss (madwar 50  $\mu$ g/ml) jistax inaqqas il-koncentrazzjonijiet fil-plażma ta' substrati ta' CYP2B6 mogħtija fl-istess waqt, bħal bupropion.

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

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

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

### Trattament ta' radjazzjoni

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



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

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

Studju kliniku dwar l-interazzjoni tal-mediċina wera li doži orali multipli ta' vemurafenib (960 mg darbtejn kuljum) żiedu l-esponiment ta' doża orali waħda ta' digoxin li huwa substrat ta' P-gp, b'madwar 1.8 u 1.5 darbiet għall-AUC<sub>last</sub> u s-C<sub>max</sub> ta' digoxin, rispettivament.

Għandu jkun hemm kawtela meta vemurafenib jingħata flimkien ma' substrati ta' P-gp (eż. aliskiren, ambrisentan, colchicine, dabigatran etexilate, digoxin, everolimus, fexofenadine, lapatinib, maraviroc, nilotinib, posaconazole, ranolazine, sirolimus, sitagliptin, talinolol, topotecan) u jekk indikat klinikament jista' jiġi kkunsidrat tnaqqis fid-doża tal-prodott mediċinali mogħti fl-istess waqt. Ikkunsidra monitoraġġ addizzjonali tal-livell tal-mediċina għal prodotti mediċinali substrati ta' P-gp li għandhom indiċi terapewtiku dejjaq (NTI - *narrow therapeutic index*) (eż. digoxin, dabigatran etexilate, aliskiren) (ara sezzjoni 4.4).

L-effetti ta' vemurafenib fuq prodotti mediċinali li huma substrati ta' BCRP mhumiex magħrufa. Ma jistax jiġi eskluż li vemurafenib jista' jżid l-esponiment għall-mediċini trasportati minn BCRP (eż. methotrexate, mitoxantrone, rosuvastatin).

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

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

### Effetti ta' mediċini mogħtija fl-istess waqt fuq vemurafenib

Studji *in vitro* jindikaw li l-metaboliżmu u l-glukuronidazzjoni ta' CYP3A4 huma responsabbli għal-livell baxx ta' metaboliżmu ta' vemurafenib. Tneħħija mill-marrara tidher li hija mezz ieħor importanti ta' eliminazzjoni. Studji *in vitro* wrew li vemurafenib huwa substrat tat-trasportaturi tal-effluss P-gp u BCRP. Bħalissa mhumiex magħruf jekk vemurafenib huwiex substrat ukoll għal proteini tat-trasport oħrajn. L-għoti fl-istess hin ta' inibituri jew indutturi qawwija ta' CYP3A4 jew inibituri/indutturi ta' attività ta' proteini ta' trasport jista' jibdel il-koncentrazzjonijiet ta' vemurafenib.

L-għoti fl-istess waqt ta' itraconazole, inibitur qawwi ta' CYP3A4/Pgp, żied l-AUC ta' vemurafenib fi stat fiss b'madwar 40%. Vemurafenib għandu jintuża b'attenzjoni flimkien ma' inibituri qawwija ta' CYP3A4, glukuronidazzjoni u/jew proteini ta' trasport (eż. ritonavir, saquinavir, telithromycin, ketoconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole, nefazodone, atazanavir). Il-pazjenti ttrattati b'dawn is-sustanzi fl-istess waqt għandhom jiġu mmonitorjati b'attenzjoni għas-sigurtà u jekk klinikament indikat għandhom jiġu applikati modifiki fid-doża (ara t-Tabella 1 fis-sezzjoni 4.2).

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

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

L-effetti ta' inibituri ta' P-gp u ta' BCRP li mhumiex ukoll inibituri qawwija ta' CYP3A4 mhumiex magħrufa. Ma jistax jiġi eskluż li l-farmakokinetika ta' vemurafenib tista' tiġi affettwata minn dawn il-mediċini permezz ta' influwenza fuq il-P-gp (eż. verapamil, cyclosporine, quinidine) jew BCRP (eż. cyclosporine, gefitinib).

## **4.6 Fertilità, tqala u treddigh**

### Nisa li jistgħu joħorġu tqal / Kontraċezzjoni fin-nisa

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

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

### Tqala

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

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

### Treddiġh

Mhuwiex magħruf jekk vemurafenib jigi eliminat fil-ħalib tas-sider tal-bniedem. Riskju għat-trabi tat-twelid/trabi ma jistax jigi eskluż. Għandha tittiehed deċiżjoni jekk jitwaqqafx it-treddiġh jew jekk titwaqqafx it-terapija b'vemurafenib, wara li jigi kkunsidrat il-benefiċċju tat-treddiġh għat-tarbija u l-benefiċċju tat-terapija għall-mara.

### Fertilità

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

## **4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni**

Vemurafenib għandu effett zgħir fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Il-pazjenti għandhom jigu mgħarrfa dwar il-potenzjal ta' għeja jew problemi fl-għajnejn li jistgħu jkunu raġuni biex ma ssuqx.

## **4.8 Effetti mhux mixtieqa**

### Sommarju tal- profil ta' sigurtà

L-aktar reazzjonijiet avversi tal-medicina (ADR - *adverse drug reactions*) komuni ta' kwalunkwe grad (> 30%) irrappurtati b'vemurafenib jinkludu artralġja, għeja, raxx, reazzjoni ta' fotosensittività, alopeċja, dardir, dijarea, uġiġh ta' ras, ħakk, rimettar, papilloma tal-ġilda u iperkeratozi. L-ADRs ta' Grad 3 l-aktar komuni (≥ 5%) kienu cuSCC, keratoakantoma, raxx, artralġija u zieda f'gamma-glutamyltransferase (GGT). CuSCC kienet fil-biċċa l-kbira ttrattata permezz ta' tneħħija lokali.

### Sommarju f' tabella ta' reazzjonijiet avversi

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

Komuni ħafna ≥ 1/10

Komuni ≥ 1/100 sa < 1/10

Mhux komuni ≥ 1/1,000 sa < 1/100

Rari ≥ 1/10,000 sa < 1/1,000

Rari ħafna < 1/10,000

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

**Tabella 3: ADRs li jseħhu f'pazjenti ttrattati b'vemurafenib fl-istudju ta' fazi II jew ta' fazi III u avvenimenti li oriġinaw minn rapporti dwar is-sigurtà mill-provi kliniċi kollha<sup>(1)</sup> u minn sorsi ta' wara t-tqegħid fis-suq<sup>(2)</sup>.**

<b>Klassifika tas-sistemi u tal-organi</b>	<b><i>Komuni hafna</i></b>	<b><i>Komuni</i></b>	<b><i>Mhux komuni</i></b>	<b><i>Rari</i></b>
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet		Follikulite		
Neoplazmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati (inklużi ċesti u polipi)	SCC tal-ġilda <sup>(d)</sup> , keratoakantoma, keratosi seborroeika, papilloma fil-ġilda	Karċinoma taċ-ċellula bażali, melanoma primarja ġdida <sup>(3)</sup>	SCC mhux fil-ġilda <sup>(1)(3)</sup>	Lewkimja mijelomonocitika kronika <sup>(2)(4)</sup> , adenokarċinoma tal-frixa <sup>(5)</sup>
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika		Newtropsenja, tromboċitopenija <sup>(6)</sup>		
Disturbi fis-Sistema Immuni				Sarkojdoži <sup>(1)(2)(j)</sup>
Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni	Tnaqqis fl-aptit			
Disturbi fis-sistema nervuża	Uġiġħ ta' ras, disġewsja, sturdament	Paraliżi tas-7 nerv, newtropatija periferali		
Disturbi fl-ġħajnejn		Uveite	Okklużjoni tal-vini tar-retina, iridoċiklite	
Disturbi vaskulari		Vaskulite		
Disturbi respiratorji, toraciċi u medjastinali	Sogħla			
Disturbi gastrointestinali	Dijarea, rimettar, tqalligħ, stitikezza	Stomatite	Pankreatite <sup>(2)</sup>	
Disturbi fil-fwied u fil-marrara			Ħsara fil-fwied <sup>(1)(2)(g)</sup>	
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Reazzjoni ta' fotosensittività, raxx, raxx makulopapulari, ħakk, iperkeratosi, eritema, sindrome ta' eritrosesestija palmari-plantari, alopeċja, ġilda xotta, ħruq ikkawżat mix-xemx	Raxx papulari, pannikulite (inkluż eritema nodosum), keratosi pilaris	Nekrolisi tossika tal-epidermide <sup>(e)</sup> , Sindrome ta' Stevens-Johnson <sup>(f)</sup>	Reazzjoni għall-medicina b'eosinofilja u sintomi sistemici <sup>(1)(2)</sup>
Disturbi muskuluskelettriċi u tat-tessuti konnettivi	Artralġja, majalġja, uġiġħ fl-estremittajiet, uġiġħ muskuluskelettriku, uġiġħ fid-dahar	Artrite	Fibromatosi tal-faxxa plantari <sup>(1)(2)</sup> kontrazzjoni ta' Dupuytren <sup>(1)(2)</sup>	

<b>Klassifika tas-sistemi u tal-organi</b>	<b><i>Komuni hafna</i></b>	<b><i>Komuni</i></b>	<b><i>Mhux komuni</i></b>	<b><i>Rari</i></b>
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja				Nefrite akuta tal-interstizju <sup>(1)(2)(h)</sup> , nekrosi akuta tat-tubi ż-żgħar <sup>(1)(2)(h)</sup>
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Għeja, deni, edima periferali, astenja			
Investigazzjonijiet		Żieda f' ALT <sup>(c)</sup> , żieda f' alkaline phosphatase <sup>(c)</sup> , żieda f' AST <sup>(c)</sup> , żieda fil-bilirubin <sup>(c)</sup> , żieda f' GGT <sup>(c)</sup> , tnaqqis fil-piż, titwil fl-elettrokardjogramm a ta' QT, żieda tal-kreatinina fid-demm <sup>(1)(2)(h)</sup>		
Korriment, Avvelenament u Komplikazzjonijiet ta' xi Proċedura		Taħrix tat-Tossiċità tar-radjazzjoni <sup>(1)(2)(i)</sup>		

<sup>(1)</sup> Avvenimenti li originaw minn rapporti dwar is-sigurtà mill-provi kliniċi kollha.

<sup>(2)</sup> Avvenimenti li originaw minn sorsi ta' wara t-tqegħid fis-suq.

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

<sup>(4)</sup> Progressjoni ta' lewkimja mijelomonocitika kronika eżistenti minn qabel b' mutazzjoni NRAS.

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

<sup>(6)</sup> Ikkalkulata abbażi tal-istudji ta' fażi II u fażi III.

### Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

#### *Żieda fl-enzimi tal-fwied<sup>(c)</sup>*

Anormalitajiet fl-enzimi tal-fwied irrappurtati fl-istudju kliniku ta' fażi III huma elenkati hawn taħt bħala l-proporzjon ta' pazjenti li kellhom esperjenza ta' bidla mil-linja bażi għal anormalitajiet ta' grad 3 jew 4 fl-enzimi tal-fwied:

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

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

#### *Ħsara fil-fwied<sup>(g)</sup>*

Ibbażata fuq il-kriterji ta' ħsara fil-fwied ikkawżata mill-mediċina żviluppata minn grupp ta' ħidma ta' tobbja u xjentisti esperti internazzjonali, ħsara fil-fwied kienet iddefinita bħala kwalunkwe waħda mill-anormalitajiet tal-laboratorju li ġejjin:

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

#### *Karcinoma taċ-ċellula skwamuża fil-ġilda<sup>(d)</sup> (cuSCC)*

F'pazjenti ttrattati b' vemurafenib kienu rrapportati każijiet ta' cuSCC. L-inċidenza ta' cuSCC f'pazjenti ttrattati b' vemurafenib fl-istudji kollha kienet ta' madwar 20%. Il-maġġoranza tal-leżjonijiet li tnehhew evalwati minn laboratorju dermatopatoloġiku ċentrali indipendenti kienu kklassifikati bħala

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

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

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

#### *Melanoma primarja ġdida*

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

#### *Taħrix tat-tossiċità tar-radjazzjoni<sup>(i)</sup>*

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

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

#### *Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva<sup>(e)</sup>*

Reazzjonijiet serji ta' sensitività eċċessiva, inkluż anafilassi kienu rrapportati f'assoċjazzjoni ma' vemurafenib. Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva severi jistgħu jinkludu s-sindrome ta' Stevens-Johnson, raxx ġeneralizzat, eritema jew pressjoni baxxa. F'pazjenti li jkollhom reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva severi, it-trattament b' vemurafenib għandu jitwaqqaf b' mod permanenti (ara sezzjoni 4.4).

#### *Reazzjonijiet dermatologiċi<sup>(f)</sup>*

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

#### *Titwil ta' QT*

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

#### *Ħsara akuta fil-kliwi<sup>(h)</sup>*

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

**Tabella 4: Bidliet fil-kreatinina mil-linja bażi fl-istudju ta' fażi III**

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

**Tabella 5: Każijiet ta' ħsara akuta fil-kliewi fl-istudju ta' fażi III**

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

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

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

#### Sarkojdożi <sup>(i)</sup>

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

#### Popolazzjonijiet speċjali

##### *Anzjani*

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

##### *Sess*

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

##### *Popolazzjoni pedjatrika*

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

#### Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

## **4.9 Doża eċċessiva**

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

## 5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

### 5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Sustanzi antineoplastiċi, inibitur tal-proteina kinase, Kodiċi ATC: L01EC01

#### Mekkaniżmu ta' azzjoni u effetti farmakodinamiċi

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

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

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

Kinase	Frekwenza antiċipata f' melanoma pożittiva għall-mutazzjoni V600 <sup>(1)</sup>	Koncentrazzjoni Inibitorja 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>	N/A	39

<sup>(1)</sup> Stmata minn 16,403 melanoma b' mutazzjonijiet BRAF fil-kodon 600 annotati fid-*database* publika COSMIC, verżjoni 71 (Novembru 2014).

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

#### Determinazzjoni tal-istat ta' mutazzjoni BRAF

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

#### Effikaċja klinika u sigurtà

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

*Riżultati mill-istudju ta' Fażi III (NO25026) f'pazjenti li ma kinux ittrattati qabel*

Studju ta' fażi III *open-label*, b'aktar minn ċentru wieħed, internazzjonali, *randomised* isostni l-użu ta' vemurafenib f'pazjenti li ma kinux ittrattati qabel b'melanoma pożittiva għall-mutazzjoni BRAF V600E li ma tistax titneħħa jew metastatika. Il-pazjent kienu *randomised* għat-trattament b'vemurafenib (960 mg darbtejn kuljum) jew dacarbazine (1000 mg/m<sup>2</sup> fil-jum 1 kull 3 ġimgħat).

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

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

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

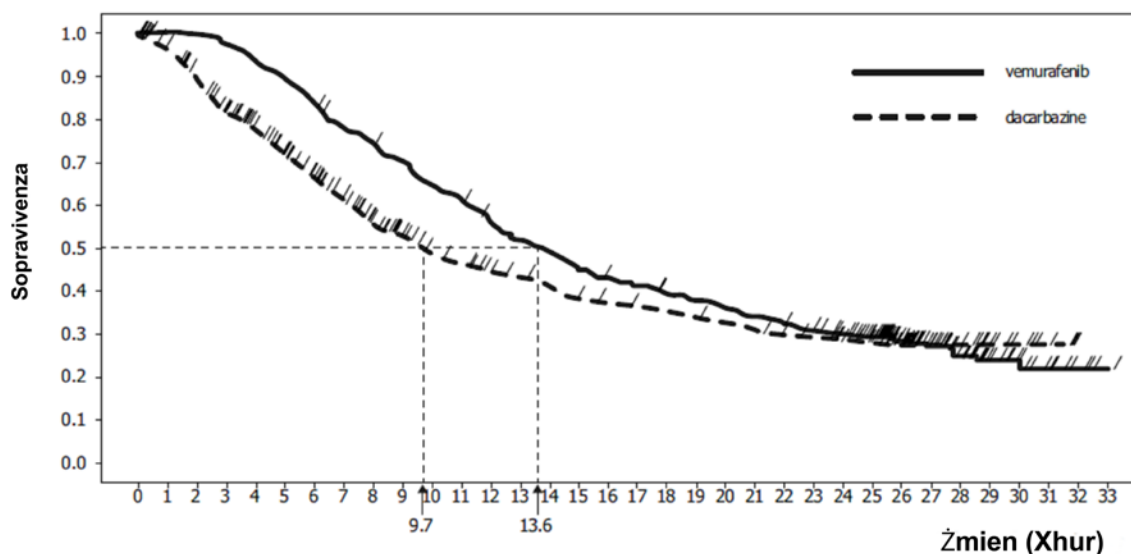
Dati ta' waqfien	Trattament	Numru ta' mwiet (%)	Proporzjon ta' Periklu (CI ta' 95%)	Numru ta' pazjenti li qalbu (%)
30 ta' Diċembru 2010	dacarbazine	75 (22)	0.37 (0.26, 0.55)	0 (mhux applikabbli)
	vemurafenib	43 (13)		
31 ta' Marzu 2011	dacarbazine	122 (36)	0.44 (0.33, 0.59) <sup>(w)</sup>	50 (15%)
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

<sup>(w)</sup> Riżultati ċensurati fil-ħin tal-qlib

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



**Figura 1 Kurvi Kaplan-Meier tas-sopravivenza globali – pazjenti li ma kinux ittrattati qabel (waqfien fl-20 ta’ Diċembru 2012)**



nru friskju  
 dacarbazine 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

It-Tabella 8 turi l-effett tat-trattament għall-varjabbli ta’ stratifikazzjoni speċifikati minn qabel li huma stabbiliti bhala fatturi pronjostiċi.

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

Varjabbli ta’ stratifikazzjoni	N	Proporzjon ta’ Periklu	Intervall ta’ Kunfidenza ta’ 95%
LDH normali	391	0.88	0.67; 1.16
LDH >ULN	284	0.57	0.44; 0.76
Stadju IIIc/M1A/M1B	234	1.05	0.73; 1.52
Stadju MIC	441	0.64	0.51; 0.81
ECOG PS=0	459	0.86	0.67; 1.10
ECOG PS=1	216	0.58	0.42; 0.9

LDH: Lactate Dehydrogenase, ECOG PS: Stat ta’ Prestazzjoni tal-Eastern Cooperative Oncology Group

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

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

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

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

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

<sup>(z)</sup> Sal-1 ta' Frar 2012, total ta' 675 pazjent setgħu jiġu evalwati għall-aġġornament tal-analiżi *post-hoc* tal-PFS.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

L-oġġettiv primarju tal-effikaċja tal-istudju kien l-aħjar rata ta' rispons globali (BORR - *best overall response rate*) fil-moħħ ta' pazjenti b'melanoma metastatika b'metastasi fil-moħħ li ma kienx ittrattat qabel, kif evalwat minn kumitat ta' rieżami indipendenti (IRC- *independent review committee*).

Oġġettivi sekondarji kienu jinkludu evalwazzjoni tal-effikaċja ta' vemurafenib bl-użu ta' BORR fil-moħħ ta' pazjenti ttrattati qabel, tul tar-rispons (DOR - *duration of response*), sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS - *progression-free survival*) u sopravivenza globali (OS - *overall survival*) f'pazjenti b'melanoma b'metastasi fil-moħħ (ara tabella 10).

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

	Koorti 1 L-ebda trattament qabel n = 90	Koorti 2 Ittrattati qabel n = 56	Total n = 146
BORR <sup>a</sup> fil-moħħ Persuni li rrispondew n (%) (CI ta' 95%) <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> fil-moħħ (n) Medjan (xhur) (CI ta' 95%) <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 barra mill- kranju n (%) <sup>a</sup>	26 (32.9%)	9 (22.5%)	35 (29.4%)
PFS - globali Medjan (xhur) <sup>e</sup> (CI ta' 95%) <sup>d</sup>	3.7 (3.6, 3.7)	3.7 (3.6, 5.5)	3.7 (3.6, 3.7)
PFS – moħħ biss Medjan (xhur) <sup>e</sup> (CI ta' 95%) <sup>d</sup>	3.7 (3.6, 4.0)	4.0 (3.6, 5.5)	3.7 (3.6, 4.2)
OS Medjan (xhur) (CI ta' 95%) <sup>d</sup>	8.9 (6.1, 11.5)	9.6 (6.4, 13.9)	9.6 (6.9, 11.5)

<sup>a</sup> L-aħjar rata ta' rispons globali kkonfermat kif evalwat minn kumitat ta' riezami indipendenti, numru ta' persuni li rrispondew n (%)

<sup>b</sup> Intervall ta' Kunfidenza (CI - *Confidence Interval*) ta' Clopper-Pearson ta' 95% fuq żewġ naħat

<sup>c</sup> Dewmien tar-rispons kif evalwat minn Kumitat ta' Riezami Indipendenti

<sup>d</sup> Stima Kaplan-Meier

<sup>e</sup> Evalwat mill-investigatur

### Popolazzjoni pedjatrika

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

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

### **5.2 Tagħrif farmakokinetiku**

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

#### Assorbiment

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

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

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

L-effett tal-ikel fuq l-esponiment għal vemurafenib fi stat fiss bħalissa mhux magħruf. Tehid konsistenti ta' vemurafenib fuq stonku vojta jista' jwassal għal esponiment fi stat fiss sinifikament aktar baxx minn tehid konsistenti ta' vemurafenib mal-ikel jew ftit wara ikla. Konsum okkażjonali ta' vemurafenib fuq stonku vojta huwa mistenni li jkollu influwenza limitata fuq l-esponiment fi stat fiss minhabba l-akkumulazzjoni għolja ta' vemurafenib fi stat fiss. *Data* dwar is-sigurtà u l-effikaċja minn studji piviali ngabret minn pazjenti li kienu qed jieħdu vemurafenib mal-ikel jew mingħajr ikel. Varjabilità fl-esponiment tista' sseħħ ukoll minhabba differenzi fil-kontenut tal-fluwidu gastrointestinali, il-volumi, il-pH, il-motilità u l-ħin ta' tranzizzjoni u l-kompożizzjoni tal-bili. Fi stat fiss, l-esponiment medju għal vemurafenib fil-plażma huwa stabbli matul l-intervall ta' 24 siegħa kif indikat mill-proporzjon medju ta' 1.13 bejn il-koncentrazzjonijiet fil-plażma qabel u 2-4 sigħat wara d-doża ta' filgħodu. Wara dożaġġ orali, il-kostanti tar-rata ta' assorbiment għall-popolazzjoni ta' pazjenti b'melanoma metastatika huwa stmat bħala  $0.19 \text{ sigħat}^{-1}$  (b'101% varjabilità bejn il-pazjenti).

#### Distribuzzjoni

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

#### Bijotrasformazzjoni

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

#### Eliminazzjoni

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

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

#### Popolazzjonijiet speċjali

##### *Anzjani*

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

## Sess

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

## Indeboliment renali

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

## Indeboliment epatiku

Abbażi ta' *data* qabel l-użu kliniku u fuq l-istudju tal-bilanċ tal-massa tal-bniedem, parti maġġuri ta' vemurafenib hija eliminata permezz tal-fwied. Fl-analizi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni bl-użu ta' *data* minn provi kliniċi f'pazjenti b'melanoma metastatika, židiet f'AST u ALT sa tliet darbiet il-limitu ta' fuq tan-normal ma influwenzawx it-tnehhija evidenti ta' vemurafenib. Mhix disponibbli *data* adegwata biex jiġi ddeterminat l-effett ta' indeboliment epatiku metaboliku jew ta' tnehhija fuq il-farmakokinetika ta' vemurafenib (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

## Popolazzjoni pedjatrika

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

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

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

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

Fi studju fuq il-firien vemurafenib intwera li huwa fototossiku *in vitro*, fuq fibroblasti mill-ġrieden ikkultivati wara irradiazzjoni b'UVA, iżda mhux *in vivo* f'doži sa 450 mg/kg/jum (f'esponimenti inqas mill-esponiment kliniku mistenni (ibbażat fuq paragon tal-AUC). Ma sarux studji speċifiċi b'vemurafenib fuq l-annimali biex jiġi evalwat l-effett fuq il-fertilità. Madankollu, fi studji dwar l-effett tossiku minn doži ripetuti, ma kinux osservati sejbiet istopatoloġiċi fl-organi riproduttivi f'firien u klieb maskili u femminili b'doži sa 450 mg/kg/jum (f'esponimenti inqas mill-esponiment kliniku mistenni bbażat fuq paragon tal-AUC). Ma kinetx osservata teratoġeniċità fl-istudji dwar l-iżvilupp tal-embriju/fetu fuq il-firien u l-fniek b'doži sa 250 mg/kg/jum u 450 mg/kg/jum rispettivament li wasslu għall-esponimenti inqas mill-esponiment kliniku mistenni (ibbażat fuq paragon tal-AUC). Madankollu, esponimenti fl-istudji dwar l-iżvilupp tal-embriju/fetu kienu taht l-esponiment kliniku bbażat fuq paragon tal-AUC, għalhekk huwa diffiċli biex jiġi ddefinit għal kemm dawn ir-riżultati jistgħu jiġu estrapolati għall-bnedmin. Għalhekk effett ta' vemurafenib fuq il-fetu ma jistax jiġi eskluż. Ma sarux studji dwar l-iżvilupp qabel u wara t-twelid.

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

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

## **6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' eċċipjenti**

#### Qalba tal-pillola

Croscarmellose sodium  
Colloidal anhydrous silica  
Magnesium stearate  
Hydroxypropylcellulose

#### Kisja b'rita

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

### **6.2 Inkompatibbiltajiet**

Mhux applikabbli.

### **6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

3 snin.

### **6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-hażna**

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

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

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

### **6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi**

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

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

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

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

EU/1/12/751/001

## **9 DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI**

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 17 ta' Frar 2012

Data tal-aħħar tiġdid: 22 ta' Settembru 2016

## **10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST**

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

Dahhal il-Komponent Speċifiku



## **ANNEX II**

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

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

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

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

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

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

## **C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

### **• Rapporti Perjodiċi Aġġornati dwar is-Sigurtà**

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

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

### **• Pjan tal-Ġestjoni tar-Riskju (RMP)**

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

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

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

**ANNES III**

**TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF**

## **A. TIKKETTAR**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA TA' BARRA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Zelboraf 240 mg pilloli miksija b'rita  
vemurafenib

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

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

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

56 x pillola miksija b'rita waħda

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

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

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Ahżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità

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

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

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

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

EU/1/12/751/001

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

Prodott medċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

zelboraf

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC:  
SN:  
NN:

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

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Zelboraf 240 mg Pillola  
vemurafenib

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

Roche Registration GmbH.

**3. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**5. OHRAJN**

## **B. FULJETT TA' TAGHRIF**



## Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

### Zelboraf 240 mg pilloli miksija b'rita vemurafenib

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

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

#### F'dan il-fuljett:

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

#### 1. X'inhum Zelboraf u għalxiex jintuza

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

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

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

#### 2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Zelboraf

##### Tiħux Zelboraf:

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

##### Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tiegħek qabel tiehu Zelboraf.

##### Reazzjonijiet allergiċi

- **Waqt li qed tiehu Zelboraf, jistgħu jseħhu reazzjonijiet allergiċi u dawn jistgħu jkunu severi.** Waqqaf Zelboraf u fittex għajnuna medika minnufih jekk ikollok xi sintomi ta' reazzjoni allergika bħal nefha fil-wiċċ, fix-xufftejn jew fl-ilsien, diffikultà biex tiehu n-nifs, raxx, jew sensazzjoni ta' ħass ħażin

##### Reazzjonijiet severi tal-ġilda

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

### Passat ta' kanċer

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

### Reazzjonijiet għal terapija ta' radjazzjoni

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

### Disturb tal-qalb

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

### Problemi fl-għajnejn

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

### Disturb Muskoluskeletriku/tat-Tessut Konnettiv

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

### Iċċekkjar tal-ġilda qabel, matul u wara t-trattament

- **Jekk tinnota xi tibdil fil-ġilda tiegħek waqt li qed tiehu din il-mediċina, jekk jogħġbok kellek lit-tabib tiegħek malajr kemm jista' jkun.**
- B' mod regolari waqt it-trattament tiegħek u sa 6 xhur wara t-trattament tiegħek, it-tabib tiegħek jeħtieġ li jiċċekkja l-ġilda tiegħek għal tip ta' kanċer imsejjah "karċinoma taċ-ċellula skwamuża fil-ġilda".
- Normalment, din il-lezjoni tidher f'ġilda bi hsara kkawżata mix-xemx, tibqa lokali u tista' titfejjaq permezz ta' tneħhija kirurġika.
- Jekk it-tabib tiegħek isib dan it-tip ta' kanċer tal-ġilda, hu jew hi se jittrattawk jew jibagħtuk għand tabib ieħor għat-trattament.
- Barra minn hekk, it-tabib tiegħek jeħtieġ li jispezzjona r-ras, l-għonq, il-ħalq u l-glandoli limfatiċi tiegħek u inti se tagħmel CT skans regolari. Din hija miżura ta' prekawzjoni f'każ li tiżviluppa lezjoni ta' karċinoma taċ-ċelluli skwamużi fil-ġisem tiegħek. Eżamijiet ġenitali (għan-nisa) u eżamijiet anali huma rakkomandati wkoll qabel u fl-aħħar tat-trattament tiegħek.
- Waqt li qed tiehu Zelboraf tista' tiżviluppa lezjonijiet ta' melanoma godda. Dawn il-lezjonijiet generalment jitneħhew permezz ta' kirurġija u l-pazjenti jkomplu t-trattament tagħhom. Monitoraġġ ta' dawn il-lezjonijiet iseħħ kif deskritt hawn fuq għall-karċinoma taċ-ċelluli skwamużi tal-ġilda.

### Problemi fil-kliwi jew fil-fwied

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

### Protezzjoni mix-xemx

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

- Dan se jgħin jipproteġik kontra hruq ikkawżat mix-xemx.

### **Tfal u adolexxenti**

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

### **Mediċini oħra u Zelboraf**

**Qabel tibda t-trattament, għid lit-tabib tiegħek jekk qed tiehu, hadt dan l-ahhar jew tista' tuża xi mediċini oħra** (inkluż dawk li tkun xtrajt għalik minn spiżerija, supermarket jew *health store*). Dan huwa importanti ħafna, peress li l-użu ta' aktar minn mediċina waħda fl-istess waqt jista' jsaħħaħ jew idgħajjef l-effett tal-mediċini.

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

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

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

### **Tqala u treddigh**

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

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

### **Sewqan u thaddim ta' magni**

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

### **Informazzjoni importanti dwar xi whud mill-ingredjenti ta' Zelboraf**

Din il-medicina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri essenzjalment 'hielsa mis-sodium'.

### **3. Kif għandek tiehu Zelboraf**

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

#### **Kemm għandek tiehu pilloli**

- Id-doża rakkomandata hija 4 pilloli darbtejn kuljum (total ta' 8 pilloli).
- Hu 4 pilloli filgħodu. Imbagħad hu 4 pilloli filgħaxija.
- Jekk ikollok effetti sekondarji, it-tabib tiegħek għandu mnejn jiddeċiedi li jkompli t-trattament tiegħek iżda jnaqqas id-doża. Dejjem għandek tiehu Zelboraf skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek.
- Fil-każ ta' rimettar, kompli hu Zelboraf b'has-soltu u tihux doża addizzjonali.

#### **Meta tiehu l-pilloli tiegħek**

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

#### **Jekk tiehu Zelboraf aktar milli suppost**

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

#### **Jekk tinsa tiehu Zelboraf**

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

#### **Jekk tieqaf tiehu Zelboraf**

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

### **4. Effetti sekondarji possibbli**

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

Reazzjonijiet allergiċi serji

Jekk ikollok xi wiehed minn dawn:

- Nefha fil-wiċċ, fix-xufftejn jew fl-ilsien
- Diffikultà biex tiehu n-nifs
- Raxx
- Sensazzjoni ta' ħass ħażin.

Sejjah tabib immedjatament. Tużax aktar Zelboraf qabel tkellem tabib.

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

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

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

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

L-effetti sekondarji huma mnizzla hawn taht skont il-frekwenza:

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

- Raxx, ħakk, ġilda xotta jew bil-qoxra
- Problemi tal-ġilda inkluż felul
- Tip ta' kanċer tal-ġilda (karċinoma taċ-ċellula skwamuża fil-ġilda)
- Sindrome palmari-plantari (jiġifieri ħmura, tqaxxir tal-ġilda jew infafet fuq l-idejn u s-saqajn)
- Ħruq ikkawżat mix-xemx, sensitività akbar għad-dawl tax-xemx
- Nuqqas ta' aptit
- Uġiġħ ta' ras
- Bidla fit-togħma
- Dijarea
- Stitikezza
- Thossok imdardar (tqalligh), rimettar
- Telf ta' xagħar
- Uġiġħ fil-ġogi jew fil-muskoli, uġiġħ muskoluskeletriku
- Uġiġħ fl-estremijiet
- Uġiġħ fid-dahar
- Thossok għajjen (għeja)
- Sturdament
- Deni
- Nefha ġeneralment fir-riglejn (edima periferali)
- Sogħla.

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

- Tipi ta' kanċers tal-ġilda (karċinoma taċ-ċellula bażali, melanoma primarja ġdida)
- Thaxxin tat-tessuti taht il-pala tal-id li jista' jikkawża li s-swaba' jingħafsu 'l ġewwa; dan jista' jikkawża inkapaċità jekk ikun sever
- Infjammazzjoni tal-għajn (uveite)
- Bell's palsy (forma ta' paralizi fil-wiċċ li ġeneralment tkun riversibbli)
- Sensazzjonijiet ta' tnefnim jew ta' ħruq fl-idejn u s-saqajn
- Infjammazzjoni tal-ġogi
- Infjammazzjoni tal-basla tax-xagħar
- Telf ta' piż
- Infjammazzjoni tal-kanali tad-demmm
- Problema bin-nervituri li tista' tipproduċi wġiġħ, telf ta' sensazzjoni u/jew dgħufija fil-muskoli (newropatija periferali)
- Bidla fir-riżultati ta' testijiet tal-fwied (zieda f' ALT, alkaline phosphatase u bilirubin)
- Bidliet fl-attività elettrika tal-qalb (titwil ta' QT)
- Infjammazzjoni tat-tessut tax-xaħam ta' taht il-ġilda
- Riżultati ta' testijiet tad-demmm tal-kliewi mhux normali (zieda fil-kreatinina)
- Bidla fir-riżultati ta' testijiet tal-fwied (zieda f' GGT)
- Tnaqqis ta' ċelluli bojod tad-demmm (newtrogenija)
- Għadd baxx ta' plejtlits fid-demmm (tromboċitopenija)
- Uġiġħ fil-ħalq jew ulċeri fil-ħalq, infjammazzjoni tal-membrani mukużi (stomatite)

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

- Reazzjonijiet allergiċi li jistgħu jinkludu nefha fil-wiċċ u diffikultà biex tieħu n-nifs
- Imblokk tal-fluss tad-demmm għal parti mill-għajn (okkluzjoni tal-vina tar-retina)
- Infjammazzjoni tal-frixa
- Bidla fir-riżultati ta' testijiet tal-laboratorju tal-fwied jew ħsara fil-fwied, inkluża ħsara severa tal-fwied fejn il-fwied ikollu ħsara sal-punt li ma jkunx kapaċi jwettaq il-funzjoni tiegħu b' mod sħiħ
- Tip ta' kanċer (karċinoma taċ-ċellula skwamuża mhux fil-ġilda)

- Thaxxin tat-tessuti profondi taht il-pala tas-sieq li jista' jikkawza inkapaçità jekk ikun sever

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

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

### **Rappurtar tal-effetti sekondarji**

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

## **5. Kif taħzen Zelboraf**

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

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

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

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

## **6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra**

### **X'fih Zelboraf**

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

### **Kif jidher Zelboraf u l-kontenut tal-pakkett**

Zelboraf 240 mg pilloli miksiya b'rita huma ta' lewn abjad fir-roża għal abjad fl-oranġjo. Huma ovali b' "VEM" imnaqqax fuq naħa waħda.

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

### **Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq**

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

**Il-Manifattur**

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

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

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

Рош България ЕООД  
Тел: +359 2 818 44 44

**Česká republika**

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

**Danmark**

Roche 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 Ireland)

**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

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

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