

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Zelboraf 240 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține vemurafenib 240 mg (sub formă de coprecipitat de vemurafenib și acetat succinat de hipromeloză).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat).

Comprimate filmate de aproximativ 19 mm, ovale, biconvexe, de culoare albă cu nuanțe de roz până la portocaliu, inscripționate cu “VEM” pe una dintre fețe.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Vemurafenib este indicat în monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu melanom inoperabil sau metastatic, pozitiv la mutația BRAF V600 (vezi pct. 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu vemurafenib trebuie inițiat și urmărit de către un medic specialist, cu experiență în utilizarea medicamentelor antineoplazice.

Înainte de tratamentul cu vemurafenib, pacienților trebuie să li se confirme prin intermediul unui test validat prezența la nivelul tumorii a mutației BRAF V600 (vezi pct. 4.4 și 5.1).

Doze

Doza recomandată de vemurafenib este de 960 mg (4 comprimate filmate de 240 mg) de două ori pe zi (echivalent cu o doză zilnică totală de 1920 mg). Vemurafenib poate fi administrat cu sau fără alimente, dar trebuie evitată administrarea consecventă a ambelor doze zilnice pe stomacul gol (vezi pct. 5.2).

Durata tratamentului

Tratamentul cu vemurafenib trebuie să continue până la progresia bolii sau până la apariția unei toxicități inacceptabile (vezi tabelele 1 și 2 de mai jos).

Doze uitate

Dacă o doză este omisă, poate fi administrată cu până la 4 ore înainte de următoarea doză, pentru a se menține regimul de administrare de două ori pe zi. Nu trebuie administrate ambele doze în același timp.

Vărsături

Dacă apar vărsături după administrarea vemurafenib, pacientul nu trebuie să utilizeze o doză suplimentară de medicament, dar tratamentul trebuie continuat ca de obicei.

Ajustări ale dozei

Tratamentul reacțiilor adverse sau al prelungirii intervalului QTc poate necesita scăderea dozei, întreruperea temporară și/sau oprirea tratamentului (vezi tabelele 1 și 2). Nu se recomandă ajustări ale dozei rezultând o doză mai mică de 480 mg de două ori pe zi.

În cazul în care pacientul prezintă carcinom spinocelular (CSC), se recomandă continuarea tratamentului fără modificarea dozei de vemurafenib (vezi pct. 4.4 și 4.8).

Tabelul 1: Schema modificării dozei în funcție de gradul oricăror evenimente adverse (EA)

Grad (CTC-AE) ^(a)	Doza modificată recomandată
Grad 1 sau Grad 2 (tolerabil)	Mențineți doza de vemurafenib la 960 mg de două ori pe zi.
Grad 2 (intolerabil) sau Grad 3	
Prima apariție a oricărui EA de grad 2 sau 3	Întrerupeți tratamentul până la gradul 0 – 1. Reluați administrarea cu doza de 720 mg de două ori pe zi (sau 480 mg de două ori pe zi dacă doza a fost deja scăzută).
A 2-a apariție a oricărui EA de grad 2 sau 3 sau persistența după întreruperea tratamentului	Întrerupeți tratamentul până la gradul 0 – 1. Reluați administrarea cu doza de 480 mg de două ori pe zi (sau întrerupeți permanent dacă doza a fost deja scăzută la 480 mg de două ori pe zi).
A 3-a apariție a oricărui EA de grad 2 sau 3 sau persistența după a 2-a reducere a dozei	Întrerupeți permanent.
Grad 4	
Prima apariție a oricărui EA de grad 4	Întrerupeți permanent sau temporar tratamentul cu vemurafenib până la gradul 0 – 1. Reluați administrarea cu doza de 480 mg de două ori pe zi (sau întrerupeți permanent dacă doza a fost deja scăzută la 480 mg de două ori pe zi).
A 2-a apariție a oricărui EA de grad 4 sau persistența oricărui EA de grad 4 după prima reducere a dozei	Întrerupeți permanent.

^(a) Intensitatea evenimentelor adverse clinice, clasificată conform Criteriilor de Terminologie Comună pentru Evenimente Adverse v4.0 (CTC-AE).

Într-un studiu de fază II, deschis, necontrolat placebo, la pacienții cu melanom metastatic tratați anterior a fost observată prelungirea intervalului QT dependentă de expunere. Tratamentul prelungirii intervalului QTc poate necesita măsuri specifice de monitorizare (vezi pct. 4.4).

Tabelul 2: Schema modificării dozei în funcție de prelungirea intervalului QT

Valoarea QTc	Doza modificată recomandată
QTc > 500 ms la momentul inițial	Tratamentul nu este recomandat.
Creșterea QTc atinge valori atât > 500 ms, cât și o modificare > 60 ms față de valorile pretratament	Înterupeți permanent.
Prima apariție a QTc > 500 ms în timpul tratamentului și modificarea față de valoarea pretratament rămâne < 60 ms	Înterupeți temporar tratamentul până când QTc scade sub 500 ms. Vezi măsurile de monitorizare la pct. 4.4. Reluați administrarea cu doza de 720 mg de două ori pe zi (sau 480 mg de două ori pe zi dacă doza a fost deja scăzută).
A 2-a apariție a QTc > 500 ms în timpul tratamentului și modificarea față de valoarea pretratament rămâne < 60 ms	Înterupeți temporar tratamentul până când QTc scade sub 500 ms. Vezi măsurile de monitorizare la pct. 4.4. Reluați administrarea cu doza de 480 mg de două ori pe zi (sau înterupeți permanent dacă doza a fost deja scăzută la 480 mg de două ori pe zi).
A 3-a apariție a QTc > 500 ms în timpul tratamentului și modificarea față de valoarea pretratament rămâne < 60 ms	Înterupeți permanent.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară o modificare specială a dozei la pacienții cu vârsta > 65 ani.

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală sunt disponibile date limitate. Nu poate fi exclus riscul de expunere crescută la pacienții cu insuficiență renală severă. Pacienții cu insuficiență renală severă trebuie atent monitorizați (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică sunt disponibile date limitate. Deoarece vemurafenib este metabolizat la nivelul ficatului, pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă pot prezenta expunere crescută și trebuie atent monitorizați (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea vemurafenib la copii cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Datele disponibile în prezent sunt descrise în secțiunile 4.8, 5.1 și 5.2, dar nu se poate face nicio recomandare cu privire la posologie.

Alți pacienți decât cei care aparțin rasei albe

Siguranța și eficacitatea vemurafenib la alți pacienți decât cei care aparțin rasei albe nu au fost stabilite. Nu există date disponibile.

Mod de administrare

Vemurafenib este destinat administrării orale. Comprimatele trebuie înghițite întregi, cu apă. Acestea nu trebuie mestecate sau sfărâmate.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Înainte de administrarea tratamentului cu vemurafenib, pacienților trebuie să li se confirme prin intermediul unui test validat prezența la nivelul tumorii a mutației BRAF V600. Eficacitatea și siguranța vemurafenib la pacienții cu tumori care prezintă mutații rare BRAF V600, altele decât V600E și V600K nu au fost stabilite în mod categoric (vezi pct. 5.1). Vemurafenib nu trebuie utilizat la pacienții cu melanom malign cu alte tipuri de mutații BRAF.

Reacție de hipersensibilitate

În asociere cu tratamentul cu vemurafenib au fost raportate reacții grave de hipersensibilitate, incluzând anafilaxie (vezi pct. 4.3 și 4.8). Reacțiile severe de hipersensibilitate pot include sindromul Stevens-Johnson, erupție cutanată tranzitorie generalizată, eritem sau hipotensiune arterială. La pacienții care prezintă reacții severe de hipersensibilitate, tratamentul cu vemurafenib trebuie întrerupt permanent.

Reacții dermatologice

La pacienții cărora li s-a administrat vemurafenib în studiul clinic pivot au fost raportate reacții dermatologice severe, incluzând cazuri rare de sindrom Stevens-Johnson și necroză epidermică toxică. În perioada ulterioară punerii pe piață a medicamentului a fost raportată, în asociere cu tratamentul cu vemurafenib reacția adversă la medicament însoțită de eozinofilie și simptome sistemice (DRESS) (vezi pct. 4.8). La pacienții care prezintă o reacție dermatologică severă, tratamentul cu vemurafenib trebuie întrerupt permanent.

Potențarea toxicității determinate de iradiere

S-au raportat cazuri de reparație a leziunilor post-iradiere sau de sensibilizare la iradiere la pacienții tratați cu radioterapie înainte, în timpul sau după tratamentul cu vemurafenib. Majoritatea cazurilor au reprezentat leziuni la nivel cutanat, dar anumite cazuri, care au implicat leziuni la nivelul organelor viscerale, au condus la deces (vezi pct. 4.5 și 4.8).

Vemurafenib trebuie utilizat cu precauție atunci când este administrat concomitent sau ulterior radioterapiei.

Prelungirea intervalului QT

Într-un studiu de fază II, deschis, necontrolat placebo, la pacienții cu melanom metastatic tratați anterior a fost observată prelungirea intervalului QT dependentă de expunere (vezi pct. 4.8). Prelungirea intervalului QT poate determina un risc crescut de aritmii ventriculare, incluzând torsada vârfurilor. Tratamentul cu vemurafenib nu este recomandat la pacienții cu tulburări electrolitice care nu pot fi corectate (incluzând magneziul), sindrom de QT prelungit sau care utilizează medicamente despre care se cunoaște că prelungesc intervalul QT.

Trebuie monitorizate electrocardiograma (ECG) și valorile electroliților (incluzând magneziul) pentru toți pacienții înainte de începerea tratamentului cu vemurafenib, după o lună de tratament și după modificarea dozei. Se recomandă monitorizarea ulterioară în special la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă lunar în primele 3 luni de tratament, apoi la fiecare 3 luni sau mai des, așa cum este indicat din punct de vedere clinic. Inițierea tratamentului cu vemurafenib nu este recomandată la pacienții cu QTc > 500 milisekunde (ms). Dacă în timpul tratamentului valoarea QTc depășește 500 ms, tratamentul cu vemurafenib trebuie întrerupt temporar, tulburările electrolitice (incluzând magneziul) trebuie corectate și factorii de risc cardiac pentru prelungirea intervalului QT (de exemplu insuficiență cardiacă congestivă, bradiaritmii) trebuie controlați. Reluarea tratamentului trebuie să aibă loc atunci când valoarea QTc scade sub 500 ms și utilizând o doză mai mică, așa cum este descris în tabelul 2. Dacă creșterea QTc atinge atât o valoare > 500 ms, cât și o modificare față de valoarea pretratament > 60 ms, se recomandă întreruperea permanentă a tratamentului cu vemurafenib.

Reacții oftalmologice

Au fost raportate reacții oftalmologice grave, incluzând uveită, irită și ocluzie a venei retiniene. Pacienții trebuie monitorizați de rutină pentru reacții oftalmologice.

Carcinom spinocelular (CSC)

La pacienții tratați cu vemurafenib au fost raportate cazuri de CSC (care le includ pe cele clasificate drept keratoacantom sau keratoacantom subtipul mixt) (vezi pct. 4.8).

Se recomandă ca toți pacienții să fie evaluați dermatologic înainte de inițierea terapiei și monitorizați de rutină în timpul terapiei. Orice leziune cutanată suspectă trebuie excizată, trimisă pentru evaluare dermatopatologică și tratată conform ghidurilor locale de tratament. Medicul care prescrie tratamentul trebuie să examineze pacientul pentru CSC lunar, în timpul și până la șase luni după tratament. La pacienții la care apare CSC, se recomandă continuarea tratamentului fără ajustarea dozei.

Monitorizarea trebuie să continue timp de 6 luni după oprirea tratamentului cu vemurafenib sau până la inițierea unei alte terapii antineoplazice. Pacienții trebuie instruiți să-și informeze medicii la apariția oricărei modificări la nivelul pielii.

Carcinom non-spinocelular (non-CSC)

Au fost raportate cazuri de non-CSC în cadrul studiilor clinice la pacienții tratați cu vemurafenib. Pacienții trebuie supuși unei examinări a capului și gâtului, constând cel puțin din inspecția vizuală a mucoasei orale și palparea ganglionilor limfatici, înainte de inițierea tratamentului și la fiecare 3 luni în timpul tratamentului.

În plus, pacienții trebuie supuși unei tomografii computerizate (CT) a toracelui înainte de tratamentul și la fiecare 6 luni în timpul tratamentului.

Înainte și la finalul tratamentului sau atunci când se consideră indicat din punct de vedere clinic, se recomandă efectuarea unor examinări anale și pelvine (pentru femei).

După oprirea tratamentului cu vemurafenib, monitorizarea pentru non-CSC trebuie să continue timp de până la 6 luni sau până la inițierea altei terapii antineoplazice. Rezultatele anormale trebuie tratate conform procedurilor clinice.

Melanom primar, nou apărut

În studiile clinice au fost raportate melanoame primare, nou apărute. Cazurile au fost tratate prin excizie și pacienții au continuat tratamentul fără ajustarea dozei. Monitorizarea pentru leziuni cutanate trebuie să aibă loc așa cum este descris mai sus pentru carcinom spinocelular.

Alte afecțiuni maligne

Pe baza mecanismului de acțiune, vemurafenib poate determina progresia afecțiunilor maligne asociate cu mutații RAS (vezi pct. 4.8). Luați în considerare cu atenție beneficiile și riscurile înainte de administrarea vemurafenib la pacienții cu o afecțiune malignă anterioară sau concomitentă asociată cu mutația genei RAS.

Pancreatită

La pacienții tratați cu vemurafenib s-au raportat cazuri de pancreatită. Apariția unei dureri abdominale inexplicabile trebuie investigată prompt (inclusiv măsurarea amilazei și a lipazei serice). Pacienții trebuie atent monitorizați atunci când se reia tratamentul cu vemurafenib după un episod de pancreatită.

Leziuni hepatice

S-au raportat cazuri de leziuni hepatice, inclusiv leziuni hepatice severe, asociate tratamentului cu vemurafenib (vezi pct. 4.8). Valorile enzimelor hepatice (transaminazele și fosfataza alcalină) și ale bilirubinei trebuie măsurate înainte de inițierea tratamentului și monitorizate lunar în timpul tratamentului, sau așa cum este indicat din punct de vedere clinic. Valorile anormale ale testelor de laborator trebuie corectate prin scăderea dozei, întreruperea tratamentului sau oprirea tratamentului (vezi pct. 4.2 și 4.8).

Toxicitate renală

Au fost raportate cazuri de toxicitate renală asociată tratamentului cu vemurafenib, aceasta variind de la creșterea creatininei serice la nefrită interstițială acută și necroză tubulară acută. Valoarea creatininei serice trebuie măsurată înainte de începerea tratamentului și monitorizată în timpul tratamentului, așa cum este indicat din punct de vedere clinic (vezi pct. 4.2 și 4.8).

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei inițiale la pacienții cu insuficiență hepatică. Pacienții cu insuficiență hepatică ușoară cauzată de metastaze hepatice fără hiperbilirubinemie pot fi monitorizați conform recomandărilor generale. La pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă există disponibile date foarte limitate. Pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă pot prezenta expunere crescută (vezi pct. 5.2). Astfel, se justifică monitorizarea atentă, în special după primele săptămâni de tratament, deoarece în decursul unei perioade mai lungi (câteva săptămâni) poate apărea acumularea. În plus, se recomandă monitorizarea ECG în fiecare lună, în primele trei luni.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei inițiale la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. La pacienții cu insuficiență renală severă există disponibile numai date limitate (vezi pct. 5.2). Vemurafenib trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală severă și pacienții trebuie atent monitorizați.

Fotosensibilitate

La pacienții cărora li s-a administrat vemurafenib în studiile clinice a fost raportată fotosensibilitate ușoară până la severă (vezi pct. 4.8). Toți pacienții trebuie sfătuiți să evite expunerea la soare în timpul tratamentului cu vemurafenib. În timpul tratamentului, atunci când sunt în aer liber, pacienții trebuie sfătuiți să poarte haine protectoare și să utilizeze creme cu factor de protecție mare împotriva razelor ultraviolete A (UVA)/ultraviolete B (UVB) și balsam de buze (factor de protecție solară ≥ 30), pentru a fi protejați împotriva arsurilor solare.

Pentru fotosensibilitate de grad 2 (intolerabilă) sau mai mare, se recomandă modificarea dozei (vezi pct. 4.2).

Contractura Dupuytren și fibromatoza fascială plantară

S-au raportat cazuri de contractură Dupuytren și de fibromatoză fascială plantară la pacienții cărora li s-a administrat vemurafenib. Majoritatea cazurilor au fost de gradul 1 sau 2, dar au fost raportate, de asemenea, cazuri grave de contractură Dupuytren care provoacă invaliditate (vezi pct. 4.8).

Evenimentele pot fi controlate prin scăderea dozei, întreruperea tratamentului sau oprirea administrării tratamentului (vezi pct. 4.2).

Efectele vemurafenib asupra altor medicamente

Vemurafenib poate crește expunerea plasmatică a medicamentelor metabolizate predominant de CYP1A2 și poate scădea expunerea plasmatică a medicamentelor metabolizate predominant de CYP3A4. Nu se recomandă utilizarea concomitentă a vemurafenib cu agenții metabolizați de CYP1A2 și CYP3A4, cu ferestre terapeutice înguste. Înainte de tratamentul concomitent cu vemurafenib, trebuie avută în vedere ajustarea dozelor pentru medicamentele metabolizate predominant de CYP1A2 sau CYP3A4, pe baza indicațiilor lor terapeutice (vezi pct. 4.5 și 4.6).

Atunci când vemurafenib este administrat concomitent cu warfarina, este necesară precauție și trebuie avută în vedere monitorizarea INR (raport normalizat internațional) suplimentară.

Vemurafenib poate crește expunerea plasmatică a medicamentelor care reprezintă substraturi pentru gp-P. Este necesară prudență în cazul dozării vemurafenib împreună cu substraturile pentru gp-P. Trebuie luată în considerare scăderea dozei și/sau monitorizarea suplimentară a concentrației medicamentelor care sunt substraturi pentru gp-P, cu indice terapeutic mic (ITmic) (de exemplu, digoxină, dabigatran etexilat, aliskiren), în cazul în care aceste medicamente sunt utilizate concomitent cu vemurafenib (vezi pct. 4.5).

Efectele altor medicamente asupra vemurafenib

Administrarea concomitentă a inductorilor puternici ai CYP3A4, gp-P și ai glucuroconjugării (de exemplu, rifampicină, rifabutină, carbamazepină, fenitoină sau sunătoare [hipericină]) poate duce la scăderea expunerii la vemurafenib și trebuie evitată atunci când este posibil (vezi pct. 4.5). Pentru a menține eficacitatea vemurafenib, trebuie avut în vedere un tratament alternativ cu potențial inductor mai mic. Este necesară prudență în cazul administrării vemurafenib împreună cu inhibitori puternici ai

CYP3A4/gp-P. Pacienții trebuie să fie atent monitorizați pentru siguranță și modificări ale dozei aplicate, dacă acest lucru este indicat din punct de vedere clinic (vezi Tabelul 1 la pct. 4.2).

Administrare concomitentă cu ipilimumab

Într-un studiu clinic de fază I, la administrarea concomitentă de ipilimumab (3 mg/kg) și vemurafenib (960 mg cu administrare de două ori pe zi sau 720 mg cu administrare de două ori pe zi) s-au raportat creșteri asimptomatice de grad 3 ale valorilor transaminazelor (ALT/AST > 5 x LSN) și bilirubinei (bilirubină totală > 3 x LSN). Pe baza acestor date preliminare, nu se recomandă administrarea concomitentă de ipilimumab și vemurafenib.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efectele vemurafenib asupra enzimelor de metabolizare a medicamentelor

Rezultatele unui studiu *in vivo* de interacțiune medicament-medicament în cazul pacienților cu melanom metastatic au arătat că vemurafenib este un inhibitor moderat al CYP1A2 și un inductor al CYP3A4.

Nu este recomandată utilizarea concomitentă a vemurafenib cu agenții metabolizați de CYP1A2 cu ferestre terapeutice înguste (de exemplu, agomelatină, alosetron, duloxetină, melatonină, ramelteon, tacrin, tizanidină, teofilină). În cazul în care administrarea concomitentă nu poate fi evitată, acționați cu precauție, deoarece vemurafenib poate crește expunerea plasmatică a medicamentelor cu substrat al CYP1A2. Reducerea dozei medicamentului cu substrat al CYP1A2, administrat concomitent, poate fi luată în considerare, dacă acest lucru este indicat din punct de vedere clinic.

Administrarea concomitentă de vemurafenib a mărit expunerea plasmatică (ASC) a cofeinei (substrat CYP1A2) de 2,6 ori. Într-un alt studiu clinic, administrarea de vemurafenib, a determinat creșterea C_{max} și a ASC a unei doze unice de 2 mg de tizanidină (substrat al CYP1A2) de aproximativ 2,2 ori și, respectiv de 4,7 ori .

Nu este recomandată utilizarea concomitentă a vemurafenib cu agenții metabolizați de CYP3A4 cu ferestre terapeutice înguste. În cazul în care administrarea concomitentă nu poate fi evitată, trebuie să luați în considerare că vemurafenib poate scădea concentrațiile plasmatice ale substraturilor CYP3A4 și, prin urmare eficacitatea lor poate fi afectată. Pe baza acestei posibilități, eficacitatea medicamentelor contraceptive metabolizate de CYP3A4, utilizate concomitent cu vemurafenib, poate fi scăzută. Pentru substraturi CYP3A4 cu indice terapeutic mic, poate fi luată în considerare ajustarea dozei, dacă acest lucru este indicat din punct de vedere clinic (vezi pct. 4.4 și 4.6).

Într-un studiu clinic, administrarea concomitentă a vemurafenib a condus la o scădere medie de 39% (maximum de până la 80%) a ASC a midazolam (substrat CYP3A4).

In vitro, la o concentrație de vemurafenib de 10 μ M, s-a înregistrat o ușoară inducție a CYP2B6 de către vemurafenib. Până în prezent, nu se cunoaște dacă vemurafenib, la o valoare plasmatică de 100 μ M observată la pacienți la starea de echilibru (aproximativ 50 μ g/ml), poate scădea concentrațiile plasmatice ale substraturilor CYP2B6 administrate concomitent, de exemplu bupropion.

Administrarea concomitentă a vemurafenib a determinat o creștere cu 18% a ASC a warfarinei-S (substrat CYP2C9) . Este necesară precauție și monitorizarea unui INR suplimentar (raport normalizat internațional) atunci când vemurafenib este administrat concomitent cu warfarina (vezi pct. 4.4).

In vitro, vemurafenib a inhibat moderat CYP2C8. Nu se cunoaște relevanța *in vivo* a acestei constatări, dar nu poate fi exclus un risc privind un efect relevant din punct de vedere clinic asupra substraturilor CYP2C8 administrate concomitent. Administrarea concomitentă a substraturilor CYP2C8 cu o fereastră terapeutică îngustă trebuie să fie efectuată cu precauție, deoarece administrarea de vemurafenib poate mări concentrațiile acestora.

Datorită timpului de înjumătățire plasmatic lung al vemurafenib, este posibil ca efectul inhibitor al vemurafenib asupra unui medicament administrat concomitent să nu fie observat în întregime înainte de 8 zile de tratament cu vemurafenib.

După oprirea tratamentului cu vemurafenib, poate fi necesară o perioadă de eliminare de 8 zile pentru a evita o interacțiune cu un tratament ulterior.

Radioterapie

Potențarea toxicității radioterapiei a fost raportată la pacienții cărora li se administrează vemurafenib (vezi pct. 4.4 și 4.8). În majoritatea cazurilor, pacienții cărora le-au fost administrate doze de radioterapie mai mari sau egale cu 2 Gy/zi (scheme de radioterapie hipofracționată).

Efectele vemurafenibului asupra sistemelor de transport ale medicamentelor

Studiile *in vitro* au demonstrat că vemurafenib este un inhibitor al transportorilor de eflux glicoproteina P (gp-P) și proteina de rezistență în cancerul mamar (BCRP).

Un studiu clinic privind interacțiunile a demonstrat că dozele orale multiple de vemurafenib (960 mg de două ori pe zi) au crescut expunerea unei singure doze orale de digoxină, un substrat al gp-P, valorile ASC_{ultim} și C_{max} fiind de 1,8 ori, respectiv de 1,5 ori mai mari.

Administrarea vemurafenib concomitent cu substraturi ale gp-P (de exemplu aliskiren, ambrisentan, colchicină, dabigatran etexilat, digoxină, everolimus, fexofenadină, lapatinib, maraviroc, nilotinib, posaconazol, ranolazină, sirolimus, sitagliptină, talinolol, toptecan) trebuie efectuată cu prudență și poate fi luată în considerare scăderea dozei medicamentelor administrate concomitent, dacă acest lucru este indicat din punct de vedere clinic. Se ia în considerare monitorizarea suplimentară a concentrației medicamentelor care sunt substraturi pentru gp-P, cu indice terapeutic mic (ITmic) (de exemplu digoxină, dabigatran etexilat, aliskiren) (vezi pct. 4.4).

Efectele vemurafenib asupra medicamentelor care sunt substraturi pentru BCRP nu sunt cunoscute. Nu se poate exclude că vemurafenib poate crește expunerea medicamentelor transportate de BCRP (de exemplu, metotrexat, mitoxantronă, rosuvastatină).

Multe medicamente antineoplazice sunt substraturi ale BCRP și prin urmare, există un risc teoretic de interacțiune cu vemurafenib.

Efectul posibil al vemurafenib asupra altor transportori este necunoscut în prezent.

Efectele administrării concomitente de medicamente asupra vemurafenib

Studiile *in vitro* sugerează că metabolismul CYP3A4 și glucuronoconjugarea sunt responsabile pentru metabolizarea vemurafenib. Excreția biliară pare să fie o altă cale importantă de eliminare.

Studiile *in vitro* au demonstrat că vemurafenib este un substrat al transportorilor de eflux gp-P și BCRP. Până în prezent, nu se cunoaște dacă vemurafenib este, de asemenea, un substrat al altor proteine de transport.

Administrarea concomitentă a inhibitorilor puternici ai CYP3A4 sau a inductorilor sau a inhibitorilor/inductorilor proteinelor de transport, poate modifica concentrațiile de vemurafenib.

Administrarea concomitentă de itraconazol, un puternic inhibitor al CYP3A4/ gp-P, a determinat o creștere cu aproximativ 40% a ASC pentru vemurafenib, la starea de echilibru. Vemurafenib trebuie utilizat cu precauție în asociere cu inhibitori puternici ai CYP3A4, ai glucuronoconjugării și/sau ai proteinelor de transport (de exemplu ritonavir, saquinavir, telitromicină, ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, nefazodonă, atazanavir). Pacienții trebuie să fie atenți monitorizați pentru siguranță și modificări ale dozei aplicate, dacă acest lucru este indicat din punct de vedere clinic (vezi Tabelul 1 la pct. 4.2).

Într-un studiu clinic, administrarea concomitentă a unei doze unice de 960 mg vemurafenib cu rifampicină, a scăzut semnificativ expunerea plasmatică a vemurafenib cu aproximativ 40%.

Administrarea concomitentă a inductorilor puternici ai gp-P, ai glucuronoconjugării și/sau ai CYP3A4 (de exemplu rifampicină, rifabutină, carbamazepină, fenitoină sau sunătoare [*Hypericum perforatum*]) poate determina expunere suboptimală la vemurafenib și trebuie evitată.

Efectele inhibitorilor gp-P și BCRP, care nu sunt și inhibitori puternici ai CYP3A4, sunt necunoscute. Nu se poate exclude că farmacocinetica vemurafenib poate fi modificată de asemenea medicamente

prin care influențează gp-P (de exemplu, verapamil, ciclosporină, chinidină) sau BCRP (de exemplu, ciclosporină, gefitinib).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă/Contracepția la femei

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului și timp de cel puțin 6 luni după oprirea tratamentului.

Vemurafenib poate scădea eficacitatea contraceptivelor hormonale (vezi pct. 4.5).

Sarcina

Nu există date privind utilizarea vemurafenib la femeile gravide.

Vemurafenib nu a prezentat efecte teratogene asupra embrionului/fetusului de șobolan sau iepure (vezi pct. 5.3). În studiile la animale, s-a demonstrat că vemurafenib poate traversa bariera fetoplacentară.

Pe baza mecanismului său de acțiune, vemurafenib poate afecta fătul, dacă este administrat unei femei gravide. Vemurafenib nu trebuie administrat la gravide, decât dacă beneficiul posibil pentru mamă depășește riscul posibil pentru făt.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă vemurafenib se excretă în laptele uman. Nu poate fi exclus riscul pentru nou-născuți/sugari. Luând în considerare beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru mamă, trebuie luată decizia fie a întreruperii alăptării, fie a întreruperii tratamentului cu vemurafenib.

Fertilitatea

Nu au fost efectuate studii specifice cu vemurafenib la animale pentru a evalua efectul asupra fertilității. Cu toate acestea, în studii de toxicitate după doze repetate la șobolani și câini, nu au fost înregistrate modificări histopatologice la nivelul organelor reproductive masculine și feminine (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Vemurafenib are o influență minoră asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Pacienții trebuie să fie informați referitor la potențialul de a cauza fatigabilitate sau probleme oculare, care poate fi un motiv pentru a nu conduce.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse (RA) (> 30%) de orice grad raportate la vemurafenib includ artralgie, fatigabilitate, erupție cutanată tranzitorie, reacție de fotosensibilitate, alopecie, greață, diaree, migrene, prurit, vărsături, papilom cutanat și hiperkeratoză. Cele mai frecvente reacții adverse (RA) ($\geq 5\%$) de grad 3 au fost CSC, keratoacantom, erupții cutanate, artralgie și creșterea gamma-glutamyltransferazei. CSC a fost tratat cel mai frecvent prin excizie locală.

Rezumatul reacțiilor adverse sub formă de tabel

RA care au fost raportate la pacienții cu melanom sunt prezentate mai jos utilizând clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe, frecvență și grad de severitate. Următoarea convenție a fost utilizată pentru clasificarea frecvenței:

Foarte frecvente $\geq 1/10$

Frecvente $\geq 1/100$ și $< 1/10$

Mai puțin frecvente $\geq 1/1.000$ și $< 1/100$

Rare $\geq 1/10.000$ și $< 1/1.000$

Foarte rare $< 1/10.000$

În acest subpunct, RA se bazează pe rezultatele de la 468 pacienți dintr-un studiu de fază III, deschis, randomizat, la pacienții adulți cu melanom inoperabil sau stadiu IV, pozitiv la mutația BRAF V600,

precum și dintr-un studiu de fază II, cu un singur braț, la pacienții cu melanom stadiu IV, pozitiv la mutația BRAF V600, la care a eșuat anterior cel puțin o terapie sistemică (vezi pct. 5.1). În plus, sunt raportate RA provenind din rapoartele de siguranță din cadrul tuturor studiilor clinice și din sursele din perioada ulterioară punerii pe piață. Toți termenii incluși se bazează pe procentul cel mai mare observat în studiile clinice de fază II și de fază III. În cadrul fiecărei grupe de frecvență, RA sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității și au fost raportate utilizând NCI-CTCAE v4.0 (criteriile comune de toxicitate) pentru evaluarea toxicității.

Tabelul 3: RA care au apărut la pacienții tratați cu vemurafenib în studiul de fază II sau de fază III și evenimente provenind din rapoartele de siguranță din cadrul tuturor studiilor clinice⁽¹⁾ și sursele din perioada ulterioară punerii pe piață⁽²⁾

Aparate, sisteme și organe	<u>Foarte frecvente</u>	<u>Frecvente</u>	<u>Mai puțin frecvente</u>	<u>Rare</u>
Infecții și infestări		Foliculită		
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)	CSC al pielii ^(d) , keratoacantom, keratoză seboreică, papilom cutanat	Carcinom bazocelular, melanom primar, nou apărut ⁽³⁾	Non-CSC ⁽¹⁾⁽³⁾	Leucemie mielomonocitară cronică ⁽²⁾⁽⁴⁾ , adenocarcinom pancreatic ⁽⁵⁾
Tulburări hematologice și limfatică		Neutropenie, trombocitopenie ⁽⁶⁾		
Tulburări ale sistemului imunitar				Sarcoidoză ⁽¹⁾⁽²⁾⁽ⁱ⁾
Tulburări metabolice și de nutriție	Scăderea apetitului alimentar			
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee, disgeuzie, amețeli	Paralizia nervului facial VII, neuropatie periferică		
Tulburări oculare		Uveită	Ocluzia venei retiniene, iridociclită	
Tulburări vasculare		Vasculită		
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Tuse			
Tulburări gastrointestinale	Diaree, vărsături, greață, constipație	Stomatită	Pancreatită ⁽²⁾	
Tulburări hepatobiliare			Leziuni hepatice ^{(1)(2)(g)}	

Aparate, sisteme și organe	<i>Foarte frecvente</i>	<i>Frecvente</i>	<i>Mai puțin frecvente</i>	<i>Rare</i>
Tulburări cutanate și ale țesutului subcutanat	Reacție de fotosensibilitate, keratoză actinică, erupție cutanată tranzitorie, erupție cutanată maculo-papulară, prurit, hiperkeratoză, eritem, sindromul eritrodisesteziei palmo-plantare, alopecie, xerodermie, arsuri solare	Erupție cutanată papulară, Sindromul eritrodisesteziei palmo-plantare, paniculită (inclusiv eritem nodos) keratoză pilară	Necroliză epidermică toxică ^(e) , sindrom Stevens-Johnson ^(f) ,	Reacție adversă cu eozinofilie și simptome sistemice ⁽¹⁾⁽²⁾
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Artralgie, mialgie, durere la nivelul extremităților, durere musculo-scheletală, dorsalgie	Artrită	Fibromatoză fascială plantară ⁽¹⁾⁽²⁾ , contractură Dupuytren ⁽¹⁾⁽²⁾	
Tulburări renale și ale căilor urinare				Nefrită interstițială acută ^{(1)(2)(h)} , necroză tubulară acută ^{(1)(2)(h)}
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Fatigabilitate, pirexie, edeme periferice, astenie			
Investigații diagnostice		Creșterea ALT ^(c) , creșterea fosfatazei alcaline ^(c) , creșterea AST ^(c) , creșterea bilirubinei ^(c) , creșterea GGT ^(c) , scădere ponderală, prelungirea intervalului QT pe electrocardiogramă, creatinină serică crescută ^{(1)(2)(h)}		
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate		Potențarea toxicității determinate de iradiere ⁽¹⁾⁽²⁾⁽ⁱ⁾		

⁽¹⁾ Eveniment provenit din rapoartele de siguranță din cadrul tuturor studiilor clinice.

⁽²⁾ Eveniment provenit din sursele din perioada ulterioară punerii pe piață.

⁽³⁾ Există cel puțin o posibilitate rezonabilă a unei relații de cauzalitate dintre medicament și evenimentul advers

⁽⁴⁾ Progresia leucemiei mielomonocitare cronice cu mutația NRAS pre-existente.

⁽⁵⁾ Progresia adenocarcinomului pancreatic cu mutație KRAS pre-existent.

⁽⁶⁾ Calculat pe baza studiilor de fază II și fază III.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Valori crescute ale enzimelor hepatice ^(c)

Valorile anormale ale enzimelor hepatice raportate în studiul clinic de fază III sunt exprimate mai jos ca proporția de pacienți care au prezentat o modificare față de momentul inițial la valori anormale ale enzimelor hepatice de gradul 3 sau 4

- Foarte frecvente: GGT
- Frecvente: ALT, fosfatază alcalină, bilirubină
- Mai puțin frecvente: AST

Nu au avut loc creșteri la gradul 4 pentru ALT, fosfatază alcalină sau bilirubină.

Leziuni hepatice ^(g)

Pe baza criteriilor privind leziunile hepatice induse de medicamente, dezvoltate de un grup de lucru internațional de experți constituit din clinicieni și cercetători, leziunea hepatică a fost definită ca oricare dintre următoarele rezultate anormale ale testelor de laborator:

- Creșterea ALT ≥ 5 x LSVN
- Creșterea ALP ≥ 2 x LSVN (fără altă cauză pentru creșterea ALP)
- Creșterea ALT ≥ 3 x LSVN însoțită de creșterea bilirubinemiei > 2 x LSVN

Carcinom spinocelular ^(d) (CSC)

La pacienții tratați cu vemurafenib au fost raportate cazuri de CSC. Incidența CSC la pacienții tratați cu vemurafenib în studiile clinice a fost de aproximativ 20%. Majoritatea leziunilor excizate, analizate de un laborator central, independent, de dermatopatologie, au fost clasificate drept subtipul SCC-keratoacantom sau cu caracteristici de keratoacantom mixt (52%). Majoritatea leziunilor clasificate drept “altele” (43%) au fost leziuni cutanate benigne (de exemplu verucă vulgară, keratoză actinică, keratoză benignă, chist/chist benign). De regulă, CSC a apărut devreme în cursul tratamentului, cu un timp mediu până la prima apariție de 7 până la 8 săptămâni. Dintre pacienții care au prezentat CSC, aproximativ 33% au prezentat > 1 apariție cu un timp mediu între apariții de 6 săptămâni. În mod normal, cazurile de CSC au fost tratate prin excizie simplă și, în general, pacienții au continuat tratamentul fără modificarea dozei (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Carcinom non-spinocelular (non-CSC)

Au fost raportate cazuri de non-CSC la pacienții tratați cu vemurafenib în timp ce erau înrolați în studiile clinice. Supravegherea pentru non-CSC trebuie să se realizeze așa cum este descris la pct. 4.4.

Melanom primar, nou apărut

În studiile clinice au fost raportate melanoame primare, nou apărute. Aceste cazuri au fost tratate prin excizie și pacienții au continuat tratamentul fără ajustarea dozei. Monitorizarea pentru leziuni cutanate trebuie să aibă loc așa cum este descris la pct. 4.4.

Potențarea toxicității radioterapiei ⁽ⁱ⁾

Cazurile raportate au inclus cazuri de reapariție a leziunilor post-iradiere, leziuni de iradiere la nivel cutanat, pneumonită de iradiere, esofagită de iradiere, proctită de iradiere, hepatită de iradiere, cistită de iradiere și necroză de iradiere.

Într-un studiu clinic de fază III (MO25515, N = 3219), a fost raportată o incidență mai mare a potențării toxicității determinate de iradiere la pacienții tratați cu vemurafenib care au urmat radioterapie înainte și în timpul tratamentului cu vemurafenib (9,1%), comparativ cu pacienții tratați concomitent cu radioterapie și vemurafenib (5,2%) sau cu pacienții tratați cu radioterapie anterior tratamentului cu vemurafenib (1,5%).

Reacții de hipersensibilitate ^(e)

În asociere cu tratamentul cu vemurafenib au fost raportate reacții grave de hipersensibilitate, incluzând anafilaxie. Reacțiile severe de hipersensibilitate pot include sindromul Stevens-Johnson, erupție cutanată tranzitorie generalizată, eritem sau hipotensiune arterială. La pacienții care prezintă

reacții severe de hipersensibilitate, tratamentul cu vemurafenib trebuie întrerupt permanent (vezi pct. 4.4).

Reacții dermatologice ^(f)

La pacienții cărora li s-a administrat vemurafenib în studiul clinic pivot au fost raportate reacții dermatologice severe, incluzând cazuri rare de sindrom Stevens-Johnson și necroliză epidermică toxică. La pacienții care prezintă o reacție dermatologică severă, tratamentul cu vemurafenib trebuie întrerupt permanent.

Prelungirea intervalului QT

Analiza datelor centralizate referitoare la ECG dintr-un substudiu QT de fază II, deschis, necontrolat placebo, la 132 pacienți cărora li s-a administrat vemurafenib 960 mg de două ori pe zi (NP22657), a arătat prelungirea intervalului QTc dependentă de expunere. Efectul QTc mediu a rămas stabil între 12-15 ms după prima lună de tratament, cu cea mai mare prelungire medie a intervalului QTc (15,1 ms; Î 95% superior: 17,7 ms) observată în primele 6 luni (n=90 pacienți). Doi pacienți (1,5%) au prezentat în urma tratamentului valori absolute QTc > 500 ms (gradul 3 CTC) și numai un pacient (0,8%) a prezentat o modificare a intervalului QTc > 60 ms față de momentul inițial (vezi pct. 4.4).

Leziune renală acută ^(h)

Au fost raportate cazuri de toxicitate renală asociată tratamentului cu vemurafenib, aceasta variind de la creșteri ale valorii creatininei la nefrită interstițială acută și necroză tubulară acută, unele dintre cazuri fiind observate în urma unor evenimente de deshidratare. Creșterile valorii creatininei serice au fost în general mici (>1-1,5x LSN) spre moderate (>1,5-3x LSN) și au avut un caracter reversibil (vezi Tabelul 4).

Tabelul 4: Modificări ale valorii creatininei de la momentul inițial, observate în studiul clinic de fază III

	Vemurafenib (%)	Dacarbazină (%)
Modificare ≥ 1 grad de la momentul inițial până la orice grad	27,9	6,1
Modificare ≥ 1 grad de la momentul inițial la gradul 3 sau mai mare	1,2	1,1
• La gradul 3	0,3	0,4
• La gradul 4	0,9	0,8

Tabelul 5: Cazuri de leziuni renale acute observate în studiul clinic de fază III

	Vemurafenib (%)	Dacarbazină (%)
Cazuri de leziuni renale acute*	10,0	1,4
Cazuri de leziuni renale acute asociate cu evenimente de deshidratare	5,5	1,0
Modificarea dozei din cauza apariției leziunilor renale acute	2,1	0

Toate procentele sunt exprimate ca număr de cazuri din totalul de pacienți expuși la fiecare dintre cele două medicamente.

* Include leziuni renale acute, insuficiență renală și modificări ale valorilor de laborator asociate cu leziuni renale acute.

Sarcoidoză ⁽ⁱ⁾

La pacienții tratați cu vemurafenib, au fost raportate cazuri de sarcoidoză, localizată mai ales la nivelul pielii, plămânului sau ochiului. În majoritatea cazurilor, vemurafenibul a fost menținut și evenimentul de sarcoidoză fie s-a rezolvat, fie a persistat.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

În studiul de fază III, 94 (28%) din 336 pacienți cu melanom inoperabil sau metastatic tratați cu vemurafenib au avut vârsta ≥ 65 ani. Pacienții vârstnici (≥ 65 ani) pot fi mai predispuși să prezinte reacții adverse, incluzând CSC, scăderea poftei de mâncare și tulburări cardiace.

Sex

În timpul studiilor clinice cu vemurafenib, reacțiile adverse de grad 3 raportate mai frecvent la femei decât la bărbați au fost erupția cutanată tranzitorie, artralgia și fotosensibilitatea.

Copii și adolescenți

Nu a fost stabilită siguranța tratamentului cu vemurafenib administrat la copii și adolescenți. Nu au fost observate semnale de siguranță noi, într-un studiu clinic cu șase pacienți adolescenți.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Nu există un antidot specific pentru supradozajul cu vemurafenib. Pacienții care prezintă reacții adverse trebuie să primească tratament simptomatic corespunzător. În studiile clinice cu vemurafenib nu au fost observate cazuri de supradozaj. În cazul în care este suspectat supradozajul, tratamentul cu vemurafenib trebuie întrerupt și trebuie inițiată terapia de suport.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Alte antineoplazice, inhibitori de protein-kinază, codul ATC: L01EC01

Mecanism de acțiune și efecte farmacodinamice

Vemurafenib este un inhibitor al kinazei BRAF serină-treonină. Mutațiile în gena BRAF determină activarea constitutivă a proteinelor BRAF, care poate cauza proliferarea celulară în absența factorilor de creștere asociați.

Datele nonclinice generate în testele biochimice au demonstrat că vemurafenib poate inhiba kinazele BRAF care prezintă mutațiile activatoare ale codonului 600 (tabelul 6).

Tabelul 6: Activitatea vemurafenib de inhibiție a kinazei împotriva diferitelor kinaze BRAF

Kinază	Frecvența anticipată în melanom pozitiv la mutația V600 ⁽¹⁾	Concentrația inhibitorie 50 (nM)
BRAF ^{V600E}	87,3%	10
BRAF ^{V600K}	7,9%	7
BRAF ^{V600R}	1%	9
BRAF ^{V600D}	< 0,2%	7
BRAF ^{V600G}	< 0,1%	8
BRAF ^{V600M}	< 0,1%	7
BRAF ^{V600A}	< 0,1%	14
BRAF ^{WT}	N/A	39

⁽¹⁾ Estimată din 16403 melanoame cu mutații BRAF ale codonului 600 din baza publică de date COSMIC, ediția 71 (noiembrie 2014).

Acest efect inhibitor a fost confirmat în testele de fosforilare a ERK și de antiproliferare celulară în linii celulare disponibile de melanom, care exprimă mutația BRAF V600. În testele de antiproliferare celulară, concentrația inhibitorie 50 (CI50) împotriva liniilor celulare care prezintă mutația V600 (linii celulare care prezintă mutații V600E, V600R, V600D și V600K) a fost cuprinsă între 0,016 și 1,131 μM , iar CI50 împotriva liniilor celulare care prezintă alte tipuri de mutații BRAF au fost 12,06 și respectiv 14,32 μM .

Determinarea prezenței mutației BRAF

Înainte de tratamentul cu vemurafenib, pacienților trebuie să li se confirme prin intermediul unui test validat prezența la nivelul tumorii a mutației BRAF V600. În studiile clinice de fază II și fază III, pacienții eligibili au fost identificați utilizând un test de reacție în lanț a polimerazei în timp real (testul cobas 4800 pentru mutația BRAF V600). Acest test are marcaj CE și este utilizat pentru evaluarea prezenței mutației BRAF în ADN izolat din țesut tumoral, fixat în formol și inclus în parafină (FFIP). A fost creat pentru a detecta mutația predominantă BRAF V600E cu mare sensibilitate (până la 5% din secvența V600E într-un fundal de secvență străină, din ADN provenit din FFIP). Studiile non-clinice și clinice cu analize retrospective de secvențiere au arătat că testul detectează, de asemenea, cu sensibilitate mai scăzută mutațiile mai puțin frecvente BRAF V600D și V600K. Dintre mostrele disponibile din studiile non-clinice și clinice (n=920), care au fost testate pozitiv pentru mutații cu ajutorul testului cobas și, în plus, analizate prin secvențiere, nu a fost identificată nicio mostră de tip străin, atât prin secvențierea Sanger, cât și prin secvențierea 454.

Eficacitatea clinică și siguranța

Eficacitatea vemurafenib a fost evaluată la 336 de pacienți dintr-un studiu clinic de fază III (NO25026) și la 278 de pacienți din două studii clinice de fază II (NP22657 și MO25743). Toți pacienții au avut melanom avansat care prezintă mutații BRAF V600, identificate cu ajutorul testului cobas 4800 pentru mutația BRAF V600.

Rezultatele studiului de fază III (NO25026) la pacienții netratați anterior

Un studiu de fază III, deschis, multicentric, internațional, randomizat, susține utilizarea vemurafenib la pacienții cu melanom inoperabil sau metastatic, pozitiv la mutația BRAF V600E, netratați anterior. Pacienții au fost randomizați pentru a li se administra tratament cu vemurafenib (960 mg de două ori pe zi) sau dacarbazină (1000 mg/m² în ziua 1, la fiecare 3 săptămâni).

În total, 675 pacienți au fost randomizați pentru a li se administra vemurafenib (n=337) sau dacarbazină (n=338). Majoritatea pacienților au fost bărbați (56%) și caucazieni (99%), vârsta medie a fost 54 ani (24% dintre pacienți au avut vârsta \geq 65 ani), toți pacienții au avut statusul de performanță ECOG 0 sau 1 și majoritatea pacienților au avut boală în stadiul M1c (65%). Criteriile finale co-primare de eficacitate ale studiului au fost supraviețuirea globală (OS) și supraviețuirea fără progresie (SFP).

În analiza interimară predefinită, având ca dată de întrerupere 30 decembrie 2010, au fost observate îmbunătățiri semnificative în criteriile finale co-primare SG ($p < 0,0001$) și SFP ($p < 0,0001$) (testul log-rank nestratificat). La recomandarea Comitetului de Monitorizare a Siguranței Datelor (DSMB), aceste rezultate au fost făcute publice în ianuarie 2011 și studiul a fost modificat pentru a le permite pacienților tratați cu dacarbazină să treacă în celălalt braț pentru a li se administra vemurafenib. După aceea, au fost desfășurate analize de supraviețuire post-hoc, așa cum este descris în tabelul 7.

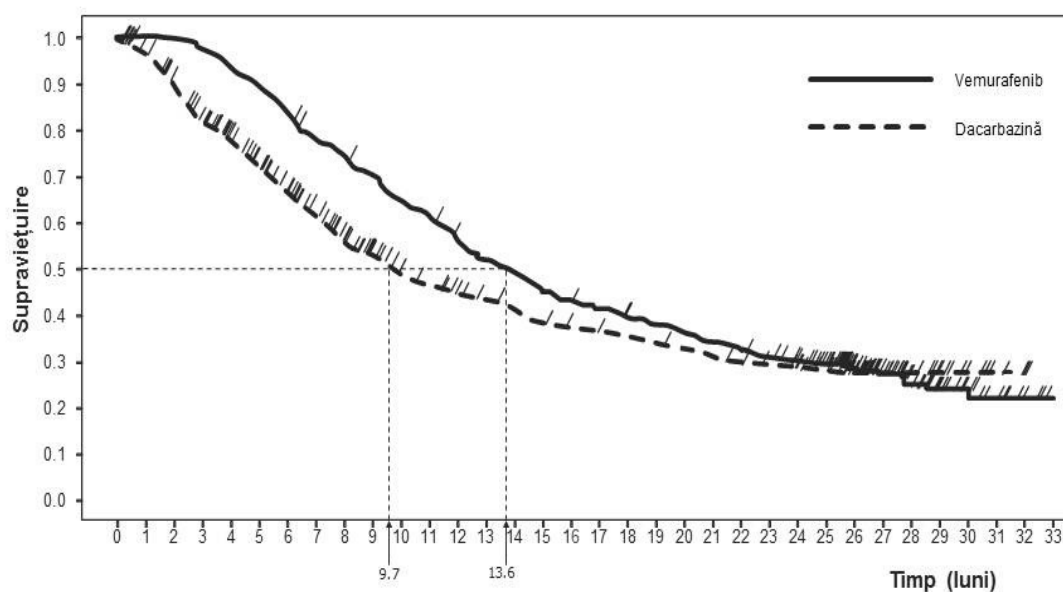
Tabelul 7: Supraviețuirea globală la pacienții netratați anterior, cu melanom pozitiv la mutația BRAF V600 în funcție de data de întrerupere a studiului (N=338 dacarbazină, N=337 vemurafenib)

Date de întrerupere	Tratament	Numărul de decese (%)	Riscul Relativ (ÎÎ 95%)	Numărul de pacienți care au trecut în celălalt braț (%)
30 decembrie 2010	dacarbazină	75 (22)	0,37 (0,26; 0,55)	0 (nu este cazul)
	vemurafenib	43 (13)		
31 martie 2011	dacarbazină	122 (36)	0,44 (0,33; 0,59) ^(w)	50 (15%)
	vemurafenib	78 (23)		
3 octombrie 2011	dacarbazină	175 (52)	0,62 (0,49; 0,77) ^(w)	81 (24%)
	vemurafenib	159 (47)		
1 februarie 2012	dacarbazină	200 (59)	0,70 (0,57; 0,87) ^(w)	83 (25%)
	vemurafenib	199 (59)		
20 decembrie 2012	dacarbazină	236 (70)	0,78 (0,64; 0,94) ^(w)	84 (25%)
	vemurafenib	242 (72)		

^(w) Rezultate cenzurate la momentul trecerii în celălalt braț

Rezultate necenzurate la momentul trecerii în celălalt braț: 31 martie 2011: RR (ÎÎ 95%) = 0,47 (0,35; 0,62); 3 octombrie 2011: RR (ÎÎ 95%) = 0,67 (0,54; 0,84); 1 februarie 2012: RR (ÎÎ 95%) = 0,76 (0,63; 0,93); 20 decembrie 2012: RR (ÎÎ 95%) = 0,79 (0,66; 0,95)

Figura 1: Curbele Kaplan-Meier ale supraviețuirii globale – pacienți netratați anterior (întrerupere la 20 decembrie 2012)



n la risc	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33
Dacarbazină	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

Tabelul 8 arată efectul tratamentului pentru toate variabilele de stratificare predefinite, care sunt stabilite ca factori de anticipare.

Tabelul 8: Supraviețuirea globală la pacienții netratați anterior cu melanom pozitiv la mutația BRAF V600 în funcție de LDH, stadiul tumorii și statusul ECOG (analize post hoc, întrerupere la 20 decembrie 2012, rezultate cenzurate la momentul trecerii în celălalt braț)

Variabilă de stratificare	N	Riscul Relativ	Interval de încredere 95%
LDH normal	391	0,88	0,67; 1,16
LDH > LSN	284	0,57	0,44; 0,76
Stadiul IIIc/M1A/M1B	234	1,05	0,73; 1,52
Stadiul M1C	441	0,64	0,51; 0,81
SP ECOG=0	459	0,86	0,67; 1,10
SP ECOG=1	216	0,58	0,42; 0,9

LDH: Lactat dehidrogenaza, SP ECOG: Statusul de performanță al Cooperativei de est a grupului de oncologie

Tabelul 9 arată rata răspunsului global și supraviețuirea fără progresie la pacienții netratați anterior cu melanom pozitiv la mutația BRAF V600.

Tabelul 9: Rata răspunsului global și supraviețuirea fără progresie la pacienții netratați anterior cu melanom pozitiv la mutația BRAF V600

	vemurafenib	dacarbazină	valoarea p ^(x)
Date la data de întrerupere 30 decembrie 2010^(y)			
Rata răspunsului global (Î 95%)	48,4% (41,6%; 55,2%)	5,5% (2,8%; 9,3%)	< 0,0001
Supraviețuirea fără progresie Riscul Relativ (Î 95%)	0,26 (0,20; 0,33)		< 0,0001
Număr de evenimente (%)	104 (38%)	182 (66%)	
SFP mediană (luni) (Î 95%)	5,32 (4,86; 6,57)	1,61 (1,58; 1,74)	
Date la data de întrerupere 1 februarie 2012^(z)			
Supraviețuirea fără progresie Riscul Relativ (Î 95%)	0,38 (0,32; 0,46)		< 0,0001
Număr de evenimente (%)	277 (82%)	273 (81%)	
SFP mediană (luni) (Î 95%)	6,87 (6,14; 6,97)	1,64 (1,58; 2,07)	

^(x) Testul log-rank nestratificat pentru SFP și testul Chi-pătrat pentru rata răspunsului global.

^(y) De la 30 decembrie 2012 un total de 549 pacienți au putut fi evaluați pentru SFP și 439 pacienți au putut fi evaluați pentru rata răspunsului global.

^(z) De la 1 februarie 2012, un total de 675 pacienți au putut fi evaluați pentru actualizarea analizelor post-hoc a SFP.

În total, la 57 pacienți din 673 ale căror tumori au fost analizate retrospectiv prin secvențiere a fost raportat melanom pozitiv la mutația BRAF V600K în NO25026. Cu toate că au fost limitate de numărul scăzut de pacienți, analizele de eficacitate pentru acești pacienți cu tumori pozitive la mutația V600K au sugerat beneficiul tratamentului similar cu vemurafenib în ceea ce privește SG, SFP și cel mai bun răspuns global confirmat. Nu există date disponibile la pacienții cu melanom care prezintă mutații rare BRAF V600 altele decât V600E și V600K.

Rezultatele studiului de fază II (NP22657) la pacienții la care a eșuat cel puțin o terapie anterioară

La 132 pacienți cu melanom metastatic pozitiv la mutația BRAF V600E, determinată cu testul cobas 4800 pentru mutația BRAF V600 și cărora li s-a administrat cel puțin o terapie anterioară a fost efectuat un studiu de fază II, cu un singur braț, multicentric, multinațional. Vârsta medie a fost de 52 ani, iar 19% dintre pacienți au avut vârsta mai mare de 65 ani. Majoritatea pacienților au fost

bărbați (61%), caucazieni (99%) și au avut boală în stadiul M1c (61%). Patruzeci și nouă la sută dintre pacienți au eșuat ≥ 2 terapii anterioare.

Cu un timp mediu de urmărire de 12,9 luni (interval de la 0,6 până la 20,1), criteriul final principal al celui mai bun răspuns global confirmat (răspuns complet + răspuns parțial), așa cum a fost evaluat de un comitet independent de evaluare (IRC), a fost de 53% (ÎI 95%: 44%, 62%). Supraviețuirea globală medie a fost de 15,9 luni (ÎI 95%: 11,6; 18,3). Rata de supraviețuire globală la 6 luni a fost de 77% (ÎI 95%: 70%, 85%) și la 12 luni a fost de 58% (ÎI 95%: 49%, 67%).

Conform secvențierii retrospective Sanger, 9 dintre cei 132 pacienți înrolați în studiul NP22657 au avut tumori pozitive la mutația V600K. Dintre acești pacienți, 3 au prezentat un răspuns parțial, 3 au prezentat stabilitatea bolii, 2 au prezentat progresia bolii și unul nu a putut fi evaluat.

Rezultatele studiului de fază II (MO25743) la pacienții cu metastaze cerebrale

Un studiu clinic cu un singur braț, multicentric (N= 146) cu vemurafenib a fost desfășurat la pacienți adulți cu melanom metastazat confirmat histologic, care prezintă mutația BRAF V600 (conform testului cobas 4800 pentru mutația BRAF V600) și cu metastaze cerebrale. Studiul a inclus două cohorte înrolate simultan:

- Cohorta 1 cu pacienți netratați anterior (N = 90): Pacienți cărora nu li s-a administrat anterior tratament pentru metastaze cerebrale; a fost permisă înrolarea pacienților cărora li s-a administrat terapie sistemică anterioară pentru melanom metastazat, cu excepția inhibitorilor BRAF și a inhibitorilor MEK.
- Cohorta 2 cu pacienți tratați anterior (N = 56): Pacienți care au fost tratați anterior pentru metastaze cerebrale și care au prezentat progresia bolii în urma acestui tratament. Pentru pacienții tratați cu radioterapie stereotactică (SRT) sau chirurgie, o nouă leziune cerebrală evaluabilă conform criteriilor RECIST trebuie să se fi dezvoltat în urma acestei terapii anterioare.

În total, au fost înrolați 146 de pacienți. Majoritatea pacienților au fost bărbați (61,6%) și caucazieni (92,5%), iar vârsta mediană a fost de 54 de ani (interval de la 26 la 83 de ani), distribuiți în mod similar între cele două cohorte. Mediana leziunilor cerebrale țintă la momentul inițial a fost 2 (interval de la 1 la 5), în ambele cohorte.

Obiectivul principal de eficacitate al studiului a fost cea mai bună rată globală de răspuns (BORR) la nivelul creierului pacienților cu melanom metastazat cu metastaze cerebrale netratate anterior, așa cum sunt evaluate de un comitet independent de evaluare (IRC).

Obiectivele secundare au inclus o evaluare a eficacității vemurafenibului folosind BORR de la nivelul creierului pacienților tratați anterior, durata răspunsului (DOR), supraviețuirea fără progresie a bolii (SFP) și supraviețuirea globală (OS) la pacienții cu melanom metastazat cerebral (vezi tabelul 10).

Tabelul 10: Eficacitatea vemurafenibului la pacienții cu metastaze cerebrale

	Cohorta 1 Niciun tratament anterior n = 90	Cohorta 2 Tratament anterior n = 56	Total n = 146
BORR ^a la nivelul creierului Respondenți n (%) (ÎÎ 95%) ^b	16 (17,8%) (10,5, 27,3)	10 (17,9%) (8,9, 30,4)	26 (17,8%) (12,0, 25,0)
DOR ^c la nivelul creierului (n) Mediană (luni) (ÎÎ 95%) ^d	(n = 16) 4,6 (2,9, 6,2)	(n = 10) 6,6 (2,8, 10,7)	(n = 26) 5,0 (3,7, 6,6)
BORR extra-cranian n (%) ^a	26 (32,9%)	9 (22,5%)	35 (29,4%)
SFP - generală Mediană (luni) ^e (ÎÎ 95%) ^d	3,7 (3,6, 3,7)	3,7 (3,6, 5,5)	3,7 (3,6, 3,7)
SFP – numai creier Mediană (luni) ^e (ÎÎ 95%) ^d	3,7 (3,6, 4,0)	4,0 (3,6, 5,5)	3,7 (3,6, 4,2)
SG Mediană (luni) (ÎÎ 95%) ^d	8,9 (6,1, 11,5)	9,6 (6,4, 13,9)	9,6 (6,9, 11,5)

^a Cea mai bună rată globală de răspuns confirmat așa cum este evaluată de comitetul independent de evaluare, număr de respondenți n (%)

^b Interval de încredere bilateral 95% Clopper-Pearson (ÎÎ)

^c Durata de răspuns așa cum este evaluată de un Comitet Independent de Evaluare

^d Estimare Kaplan-Meier

^e Evaluat de investigator

Copii și adolescenți

Rezultatele studiului de Fază I (NO25390) la copii și adolescenți

S-a efectuat un studiu de fază I cu creștere a dozei, care a evaluat utilizarea vemurafenib în tratamentul a șase pacienți adolescenți, cu melanom pozitiv la mutația BRAF V600, în stadiul IIIC sau IV. Toți pacienții tratați aveau cel puțin 15 ani și cântăreau cel puțin 45 de kilograme. Trei pacienți au fost tratați cu vemurafenib 720 mg, de două ori pe zi și trei pacienți au fost tratați cu vemurafenib 960 mg, de două ori pe zi. Nu s-a putut determina doza maximă tolerată. Deși au fost observate regresii tumorale tranzitorii, cea mai bună rată globală de răspuns (BORR) a fost 0% (95% ÎÎ: 0%, 46%), pe baza răspunsurilor confirmate. Studiul a fost închis din cauza ratei scăzute de participare. Vezi pct. 4.2, pentru informații cu privire la utilizarea la copii și adolescenți.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Vemurafenib este o substanță de Clasă IV (solubilitate și permeabilitate reduse), utilizând criteriile descrise în Sistemul de clasificare biofarmaceutică. Parametrii farmacocinetici ai vemurafenib au fost determinați utilizând analiza noncompartimentală în studii de fază I și de fază III (20 pacienți după 15 zile de administrare a 960 mg de două ori pe zi și 204 pacienți în ziua 22, la starea de echilibru), precum și analiza farmacocinetică a populației utilizând datele colectate de la 458 pacienți. Dintre acești pacienți, 457 au aparțineau rasei albe.

Absorbție

Într-un studiu clinic de fază I, efectuat la 4 pacienți cu afecțiuni maligne pozitive la mutația BRAF V600, în condiții necontrolate de hrană, biodisponibilitatea la starea de echilibru a fost cuprinsă între 32 și 115% (o medie de 64%), comparativ cu o microdoză intravenoasă.

Vemurafenib este absorbit cu un T_{max} mediu de aproximativ 4 ore, după administrarea unei doze unice de 960 mg (patru comprimate a 240 mg). Vemurafenib prezintă o mare variabilitate inter-pacienți. În studiul de fază II, AsC_{0-8h} și C_{max} în ziua 1 au fost $22,1 \pm 12,7 \mu\text{g}\cdot\text{oră}/\text{ml}$ și $4,1 \pm 2,3 \mu\text{g}/\text{ml}$.

Acumularea apare după doze multiple de vemurafenib, administrate de două ori pe zi. În analiza noncompartimentală, după administrarea a 960 mg vemurafenib de două ori pe zi, raportul Ziua 15/Ziua 1 a fost cuprins între 15 până la 17 ori pentru ASC și 13 până la 14 ori pentru C_{max} , determinând la starea de echilibru ASC_{0-8h} și C_{max} de $380,2 \pm 143,6 \mu\text{g}\cdot\text{oră}/\text{ml}$ și, respectiv, de $56,7 \pm 21,8 \mu\text{g}/\text{ml}$.

Alimentele (bogate în grăsimi) cresc biodisponibilitatea relativă a unei doze unice de 960 mg de vemurafenib. Raporturile mediilor geometrice dintre starea de repaus alimentar și cea în care se administrează cu alimente pentru C_{max} și ASC au fost de 2,5 ori, respectiv 4,6 până la 5,1 ori. T_{max} mediu a crescut de la 4 la 7,5 ore atunci când o doză unică de vemurafenib a fost administrată împreună cu alimente.

Efectul alimentelor asupra expunerii vemurafenib la starea de echilibru este momentan necunoscut. Aportul consecvent de vemurafenib pe stomacul gol poate determina o expunere la starea de echilibru în mod semnificativ mai scăzută, față de aportul consecvent de vemurafenib împreună sau la scurt timp după consum de alimente. Este de așteptat ca aportul ocazional de vemurafenib pe stomacul gol să aibă o influență limitată asupra expunerii la starea de echilibru, din cauza acumulării mari de vemurafenib la starea de echilibru. Datele privind siguranța și eficacitatea din studiile pivot au fost colectate de la pacienți la care a fost administrat vemurafenib cu sau fără alimente.

Poate de asemenea apărea variabilitatea în expunere, datorită diferențelor de conținut al lichidului gastrointestinal, volum, pH, motilitate și timp de trecere și compoziție a bilei.

La starea de echilibru, expunerea medie a vemurafenib în plasmă este stabilă în intervalul de 24 ore, așa cum este indicat de raportul mediu de 1,13 între concentrațiile plasmatice înainte și la 2-4 ore după doza de dimineață. După administrarea orală, se estimează că rata de absorbție constantă pentru populația de pacienți cu melanom metastatic este de $0,19 \text{ ore}^{-1}$ (cu variabilitate de 101% între pacienți).

Distribuție

Se estimează că volumul aparent de distribuție al populației pentru vemurafenib la pacienții cu melanom metastatic este de 91 l (cu variabilitate de 64,8% între pacienți). *In vitro*, se leagă în proporție mare de proteinele plasmatice umane (> 99%).

Metabolizare

Proporțiile relative ale vemurafenib și metaboliților săi au fost caracterizate într-un studiu al echilibrului de masă la om cu o doză unică de vemurafenib marcat ^{14}C , administrată oral. *In vitro*, CYP3A4 este principala enzimă responsabilă pentru metabolizarea vemurafenib. La om, au fost de asemenea identificați metaboliți conjugați (glucuroconjugare și glicozilare). Cu toate acestea, compusul inițial a fost principalul component (95%) în plasmă. Deși metabolizarea nu pare să determine metaboliți în cantități relevante în plasmă, importanța metabolizării pentru excreție nu poate fi exclusă.

Eliminare

Se estimează că clearance-ul aparent al populației pentru vemurafenib la pacienții cu melanom metastatic este de 29,3 l/zi (cu variabilitate de 31,9% între pacienți). Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al populației pentru vemurafenib, estimat prin analiza farmacocinetică a populației, este de 51,6 ore (intervalul procentual al 5-lea și al 95-lea pentru estimările timpului de înjumătățire plasmatic individual este 29,8 – 119,5 ore).

În studiul echilibrului de masă la om cu vemurafenib administrat oral, în medie, 95% din doză a fost recuperată în 18 zile. Majoritatea produșilor care au legătură cu vemurafenib (94%) au fost recuperați în fecale și < 1% în urină. Eliminarea renală nu pare a fi importantă pentru eliminarea vemurafenib, în timp ce excreția biliară a compusului nemodificat poate fi o cale importantă de eliminare. *In vitro*,

vemurafenib este atât un substrat, cât și un inhibitor al gp-P.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Pe baza analizei farmacocinetice a populației, vârsta nu are un efect semnificativ statistic asupra farmacocineticii vemurafenib.

Sex

Analiza farmacocinetică a populației a indicat un clearance aparent cu 17% mai mare (CL/F) și un volum de distribuție aparent cu 48% mai mare (V/F) la bărbați decât la femei. Nu este clar dacă acesta este un efect determinat de sex sau de dimensiunea organismului. Cu toate acestea, diferențele de expunere nu sunt suficiente de mari pentru a justifica ajustarea dozei în funcție de dimensiunea organismului sau sex.

Insuficiență renală

În analiza farmacocinetică a populației, utilizând date din studiile clinice la pacienții cu melanom metastatic, insuficiența renală ușoară și moderată nu a influențat clearance-ul aparent al vemurafenib (clearance-ul creatininei > 40 ml/min). La pacienții cu insuficiență renală severă nu există date (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Insuficiență hepatică

Pe baza datelor preclinice și a studiului echilibrului de masă la om, vemurafenib se elimină în mare parte la nivelul ficatului. În analiza farmacocinetică a populației, utilizând date din studiile clinice la pacienții cu melanom metastatic, creșteri ale AST și ALT cu până la de trei ori limita superioară normală nu au influențat clearance-ul aparent al vemurafenib. Datele sunt insuficiente pentru a determina efectul insuficienței hepatice metabolice sau excretorii asupra farmacocineticii vemurafenib (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Copii și adolescenți

Date farmacocinetice limitate, obținute de la șase pacienți adolescenți, cu vârsta cuprinsă între 15 și 17 ani, cu melanom pozitiv la mutația BRAF V600, în stadiul IIIC sau IV, sugerează că farmacocinetica vemurafenib la adolescenți este, în general, similară cu cea de la adulți. Vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți.

5.3 Date preclinice de siguranță

Profilul preclinic de siguranță al vemurafenib a fost evaluat la șobolani, câini și iepuri.

Studiile de toxicologie după doze repetate au identificat ficatul și măduva osoasă ca organe țintă la câine. În studiul la câine cu durata de 13 săptămâni s-au înregistrat efecte toxice reversibile la nivelul ficatului (necroză hepatocelulară și degenerare) la expuneri sub expunerea clinică anticipată (pe baza comparațiilor ASC). Într-un studiu la câine cu durata de 39 săptămâni, terminat prematur, cu administrare de două ori pe zi, a fost înregistrată necroza focală a măduvei osoase la un câine, la expuneri similare expunerii clinice anticipate (pe baza comparațiilor ASC). Într-un studiu *in vitro* de citotoxicitate asupra măduvei osoase, a fost observată o ușoară citotoxicitate în unele populații celulare limfo-hematopoietice de șobolan, câine și om la concentrații relevante clinic.

In vitro, după iradierea UVA a culturilor de fibroblaști murinici, vemurafenib s-a dovedit să fie fototoxic, dar nu și *in vivo* într-un studiu la șobolan în doze de până la 450 mg/kg și zi (la expuneri sub expunerea clinică anticipată pe baza comparațiilor ASC). Nu au fost efectuate studii specifice cu vemurafenib la animale pentru a evalua efectul asupra fertilității. Cu toate acestea, în studii de toxicitate după doze repetate, nu au fost înregistrate modificări histopatologice la nivelul organelor reproductive la masculi și femele șobolani și câini în doze de până la 450 mg/kg și zi (la expuneri sub expunerea clinică anticipată pe baza comparațiilor ASC). În studiile de dezvoltare embriofetală, nu s-a observat teratogenicitate la șobolani și iepuri la doze de până la 250 mg/kg și zi și respectiv 450 mg/kg și zi, determinând expuneri sub expunerea clinică anticipată (pe baza comparațiilor ASC). Cu toate

acestea, expunerile în studiile de dezvoltare embriofetală au fost sub expunerea clinică pe baza comparațiilor ASC, de aceea, este dificil de determinat în ce măsură aceste rezultate pot fi extrapolate la om. De aceea, nu poate fi exclus un efect al vemurafenib asupra fătului. Nu au fost efectuate studii privind dezvoltarea pre- și postnatală.

În testele *in vitro* (mutații bacteriene [testul AMES], aberații cromozomiale în limfocite umane) și în testul *in vivo* al micronucleilor în măduva osoasă la șobolan efectuate cu vemurafenib nu au fost identificate semne de genotoxicitate.

Nu au fost efectuate studii de carcinogenitate cu vemurafenib.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu

Croscarmeloză sodică
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Stearat de magneziu
Hidroxiopropilceluloză

Film

Alcool polivinilic
Dioxid de titan (E 171)
Macrogol 3350
Talc
Oxid roșu de fer (E 172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere aluminiu/aluminiu perforate pentru unități dozate
Mărimea ambalajului: 56 x 1 comprimate filmate (7 blistere a câte 8 x 1 comprimat filmat)

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/12/751/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 17 Februarie 2012
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 22 Septembrie 2016

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța

Cerințele pentru depunerea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al Autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Zelboraf 240 mg comprimate filmate
vemurafenib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține vemurafenib 240 mg (sub formă de coprecipitat de vemurafenib și acetat succinat de hipromeloză).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

56 x 1 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de umiditate

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/12/751/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

zelboraf

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER PERFORAT PENTRU UNITĂȚI DOZATE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Zelboraf 240 mg comprimate filmate
vemurafenib

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Roche Registration GmbH.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Zelboraf 240 mg comprimate filmate vemurafenib

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Zelboraf și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Zelboraf
3. Cum să luați Zelboraf
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Zelboraf
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Zelboraf și pentru ce se utilizează

Zelboraf este un medicament anticanceros care conține substanța activă vemurafenib. Este utilizat în tratamentul pacienților adulți cu melanom care s-a extins și în alte părți ale organismului sau care nu poate fi îndepărtat printr-o intervenție chirurgicală.

Poate fi utilizat numai de către pacienții al căror cancer are o modificare (mutație) în gena "BRAF". Este posibil ca această modificare să fi determinat dezvoltarea melanomului.

Zelboraf țintește proteinele produse din această genă modificată și încetinește sau oprește dezvoltarea cancerului dumneavoastră.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Zelboraf

Nu luați Zelboraf:

- Dacă sunteți **alergic** la vemurafenib sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6 al acestui prospect). Simptomele reacțiilor alergice pot include umflarea feței, buzelor sau limbii, dificultăți în respirație, erupție pe piele sau senzație de leșin.

Precauții și atenționări

Discutați cu medicul dumneavoastră înainte să luați Zelboraf.

Reacții alergice

- **În timp ce luați Zelboraf, pot apărea reacții alergice și acestea pot fi severe.** Nu mai luați Zelboraf și adresați-vă imediat unui medic dacă prezentați oricare dintre simptomele unei reacții alergice, cum sunt umflarea feței, buzelor sau limbii, dificultăți în respirație, erupție pe piele sau senzație de leșin.

Reacții severe la nivelul pielii

- **În timp ce luați Zelboraf, pot apărea reacții severe la nivelul pielii.** Nu mai luați Zelboraf și adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă prezentați o erupție pe piele însoțită de oricare dintre următoarele simptome: bășici pe piele, bășici sau răni în gură, cojirea pielii, febră, înroșirea sau umflarea feței, mâinilor sau tălpilor.

Antecedente de cancer

- **Spuneți medicului dumneavoastră dacă ați avut un alt tip de cancer diferit de melanom,** deoarece Zelboraf poate determina progresia anumitor tipuri de cancer.

Reacții determinate de radioterapie

- **Spuneți medicului dumneavoastră dacă ați efectuat sau urmează să efectuați radioterapie,** deoarece Zelboraf poate agrava reacțiile adverse caracteristice radioterapiei.

Tulburare cardiacă

- **Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți o tulburare cardiacă, cum este o modificare a activității electrice a inimii numită “prelungirea intervalului QT”.** Medicul dumneavoastră va efectua teste pentru a verifica dacă inima dumneavoastră funcționează corect, înaintea și în timpul tratamentului dumneavoastră cu Zelboraf. Dacă este necesar, medicul dumneavoastră poate decide să vă întrerupă tratamentul temporar sau definitiv.

Tulburări de vedere

- **În timp ce luați Zelboraf, medicul dumneavoastră trebuie să vă examineze ochii.** Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă prezentați durere la nivelul ochiului, umflare, roșeață, vedere încețoșată sau alte modificări ale vederii în timpul tratamentului.

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

- **Spuneți medicului dumneavoastră dacă observați orice îngroșare neobișnuită a palmelor,** însoțită de contractarea degetelor în interior sau orice îngroșare neobișnuită la nivelul tălpii picioarelor, care poate fi dureroasă.

Controale ale pielii dumneavoastră înaintea, în timpul și după tratament

- **Dacă observați orice modificări ale pielii dumneavoastră în timp ce luați acest medicament, vă rugăm să vă adresați medicului dumneavoastră cât de curând posibil.**
- În mod regulat în timpul tratamentului și timp de până la 6 luni după tratament, medicul dumneavoastră trebuie să vă examineze pielea pentru un tip de cancer numit “carcinom spinocelular”.
- De regulă, această leziune apare pe pielea afectată de expunerea la soare, rămâne locală și poate fi tratată prin îndepărtare chirurgicală.
- Dacă medicul dumneavoastră descoperă acest tip de cancer de piele, îl va trata sau vă va trimite la un alt medic pentru tratament.
- În plus, medicul dumneavoastră trebuie să vă examineze capul, gâtul, gura, ganglionii limfatici și veți fi supus în mod regulat unor tomografii computerizate (CT). Aceasta este o măsură de precauție în cazul în care o leziune de tip carcinom spinocelular ar apărea în interiorul organismului dumneavoastră. Înaintea și după oprirea tratamentului dumneavoastră se recomandă efectuarea unor examinări genitale (pentru femei) și examinări anale.
- În timp ce luați Zelboraf, vă pot apărea leziuni noi de melanom. Aceste leziuni sunt de obicei îndepărtate printr-o intervenție chirurgicală și pacienții continuă tratamentul. Monitorizarea acestor leziuni se desfășoară așa cum este descris mai sus pentru carcinom spinocelular

Tulburări la nivelul rinichilor sau ficatului

- **Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți probleme cu rinichii sau ficatul.** Acestea pot afecta activitatea Zelboraf. De asemenea, medicul dumneavoastră va efectua unele teste de sânge pentru a verifica funcțiile ficatului și a rinichilor dumneavoastră înainte de a începe să luați Zelboraf și în timpul tratamentului.

Protecția solară

- Dacă luați Zelboraf, este posibil să deveniți mai sensibil la lumina soarelui și să faceți arsuri solare care pot fi severe. În timpul tratamentului, **evitați să vă expuneți pielea direct la lumina soarelui.**
- Dacă plănuți totuși să ieșiți la soare:
 - purtați îmbrăcăminte care vă protejează pielea, incluzând capul și fața, brațele și picioarele;
 - utilizați un balsam de buze și o cremă ecran cu factor de protecție solară mare (factor de protecție solară (SPF) minimum 30, reaplicate la fiecare 2 până la 3 ore).
- Aceste măsuri vă vor ajuta să fiți protejat împotriva arsurilor solare.

Copii și adolescenți

Zelboraf nu este recomandat la copii și adolescenți. Efectele Zelboraf la persoane mai tinere de 18 ani nu sunt cunoscute.

Zelboraf împreună cu alte medicamente

Înainte de începerea tratamentului, spuneți medicului dumneavoastră dacă luați, ați luat recent sau este posibil să luați orice alte medicamente (inclusiv dintre medicamentele pe care le-ați cumpărat pentru dumneavoastră dintr-o farmacie, supermarket sau drogherie). Este foarte important, deoarece utilizarea mai multor medicamente în același timp poate crește sau micșora efectul medicamentelor.

În mod special spuneți medicului dumneavoastră dacă luați:

- Medicamente despre care se cunoaște că pot afecta modul în care vă bate inima:
 - medicamente pentru probleme cu ritmul inimii (de exemplu chinidină, amiodaronă)
 - medicamente pentru depresie (de exemplu amitriptilină, imipramină)
 - medicamente pentru infecții bacteriene (de exemplu azitromicină, claritromicină)
 - medicamente pentru greață și vărsături (de exemplu ondansetron, domperidonă).
- Medicamente eliminate predominant de proteinele metabolizante numite CYP1A2 (de exemplu cafeină, olanzapină, teofilină), CYP3A4 (de exemplu unele contraceptive orale) sau numite CYP2C8.
- Medicamente care influențează o proteină numită gp-P sau BCRP (de exemplu verapamil, ciclosporină, ritonavir, chinidină, itraconazol, gefitinib).
- Medicamente care pot fi influențate de o proteină numită P-gp (de exemplu aliskiren, colchicină, digoxină, everolimus, fexofenadină) sau o proteină numită BCRP (de exemplu metotrexat, mitoxantronă, rosuvastatină).
- Medicamente care stimulează proteinele metabolizante numite CYP3A4 sau un proces metabolizant numit glucuronoconjugare (de exemplu rifampicină, rifabutină, carbamazepină, fenitoină sau sunătoare).
- Medicamente care inhibă puternic proteinele metabolizante numite CYP3A4 (de exemplu, ritonavir, saquinavir, telitromicină, ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, nefazodonă, atazanavir).
- Un medicament utilizat pentru prevenirea formării cheagurilor de sânge, numit warfarină.
- Un medicament numit ipilimumab, un alt medicament pentru tratamentul melanomului. Nu se recomandă asocierea acestui medicament cu Zelboraf din cauza toxicității crescute la nivelul ficatului.

Dacă luați oricare dintre aceste medicamente (sau dacă nu sunteți sigur), vă rugăm să discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a lua Zelboraf.

Sarcina și alăptarea

- **Utilizați o metodă de contracepție corespunzătoare în timpul tratamentului dumneavoastră și cel puțin 6 luni după oprirea tratamentului dumneavoastră.** Zelboraf poate reduce eficacitatea unor contraceptive orale. Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră dacă luați un contraceptiv oral.

- Nu se recomandă utilizarea Zelboraf în timpul sarcinii, decât dacă medicul dumneavoastră consideră că beneficiul pentru mamă depășește riscul pentru copil. Nu există nicio informație privind siguranța Zelboraf la gravide. Spuneți medicului dumneavoastră dacă sunteți gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă.
- Nu se cunoaște dacă componentele Zelboraf trec în laptele matern. Nu se recomandă alăptarea în timpul tratamentului cu Zelboraf.

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Zelboraf prezintă reacții adverse care pot afecta capacitatea dumneavoastră de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Aveți grijă la oboseală sau tulburări de vedere, ce pot fi motive pentru a nu conduce.

Informații importante privind unele componente ale Zelboraf

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol sodiu (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să luați Zelboraf

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur.

Câte comprimate trebuie să luați

- Doza recomandată este de 4 comprimate filmate de două ori pe zi (în total, 8 comprimate filmate).
- Luați 4 comprimate filmate dimineața. Apoi luați 4 comprimate filmate seara.
- Dacă prezentați reacții adverse, medicul dumneavoastră poate decide să continuați tratamentul, dar să vă micșoreze doza. Luați întotdeauna Zelboraf exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră.
- Dacă apar vărsături, luați în continuare Zelboraf ca de obicei și nu luați o doză suplimentară.

Administrarea comprimatelor dumneavoastră

- Nu luați Zelboraf în mod regulat pe stomacul gol.
- Înghițiți comprimatele întregi, cu un pahar cu apă. Nu mestecați sau sfărâmați comprimatele.

Dacă luați mai mult Zelboraf decât trebuie

Dacă luați mai mult Zelboraf decât trebuie, discutați imediat cu medicul dumneavoastră. Dacă luați prea mult Zelboraf, este posibil ca reacțiile adverse să fie mai probabile sau mai severe. Nu au fost observate cazuri de supradozaj cu Zelboraf.

Dacă uitați să luați Zelboraf

- Dacă uitați o doză și au rămas mai mult de 4 ore până la următoarea doză, luați-vă doza imediat ce vă amintiți. Luați următoarea doză la ora obișnuită.
- Dacă au rămas mai puțin de 4 ore până la următoarea doză, săriți doza uitată. Apoi luați următoarea doză la ora obișnuită.
- Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă încetați să luați Zelboraf

Este important să continuați să luați Zelboraf atât timp cât vă este prescris de către medicul dumneavoastră. Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, Zelboraf poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții alergice grave

Dacă prezentați oricare dintre acestea:

- Umflarea feței, buzelor sau limbii
- Dificultăți în respirație
- Erupecie pe piele
- Senzație de leșin

Contactați imediat un medic. Nu mai luați Zelboraf până nu discutați cu un medic.

Agravarea reacțiilor adverse determinate de iradiere poate apărea la pacienții tratați cu radioterapie înainte, în timpul sau după tratamentul cu Zelboraf. Acest lucru poate apărea la nivelul zonei care a fost iradiată, cum este pielea, esofagul, vezica urinară, ficatul, rectul și plămâni.

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă prezentați oricare dintre următoarele simptome:

- Erupecii trecătoare pe piele, vezicule, descumare sau decolorare a pielii
- Scurtare a respirației, care poate fi însoțită de tuse, febră sau frisoane (pneumonită)
- Dificultate sau durere la înghițire, durere la nivelul pieptului, arsuri în capul pieptului sau reflux acid (esofagită).

Vă rugăm să discutați cu medicul dumneavoastră cât de curând posibil dacă observați orice modificări ale pielii dumneavoastră.

Reacțiile adverse sunt enumerate mai jos în funcție de frecvență:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- Erupecie pe piele, mâncărime, uscăciune a pielii sau piele exfoliată
- Probleme cu pielea, incluzând negi
- Un tip de cancer de piele (carcinom spinocelular)
- Sindromul palmar plantar (de exemplu, roșeață, exfolierea pielii sau bășici pe mâini și picioare)
- Arsuri solare, sensibilitate mai mare la lumina soarelui
- Pierderea poftei de mâncare
- Durere de cap
- Modificări ale gustului
- Diaree
- Constipație
- Senzație de rău (greață), vărsături
- Căderea părului
- Durere articulară sau musculară, durere musculo-scheletică
- Durere la nivelul extremităților
- Durere de spate
- Stare de oboseală (fatigabilitate)
- Amețeli
- Febră
- Umflare de obicei la nivelul picioarelor (edeme periferice)
- Tuse.

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- Unele tipuri de cancer de piele (carcinom bazocelular, melanom primar nou apărut)
- Îngroșarea țesutului subcutanat de la nivelul palmelor, care poate provoca contractarea degetelor în interior; dacă este gravă poate produce invaliditate
- Inflamația ochiului (uveită)
- Paralizia Bell (o formă de paralizie a feței care este în general reversibilă)

- Senzație de furnicături sau arsuri la nivelul mâinilor și picioarelor
- Inflamația articulațiilor
- Inflamația foliculilor de păr
- Scădere în greutate
- Inflamație a vaselor de sânge
- Probleme ale nervilor care pot produce durere, pierderea simțurilor și/sau slăbiciune musculară (neuropatie periferică)
- Modificări ale rezultatelor testelor hepatice (creșterea ALT, fosfatazei alcaline și bilirubinei)
- Modificări în activitatea electrică a inimii (prelungirea intervalului QT)
- Inflamație a țesutului gras de sub piele
- Rezultate anormale ale testelor de sânge pentru rinichi (valori crescute ale creatininei)
- Modificări ale rezultatelor testelor hepatice (creșterea GGT)
- Scăderea numărului de globule albe din sânge (neutropenie)
- Număr scăzut de trombocite în sânge (trombocitopenie)
- Afte sau ulceratii la nivelul gurii, inflamare a mucoaselor (stomatită)

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane):

- Reacții alergice care pot include umflarea feței și dificultăți în respirație
- Blocarea circulației sângelui într-o parte a ochiului (ocluzia venei retiniene)
- Inflamația pancreasului
- Modificări ale rezultatelor testelor de laborator de evaluare a funcției ficatului sau leziuni ale ficatului, inclusiv leziuni severe ale ficatului care înseamnă că există leziuni ale acestuia care împiedică îndeplinirea funcției acestuia în mod adecvat
- Un tip de cancer (carcinom scuamos altul decât cel de la nivelul pielii)
- Îngroșarea țesuturilor profunde subcutanate de la nivelul tălpii picioarelor, care poate produce invaliditate, dacă este gravă

Rare (pot afecta până la 1 din 1000 persoane):

- Progresia unor tipuri de cancer cu mutație RAS pre-existente (Leucemie Mielomonocitară Cronică, adenocarcinom pancreatic)
- Un tip de reacție severă la nivelul pielii caracterizată prin erupție pe piele însoțită de febră și inflamația organelor interne, cum sunt ficatul și rinichii
- Afecțiuni inflamatorii care afectează în principal pielea, plămânul și ochiul (sarcoidoză)
- Tipuri de leziuni renale caracterizate de inflamație (nefrită interstițială acută) sau deteriorare a ureterelor rinichilor (necroză tubulară acută).

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Zelboraf

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați Zelboraf după data de expirare înscrisă pe cutie și blister după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de umiditate.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Zelboraf

- Substanța activă este vemurafenib. Fiecare comprimat filmat conține vemurafenib 240 miligrame (mg) (sub formă de coprecipitat de vemurafenib și acetat succinat de hipromeloză).
- Celelalte componente sunt:
 - Nucleul comprimatului: dioxid de siliciu coloidal anhidru, croscarmeloză sodică, hidroxipropilceluloză și stearat de magneziu
 - Filmul comprimatului: oxid roșu de fer, macrogol 3350, alcool polivinilic, talc și dioxid de titan.

Cum arată Zelboraf și conținutul ambalajului

Zelboraf 240 mg comprimate filmate sunt de culoare albă cu nuanțe de roz până la portocaliu. Acestea sunt ovale, inscripționate cu “VEM” pe una dintre fețe.

Sunt disponibile în blistere din aluminiu perforate pentru unități dozate, în ambalaje a câte 56 x 1 comprimate filmate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

Lietuva

UAB “Roche Lietuva”
Tel: +370 5 2546799

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Magyarország

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

Malta

(ara Renju Unit)

Nederland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Roche 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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Acest prospect a fost revizuit în.

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.