Tento dokument predstavuje schválené informácie o lieku Zelboraf a sú v ňom

sledované zmeny od predchádzajúcej procedúry, ktorou boli ovplyvnené informácie o lieku (EMEA/H/C/002409/IG/1730).

Viac informácií nájdete na webovej stránke Európskej agentúry pre lieky: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zelboraf

**PRÍLOHA I**

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

**1. NÁZOV LIEKU**

Zelboraf 240 mg filmom obalené tablety

**2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE**

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

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

**3. LIEKOVÁ FORMA**

Filmom obalená tableta (tableta).

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

**4. KLINICKÉ ÚDAJE**

**4.1 Terapeutické indikácie**

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

**4.2 Dávkovanie a spôsob podávania**

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

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

Dávkovanie

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

*Trvanie liečby*

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

*Vynechané dávky*

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

*Vracanie*

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

*Úpravy dávkovania*

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

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

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

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

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

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

**Tabuľka 2: Schéma úpravy dávky na základe predĺženia QT intervalu**

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

*Osobitné skupiny pacientov*

Staršie osoby

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

Porucha funkcie obličiek

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

Porucha funkcie pečene

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

Pediatrická populácia

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

Pacienti inej ako bielej rasy

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

Spôsob podávania

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

**4.3 Kontraindikácie**

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

**4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

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

Hypersenzitívna reakcia

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

Dermatologické reakcie

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

Zosilnenie toxicity rádioterapie

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

Predĺženie QT intervalu

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

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

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

Oftalmologické reakcie

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

Spinocelulárny karcinóm kože (cuSCC)

U pacientov liečených vemurafenibom sa zaznamenali prípady cuSCC (ktoré zahŕňajú prípady klasifikované ako keratoakantóm alebo zmiešaný podtyp keratoakantómu) (pozri časť 4.8).

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

Nekožný spinocelulárny karcinóm (non-cuSCC)

V klinických skúšaniach boli u pacientov užívajúcich vemurafenib hlásené prípady non-cuSCC.

V klinických skúšaniach s vemurafenibom v liečbe melanómu sa nezaznamenali žiadne prípady non-cuSCC. Pred začatím liečby a každé 3 mesiace počas liečby majú pacienti podstúpiť vyšetrenie hlavy a krku, ktoré pozostáva minimálne z vizuálnej kontroly ústnej sliznice a palpácie lymfatických uzlín.

Okrem toho majú pacienti pred liečbou a každých 6 mesiacov počas liečby podstúpiť vyšetrenie hrudníka počítačovou tomografiou (Computerised Tomography – CT).

Pred liečbou a na konci liečby alebo keď sa to považuje za klinicky indikované, sa odporúča vyšetrenie konečníka a panvy (u žien).

Po vysadení vemurafenibu má sledovanie pre non-cuSCC pokračovať počas 6 mesiacov alebo do začatia inej antineoplastickej liečby. Neobvyklé nálezy sa majú riešiť podľa klinickej praxe.

Nový primárny melanóm

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

Iné malignity

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

Pankreatitída

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

Poškodenie pečene

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

Renálna toxicita

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

Porucha funkcie pečene

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

Porucha funkcie obličiek

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

Fotosenzitivita

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

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

Dupuytrenova kontraktúra a fibromatóza plantárnej aponeurózy

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

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

Účinky vemurafenibu na iné lieky

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

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

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

Účinky iných liekov na vemurafenib

Súbežné podávanie silných induktorov CYP3A4, P-gp a glukoronidácie (napr. rifampicín, rifabutín, karbamazepín, fenytoín alebo ľubovník bodkovaný [hypericín]) môže viesť k poklesu expozície vemurafenibu a malo by sa mu vyhnúť, ak je to možné (pozri časť 4.5). Na udržanie účinnosti vemurafenibu sa má zvážiť alternatívna liečba s menej indukujúcim potenciálom. Pri podávaní vemurafenibu so silnými inhibítormi CYP3A4/P-gp je potrebná opatrnosť. Pacientov treba starostlivo sledovať z hľadiska bezpečnosti a upraviť dávkovanie, ak je to klinicky indikované (pozri tabuľku 1 v časti 4.2).

Súbežné podávanie s ipilimumabom

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

**4.5 Liekové a iné interakcie**

Účinky vemurafenibu na enzýmy metabolizujúce lieky

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

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

Súbežné podávanie vemurafenibu zvýšilo plazmatickú expozíciu (AUC) kofeínu (substrát CYP1A2) 2,6‑násobne. V ďalšom klinickom skúšaní vemurafenib zvýšil Cmax tizanidínu (substrát CYP1A2) podaného v jednorazovej 2 mg dávke približne 2,2‑násobne a jeho AUCinf približne 4,7-násobne.

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

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

Súbežné podávanie vemurafenibu viedlo k 18 % zvýšeniu AUC S‑warfarínu (substrát CYP2C9).

Pri súbežnom používaní vemurafenibu s warfarínom je potrebné postupovať s opatrnosťou a zvážiť dodatočné monitorovanie medzinárodného normalizovaného pomeru (INR) (pozri časť 4.4).

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

Z dôvodu dlhého polčasu vemurafenibu sa môže úplný inhibičný účinok vemurafenibu na súbežne podávaný liek pozorovať až na 8. deň liečby vemurafenibom.

Po skončení liečby vemurafenibom môže byť nevyhnutné obdobie bez liečby trvajúce 8 dní, aby sa zabránilo interakcii s následnou liečbou.

Liečba ožarovaním

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

Účinky vemurafenibu na transportné systémy liekov

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

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

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

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

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

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

Účinky súbežne podávaných liekov na vemurafenib

Štúdie *in vitro* naznačujú, že metabolizmus CYP3A4 a glukuronidácia sú zodpovedné za metabolizmus vemurafenibu. Zdá sa, že biliárna exkrécia je ďalšou dôležitou eliminačnou cestou. Štúdie *in vitro* preukázali, že vemurafenib je substrátom efluxných transportérov P-gp a BCRP. V súčasnosti nie je známe, či je vemurafenib substrátom aj pre iné transportné proteíny. Súbežné podávanie silných inhibítorov alebo induktorov CYP3A4, alebo inhibítorov/induktorov transportných proetínov, môže zmeniť koncentrácie vemurafenibu.

Súbežné podávanie itrakonazolu, silného inhibítora CYP3A4/P-gp, zvýšilo AUC vemurafenibu v rovnovážnom stave približne o 40 %. Vemurafenib sa má používať opatrne v kombinácii so silnými inhibítormi CYP3A4, glukuronidácie a/alebo transportných proteínov (napr. ritonavir, sachinavir, telitromycín, ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol, nefazodon, atazanavir). Pacientov súbežne liečených týmito látkami treba starostlivo sledovať z hľadiska bezpečnosti a upraviť dávkovanie, ak je to klinicky indikované (pozri tabuľku 1 v časti 4.2).

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

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

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

**4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

Ženy v reprodukčnom veku / Antikoncepcia u žien

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

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

Gravidita

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

Vemurafenib nejavil žiadny dôkaz teratogenity u embrya/plodu potkana alebo králika (pozri časť 5.3). V štúdiách na zvieratách sa zistilo, že vemurafenib môže prechádzať placentou. Vychádzajúc z jeho mechanizmu účinku, vemurafenib môže spôsobiť poškodenie plodu, keď sa podáva gravidnej žene. Vemurafenib sa nemá podávať gravidným ženám, pokiaľ možný prínos pre matku neprevýši možné riziko pre plod.

Dojčenie

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

Fertilita

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

**4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

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

**4.8 Nežiaduce účinky**

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie nežiaduce liekové reakcie (adverse drug reactions ‑ ADR) akéhokoľvek stupňa závažnosti (> 30 %) zaznamenané pri vemurafenibe zahŕňajú artralgiu, únavu, vyrážky, fotosenzitívnu reakciu, alopéciu, nauzeu, hnačku, bolesť hlavy, pruritus, vracanie, kožný papilóm a hyperkeratózu. Najčastejšie (≥ 5 %) ADR 3. stupňa boli cuSCC, keratoakantóm, vyrážka, artralgia a zvýšená hladina gamaglutamyltransferázy (GGT). CuSCC bol najčastejšie liečený lokálnou excíziou.

Súhrn nežiaducich reakcií uvedených v tabuľke

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

Veľmi časté ≥ 1/10

Časté ≥ 1/100 až < 1/10

Menej časté ≥ 1/1 000 až < 1/100

Zriedkavé ≥ 1/10 000 až < 1/1 000

Veľmi zriedkavé < 1/10 000

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

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

| **Trieda orgánových systémov** | ***Veľmi časté*** | ***Časté*** | ***Menej časté*** | ***Zriedkavé*** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Infekcie a nákazy |  | Folikulitída |  |  |
| Benígne a malígne nádory, nešpecifikované novotvary (vrátane cýst a polypov) | SCC kože(d), keratoakantóm, seboroická keratóza, kožný papilóm | Bazocelulárny karcinóm, nový primárny melanóm(3) | Non-cuSCC(1)(3) | Chronická myelomonocytová leukémia(2)(4)  pankreatický adenokarcinóm(5) |
| Poruchy krvi a lymfatického systému |  | Neutropénia, trombocytopénia(6) |  |  |
| Poruchy imunitného systému |  |  |  | Sarkoidóza(1)(2)(j) |
| Poruchy metabolizmu a výživy | Znížená chuť do jedla |  |  |  |
| Poruchy nervového systému | Bolesť hlavy, dysgeúzia, závraty | Paralýza VII. nervu, periférna neuropatia |  |  |
| Poruchy oka |  | Uveitída | Oklúzia retinálnej vény, iridocyklitída |  |
| Poruchy ciev |  | Vaskulitída |  |  |
| Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína | Kašeľ |  |  |  |
| Poruchy gastrointestinálneho traktu | Hnačka, vracanie, nauzea, zápcha | Stomatitída | Pankreatitída(2) |  |
| Poškodenie pečene a žlčových ciest |  |  | Poškodenie pečene(1)(2)(g) |  |
| Poruchy kože a podkožného tkaniva | Fotosenzitívna reakcia, aktinická keratóza, vyrážka, makulo-papulózna vyrážka, svrbenie, hyperkeratóza, erytém, syndróm palmárno‑ plantárnej erytrodyzestézie, alopécia, suchá koža, spálenie od slnka | Papulózna vyrážka, panikulitída (zahŕňajúca nodózny erytém) | Toxická epidermálna nekrolýza(e), Stevensov-Johnsonov syndróm(f) | Liekové reakcie s eozinofíliou a systémovými príznakmi(1)(2) |
| Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva | Artralgia, myalgia, bolesť končatín, bolesť svalov a kostí, bolesť chrbta | Artritída | Fibromatóza plantárnej aponeurózy(1)(2), Dupuytrenova kontraktúra(1)(2) |  |
| Poruchy obličiek a močových ciest |  |  |  | Akútna intersticiálna nefritída(1)(2)(h), akútna tubulárna nekróza(1)(2)(h) |
| Celkové poruchy a reakcie v mieste podania | Únava, pyrexia, periférny edém, asténia |  |  |  |
| Laboratórne a funkčné vyšetrenia |  | Zvýšenie ALT(c), zvýšenie alkalickej fosfatázy(c), zvýšenie AST(c), zvýšenie bilirubínu(c), zvýšenie GGT(c) zníženie hmotnosti, predĺžený QT interval na elektrokardiograme,zvýšená hladina kreatinínu v krvi(1)(2)(h) |  |  |

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Trieda orgánových systémov | ***Veľmi časté*** | ***Časté*** | ***Menej časté*** | ***Zriedkavé*** |
| Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu |  | Zosilnenie radiačnej toxicity(1)(2)(i) |  |  |

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

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

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

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

(5) Progresia už existujúceho pankreatického adenokarcinómu s KRAS mutáciou.

(6) Vypočítané na základe štúdií fázy II a fázy III.

Popis vybraných nežiaducich reakcií

*Zvýšenie pečeňových enzýmov(c)*

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

**•** Veľmi časté: GGT

**•** Časté: ALT, alkalická fosfatáza, bilirubín

**•** Menej časté: AST

Nevyskytli sa žiadne zvýšenia ALT, alkalickej fosfatázy alebo bilirubínu na 4. stupeň.

*Poškodenie pečene*(g)

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

**•** ≥ 5x ULN ALT

**•** ≥ 2x ULN ALP (bez ďalšej príčiny pre zvýšenie ALP)

**•** ≥ 3x ULN ALT spolu so zvýšením koncentrácie bilirubínu > 2x ULN

*Spinocelulárny karcinóm kože*(d) *(cuSCC)*

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

*Nekožný spinocelulárny karcinóm (non-cuSCC)*

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

*Nový primárny melanóm*

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

*Zosilnenie radiačnej toxicity*(i)

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

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

*Hypersenzitívne reakcie*(e)

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

*Dermatologické reakcie*(f)

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

*Predĺženie QT intervalu*

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

*Akútne poškodenie obličiek (h)*

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

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

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

**Tabuľka 5: Akútne poškodenie obličiek prípady v štúdii fázy III**

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

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

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

Sarkoidóza(j)

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

Osobitné populácie

*Staršie osoby*

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

*Pohlavie*

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

*Pediatrická populácia*

Bezpečnosť vemurafenibu u detí a dospievajúcich nebola stanovená. V klinickej štúdii so šiestimi dospievajúcimi pacientmi neboli zaznamenané žiadne nové signály bezpečnosti.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx).

**4.9 Predávkovanie**

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

**5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

**5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

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

Mechanizmus účinku a farmakodynamické účinky

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

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

**Tabuľka 6: Inhibičná kinázová aktivita vemurafenibu proti rôznym BRAF kinázam**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Kináza | Očakávaná frekvencia melanómu pozitívneho na V600 mutáciu(f) | Inhibičná koncentrácia  50 (nM) |
| BRAFV600E | 87,3 % | 10 |
| BRAFV600K | 7,9 % | 7 |
| BRAFV600R | 1 % | 9 |
| BRAFV600D | < 0,2 % | 7 |
| BRAFV600G | < 0,1 % | 8 |
| BRAFV600M | < 0,1 % | 7 |
| BRAFV600A | < 0,1 % | 14 |
| BRAFWT | NA | 39 |

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

Tento inhibičný účinok bol potvrdený v hodnotení ERK fosforylácie a bunkovej anti‑proliferácie v dostupných melanómových bunkových líniách exprimujúcich V600-mutantný BRAF. V hodnoteniach bunkovej anti‑proliferácie sa inhibičná koncentrácia 50 (IC50) oproti V600 mutovaným bunkovým líniám (V600E, V600R, V600D a V600K mutované bunkové línie) pohybuje od 0,016 až 1,13 μM, zatiaľ čo IC50 oproti bunkovým líniám bez prítomnosti BRAF mutácie (wild type BRAF) bola 12,06 a 14,32 μM v uvedenom poradí.

Stanovenie BRAF mutačného statusu

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

Klinická účinnosť a bezpečnosť

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

*Výsledky štúdie fázy III (NO25026) u nepredliečených pacientov*

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

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

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

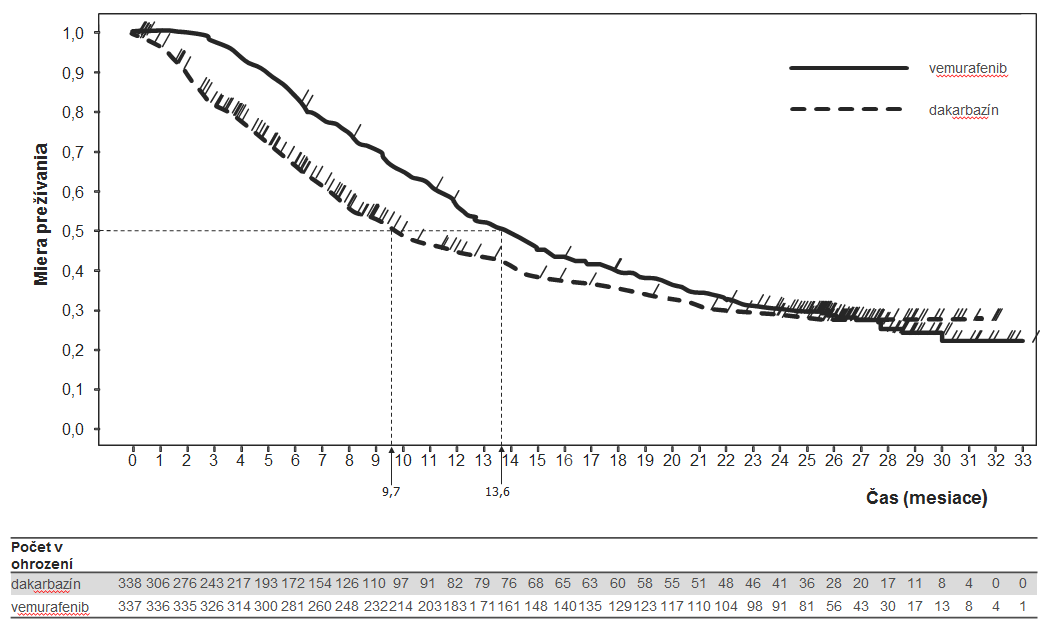
**Tabuľka 7: Celkové prežívanie u predtým neliečených pacientov s melanómom s pozitívnou mutáciou BRAF V600 do dátumu uzávierky štúdie (N = 338 dakarbazín, N = 337 vemurafenib)**

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

(w) Cenzurované výsledky v čase prestavenia

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

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



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

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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Premenná stratifikácie | N | Pomer rizika | 95 % interval spoľahlivosti |
| LDH normálne | 391 | 0,88 | 0,67; 1,16 |
| LDH >ULN | 284 | 0,57 | 0,44; 0,76 |
| Štádium IIIc/M1A/M1B | 234 | 1,05 | 0,73; 1,52 |
| Štádium MIC | 441 | 0,64 | 0,51; 0,81 |
| ECOG PS=0 | 459 | 0,86 | 0,67 ; 1,10 |
| ECOG PS=1 | 216 | 0,58 | 0,42 ; 0,9 |

LDH: Laktátdehydrogenáza, ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- kohortu 1 s predtým neliečenými pacientmi (N = 90): pacienti, ktorí nepodstúpili predchádzajúcu liečbu metastáz v mozgu; predchádzajúca systémová liečba metastatického melanómu bola povolená, s výnimkou BRAF inhibítorov a MEK inhibítorov.

- kohortu 2 s pacientmi s predchádzajúcou liečbou (N = 56): pacienti, ktorí boli predtým liečení kvôli metastázam v mozgu, a u ktorých došlo k progresii ochorenia po tejto liečbe. U pacientov liečených stereotaktickou rádioterapiou (SRT) alebo chirurgickým zákrokom, musela po predchádzajúcej liečbe vzniknúť nová lézia v mozgu hodnotiteľná podľa RECIST kritérií.

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

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

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

**Tabuľka 10: Účinnosť vemurafenibu u pacientov s metastázami v mozgu**

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

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

b Dvojstranný 95% Clopperov‑Pearsonov interval spoľahlivosti (IS)

c Trvanie odpovede na liečbu hodnotené nezávislou hodnotiacou komisiou

d Kaplanov‑Meierov odhad

e Hodnotené skúšajúcim lekárom

Pediatrická populácia

*Výsledky štúdie (NO25390) I. fázy u pediatrických pacientov*

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

**5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

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

Absorpcia

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

Vemurafenib sa absorbuje s mediánom Tmax približne 4 hodiny po jednorazovej dávke 960 mg (štyri 240 mg tablety). Vemurafenib vykazuje vysokú interindividuálnu variabilitu. V štúdii fázy II bolo AUC0-8h a Cmax v deň 1 22,1 ± 12,7 µg⋅h/ml a 4,1 ± 2,3 µg/ml. Po viacnásobnom dávkovaní vemurafenibu dvakrát denne sa objavila kumulácia. V nekompartmentovej analýze sa po podaní 960 mg vemurafenibu dvakrát denne pomer deň 15/ deň 1 pohyboval v rozmedzí 15- až 17-násobku AUC a 13- až 14‑násobku Cmax, čo za rovnovážnych podmienok znamená AUC0-8h a Cmax 380,2 ± 143,6 µg⋅h/ml a 56,7 ± 21,8 µg/ml v uvedenom poradí.

Jedlo (s vysokým obsahom tuku) zvyšuje relatívnu biologickú dostupnosť jednej 960 mg dávky vemurafenibu. Pomer geometrických priemerovpo najedení a na prázdny žalúdok bol 2,5‑násobok pre Cmax a 4,6‑ až 5,1‑násobok pre AUC. Ak bola jedna dávka vemurafenibu užitá s jedlom medián Tmax sa zvýšil zo 4 na 7,5 hodiny.

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

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

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

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

Distribúcia

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

Biotransformácia

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

Eliminácia

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

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

Osobitné skupiny pacientov

*Staršie osoby*

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

*Pohlavie*

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

*Porucha funkcie obličiek*

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

*Porucha funkcie pečene*

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

*Pediatrická populácia*

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

**5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

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

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

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

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

Štúdie karcinogenity s vemurafenibom sa neuskutočnili.

**6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

**6.1 Zoznam pomocných látok**

Jadro tablety

sodná soľ kroskarmelózy

koloidný oxid kremičitý bezvodý

magnéziumstearát

hydroxypropylcelulóza

Filmový obal

polyvinylalkohol

oxid titaničitý (E171)

makrogol 3350

mastenec

červený oxid železitý (E172)

**6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

**6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky.

**6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

**6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Al/Al blistre s perforáciou umožňujúcou oddelenie jednotlivej dávky.

Veľkosť balenia: 56 x 1 filmom obalených tabliet (7 blistrov po 8 tabliet)

**6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

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

**7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Nemecko

**8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/12/751/001

**9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 17. februára 2012

Dátum posledného predĺženia registrácie: 22. septembra 2016

**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

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

**PRÍLOHA II**

**A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**

**B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**

**C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**

**D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA tÝkajúce sa BEZPEČNÉho A ÚČINNÉho POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

Roche Pharma AG

Emil-Barell-Str. 1

D-79639, Grenzach-Wyhlen

Nemecko

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

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

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

• **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti**

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

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

• **Plán riadenia rizík (RMP)**

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

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

• na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,

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

**PRÍLOHA III**

**OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

A. OZNAČENIE OBALU

|  |
| --- |
| **ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**  **VONKAJŠIA ŠKATUĽKA** |

|  |
| --- |
| **1. NÁZOV LIEKU** |

Zelboraf 240 mg filmom obalené tablety

vemurafenib

|  |
| --- |
| **2. LIEČIVO** |

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

|  |
| --- |
| **3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK** |

|  |
| --- |
| **4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH** |

56 x 1 filmom obalených tabliet

|  |
| --- |
| **5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA** |

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa

Na vnútorné použitie

|  |
| --- |
| **6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ** |

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí

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

|  |
| --- |
| **8. DÁTUM EXSPIRÁCIE** |

EXP

|  |
| --- |
| **9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE** |

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou

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

|  |
| --- |
| **11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII** |

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Nemecko

|  |
| --- |
| **12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)** |

EU/1/12/751/001

|  |
| --- |
| **13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE** |

Lot

|  |
| --- |
| **14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA** |

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis

|  |
| --- |
| **15. POKYNY NA POUŽITIE** |

|  |
| --- |
| **16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME** |

zelboraf

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR  – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC:

SN:

NN:

|  |
| --- |
| **MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**  **blistre s perforáciou umožňujúcou oddelenie jednotlivej dávky** |

|  |
| --- |
| **1. NÁZOV LIEKU** |

Zelboraf 240 mg tablety

vemurafenib

|  |
| --- |
| **2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII** |

Roche Registration GmbH.

|  |
| --- |
| **3. DÁTUM EXSPIRÁCIE** |

EXP

|  |
| --- |
| **4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE** |

Lot

|  |
| --- |
| **5. INÉ** |

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

**Písomná informácia pre používateľa**

**Zelboraf 240 mg filmom obalené tablety**

vemurafenib

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

**•** Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.

**•** Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára.

**•** Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.

**•** Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

**V tejto písomnej informácii sa dozviete**:

1. Čo je Zelboraf a na čo sa používa

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Zelboraf

3. Ako užívať Zelboraf

4. Možné vedľajšie účinky

5. Ako uchovávať Zelboraf

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

**1. Čo je Zelboraf a na čo sa používa**

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

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

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

**2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Zelboraf**

**Neužívajte Zelboraf:**

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

**Upozornenia a opatrenia**

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

Alergické reakcie

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

Závažné kožné reakcie

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

Predchádzajúca diagnóza rakoviny

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

Reakcie súvisiace s liečbou ožarovaním (rádioterapia)

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

Porucha srdca

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

Očné problémy

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

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy/spojivového tkaniva

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

Pred liečbou, počas liečby a po nej kontrolujte svoju kožu

**• Ak počas užívania tohto lieku spozorujete akékoľvek zmeny na svojej koži, okamžite to oznámte svojmu lekárovi.**

**•** Váš lekár vám bude možno chcieť kontrolovať kožu pravidelne počas liečby a ešte 6 mesiacov po liečbe kvôli druhu rakoviny nazývanému „kožný karcinóm z dlaždicových buniek“.

**•** Táto lézia sa objavuje na slnkom poškodenej koži, zvyčajne je lokálna a môže sa liečiť chirurgickým odstránením.

**•** Ak váš lekár diagnostikuje tento typ rakoviny kože, bude ju liečiť alebo vás kvôli liečbe pošle inému lekárovi.

**•** Okrem toho vám váš lekár potrebuje vyšetriť hlavu, krk, ústa, lymfatické uzliny a pravidelne musíte podstúpiť CT vyšetrenie. Je to preventívne opatrenie v prípade, že sa vo vašom tele vyvinie lézia karcinómu z dlaždicových buniek (spinocelulárneho karcinómu). Pred liečbou a na konci liečby sa tiež odporúča vyšetrenie pohlavných orgánov (u žien) a vyšetrenie konečníka.

**•** Počas užívania Zelborafu sa môžu vyvinúť nové melanómové lézie. Tieto lézie sa zvyčajne odstraňujú chirurgicky a pacienti pokračujú vo svojej liečbe. Tieto lézie je potrebné sledovať tak, ako je to uvedené v prípade spinocelulárneho karcinómu.

Problémy s obličkami alebo pečeňou

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

Ochrana pred slnkom

**•** Ak užívate Zelboraf, môžete sa stať citlivejší na slnečné svetlo a môžete sa spáliť, pričom spálenie môže byť závažné. Počas liečby sa **vyhýbajte vystavovaniu vašej kože priamemu slnečnému svetlu.**

**•** Ak plánujete ísť na slnko:

**•** noste oblečenie, ktoré chráni kožu, vrátane hlavy, tváre, rúk a nôh

**•** používajte balzam na pery a širokospektrálny opaľovací krém (minimálne s ochranným faktorom (SPF) 30, aplikujte si ho opakovane každé 2 až 3 hodiny).

**•** To vám pomôže ochrániť sa pred spálením.

**Deti a dospievajúci**

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

**Iné lieky a Zelboraf**

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

**Oznámte svojmu lekárovi, hlavne ak užívate:**

**•** Lieky, o ktorých je známe, že ovplyvňujú srdcový rytmus:

**•** lieky na problémy so srdcovým rytmom (napr. chinidín, amiodaron)

**•** lieky na depresiu (napr. amitriptylín, imipramín)

**•** lieky na bakteriálne infekcie (napr. azitromycín, klaritromycín)

**•** lieky na nevoľnosť a vracanie (napr. ondansetron, domperidon).

**•** Lieky, ktoré sú eliminované predovšetkým metabolizujúcimi bielkovinami nazývanými CYP1A2 (napr. kofeín, olanzapín, teofylín), CYP3A4 (napr. niektoré perorálne kontraceptíva) alebo nazývanými CYP2C8.

**•** Lieky, ktoré ovplyvňujú bielkovinu nazývanú P‑gp alebo BCRP (napr. verapamil, cyklosporín, ritonavir, chinidín, itrakonazol, gefitinib).

**•** Lieky, ktoré by mohli ovplyvniť bielkovinu nazývanú P‑gp (napr. aliskirén, kolchicín, digoxín, everolimus, fexofenadín) alebo bielkovinu nazývanú BCRP (napr. metotrexát, mitoxantrón, rosuvastatín).

**•** Lieky, ktoré stimulujú metabolizujúce bielkoviny nazývané CYP3A4 alebo metabolizujúci proces nazývaný glukuronidácia (napr. rifampicín, rifabutín, karbamazepín, fenytoín alebo ľubovník bodkovaný).

**•** Lieky, ktoré silne inhibujú metabolizujúce bielkoviny nazývané CYP3A4 (napr. ritonavir, saquinavir, telitromycín, ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol, nefazodon, atazanavir).

**•** Liek používaný na prevenciu krvných zrazenín nazývaný warfarín.

**•** Liek nazývaný ipilimumab, iný liek na liečbu melanómu. Kombinácia tohto lieku so Zelborafom sa neodporúča, vzhľadom na zvýšenú pečeňovú toxicitu.

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

**Tehotenstvo a dojčenie**

**• Používajte vhodnú metódu antikoncepcie počas vašej liečby** a minimálne 6 mesiacov po skončení vašej liečby. Zelboraf môže znižovať účinnosť niektorých perorálnych kontraceptív. Ak užívate perorálne kontraceptíva, oznámte to, prosím, svojmu lekárovi.

**•** Zelboraf sa neodporúča užívať počas tehotenstva, pokiaľ váš lekár nezhodnotí, že prínos pre matku prevyšuje riziko pre dieťa. Nie sú k dispozícii žiadne informácie o bezpečnosti Zelborafu u tehotných žien. Oznámte svojmu lekárovi, ak ste tehotná alebo plánujete otehotnieť.

**•** Nie je známe, či zložky Zelborafu prechádzajú do materského mlieka. Počas liečby Zelborafom sa dojčenie neodporúča.

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

**Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

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

**Dôležité informácie o niektorých zložkách Zelborafu**

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

**3. Ako užívať Zelboraf**

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

**Koľko tabliet máte užívať**

**•** Odporúčaná dávka sú 4 tablety dvakrát denne (celkom 8 tabliet).

**•** Užite 4 tablety ráno. Potom užite 4 tablety večer.

**•** Ak sa u vás objavia vedľajšie účinky, váš lekár môže rozhodnúť, že budete pokračovať v liečbe ale s nižšou dávkou. Zelboraf užívajte vždy presne podľa pokynov vášho lekára.

**•** V prípade vracania pokračujte v užívaní Zelborafu ako zvyčajne a neužívajte ďalšiu dávku.

**Užívanie tabliet**

**•** Neužívajte Zelboraf na prázdny žalúdok pravidelne

**•** Tablety prehltnite celé a zapite pohárom vody. Tablety nehryzte ani nedrvte.

**Ak užijete viac Zelborafu, ako máte**

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

**Ak zabudnete užiť Zelboraf**

**•** Ak zabudnete užiť dávku a do ďalšej dávky zostávajú viac ako 4 hodiny, užite svoju dávku hneď ako si na to spomeniete. Potom užite ďalšiu dávku vo zvyčajnom čase.

**•** Ak do ďalšej dávky zostávajú menej ako 4 hodiny, zabudnutú dávku vynechajte. Potom užite ďalšiu dávku vo zvyčajnom čase.

**•** Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

**Ak prestanete užívať Zelboraf**

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

**4. Možné vedľajšie účinky**

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

**Závažné alergické reakcie**

Ak sa u vás vyskytne ktorákoľvek z nasledujúcich reakcií:

**•** opuch tváre, pier alebo jazyka

**•** ťažkosti s dýchaním

**•** vyrážka

**•** pocit mdloby

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

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

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

**•** kožná vyrážka, pľuzgiere, olupovanie alebo zmeny farby kože

**•** dýchavičnosť, ktorá môže byť sprevádzaná kašľom, horúčkou alebo zimnicou (pneumonitída)

**•** problémy alebo bolesť pri prehĺtaní, bolesť na hrudi, pálenie záhy alebo reflux žalúdočných kyselín (ezofagitída).

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

Vedľajšie účinky sú vymenované nižšie podľa frekvencie:

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

**•** Vyrážka, svrbenie, suchá alebo šupinatá koža

**•** Kožné problémy vrátane bradavíc

**•** Druh rakoviny kože (kožný karcinóm z dlaždicových buniek)

**•** Palmárno‑plantárny syndróm (t. j. sčervenanie, olupovanie kože alebo pľuzgiere na rukách a chodidlách)

**•** Spálenie slnkom, vyššia citlivosť na slnečné svetlo

**•** Strata chuti do jedla

**•** Bolesť hlavy

**•** Zmeny chuti

**•** Hnačka

**•** Zápcha

**•** Pocit na vracanie (nevoľnosť), vracanie

**•** Vypadávanie vlasov

**•** Bolesť kĺbov, svalov a kostí

**•** Bolesť v končatinách

**•** Bolesť chrbta

**•** Pocit únavy (vyčerpanosť)

**•** Závraty

**•** Horúčka

**•** Opuch zvyčajne v nohách (periférny edém)

**•** Kašeľ.

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

•Typy rakoviny kože (karcinóm bazálnych buniek, nový primárny melanóm)

•Zhrubnutie tkanív pod kožou dlane, ktoré môže spôsobiť ohnutie prstov smerom dovnútra; ak je závažné, môže obmedzovať funkčnosť ruky

**•** Zápal oka (uveitída)

**•** Bellova obrna (forma ochrnutia tváre, ktoré je často reverzibilné)

**•** Pocit brnenia alebo pálenia v rukách a chodidlách

**•** Zápal kĺbov

**•** Zápal vlasových korienkov

**•** Zníženie hmotnosti

**•** Zápal krvných ciev

**•** Problém s nervami, ktorý môže vyvolať bolesť, stratu vnímania a/alebo svalovú slabosť (periférna neuropatia)

**•** Zmeny výsledkov pečeňových testov (zvýšenie ALT, alkalickej fosfatázy a bilirubínu)

**•** Zmeny v elektrickej aktivite srdca (predĺženie QT intervalu)

● Zápal podkožného tukového tkaniva

• Nezvyčajné výsledky krvného vyšetrenia obličiek (zvýšená hladina kreatinínu)

**•** Zmena výsledkov pečeňových testov (zvýšenie GGT)

**•** Znížený počet bielych krviniek (neutropénia)

**•** Nízky počet krvných doštičiek (trombocytopénia)

**•** Bolestivé miesta v ústach alebo vredy v ústach, zápal slizníc (stomatitída).

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

**•** Alergické reakcie, ktoré môžu zahŕňať opuch tváre a ťažkosti s dýchaním

**•** Upchatie krvného prietoku do časti oka (oklúzia retinálnej vény)

**•** Zápal pankreasu

**•** Zmeny výsledkov pečeňových laboratórnych testov alebo poškodenie pečene, vrátane závažného poškodenia pečene, keď je pečeň poškodená do tej miery, že nie je schopná plne vykonávať svoju funkciu

**•** Typ rakoviny (nekožný karcinóm z dlaždicových buniek)

• Zhrubnutie hlbokých tkanív v chodidle, ktoré môže obmedzovať funkčnosť nohy, ak je závažné

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

• Zhoršenie typu pre-existujúceho typu rakoviny s mutáciami RAS (chronická myeloidná leukémia, pankreatický adenokarcinóm)

• Typ závažnej kožnej reakcie charakterizovanej vyrážkou sprevádzanou horúčkou a zápalom vnútorných orgánov ako sú pečeň a obličky

● Zápalové ochorenie postihujúce hlavne kožu, pľúca a oči (sarkoidóza)

• Typy poškodenia obličiek vyznačujúce sa zápalom (akútna intersticiálna nefritída) alebo poškodením tubulov (kanálikov) obličiek (akútna tubulárna nekróza).

**Hlásenie nežiaducich účinkov**

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

**5. Ako uchovávať Zelboraf**

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

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

**6. Obsah balenia a ďalšie informácie**

**Čo Zelboraf obsahuje**

**•** Liečivo je vemurafenib. Každá filmom obalená tableta obsahuje 240 miligramov (mg) vemurafenibu (ako ko-precipitát vemurafenibu a acetátu sukcinátu hypromelózy).

**•** Ďalšie zložky sú:

**•** Jadro tablety**:** bezvodý koloidný oxid kremičitý, sodná soľ kroskarmelózy, hydroxypropylmetylcelulóza a magnéziumstearát

**•** Filmový obal: červený oxid železitý (E172), makrogol 3350, polyvinylalkohol, mastenec a oxid titaničitý (E171).

**Ako vyzerá Zelboraf a obsah balenia**

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

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

**Držiteľ rozhodnutia o registrácii**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Nemecko

**Výrobca**

Roche Pharma AG

Emil-Barell-Strasse

D-79639

Grenzach-Wyhlen

Nemecko

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

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien,**  **Luxembourg/Luxemburg**  N.V. Roche S.A.  België/Belgique/Belgien  Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11 | **Latvija**  Roche Latvija SIA  Tel: +371 - 6 7039831 |
| **България**  Рош България ЕООД  Тел: +359 2 474 5444 | **Lietuva**  UAB “Roche Lietuva”  Tel: +370 5 2546799 |
| **Česká republika**  Roche s. r. o.  Tel: +420 - 2 20382111 | **Magyarország**  Roche (Magyarország) Kft.  Tel: +36 - 1 279 4500 |
| **Danmark**  Roche Pharmaceuticals A/S  Tlf: +45 - 36 39 99 99 | **Nederland**  Roche Nederland B.V.  Tel: +31 (0) 348 438050 |
| **Deutschland**  Roche Pharma AG  Tel: +49 (0) 7624 140 | **Norge**  Roche Norge AS  Tlf: +47 - 22 78 90 00 |
| **Eesti**  Roche Eesti OÜ  Tel: + 372 - 6 177 380 | **Österreich**  Roche Austria GmbH  Tel: +43 (0) 1 27739 |
| **Ελλάδα, Kύπρος**  Roche (Hellas) A.E.  Ελλάδα  Τηλ: +30 210 61 66 100 | **Polska**  Roche Polska Sp.z o.o.  Tel: +48 - 22 345 18 88 |
| **España**  Roche Farma S.A.  Tel: +34 - 91 324 81 00 | **Portugal**  Roche Farmacêutica Química, Lda  Tel: +351 - 21 425 70 00 |
| **France**  Roche  Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00 | **România**  Roche România S.R.L.  Tel: +40 21 206 47 01 |
| **Hrvatska**  Roche d.o.o.  Tel: +385 1 4722 333 | **Slovenija**  Roche farmacevtska družba d.o.o.  Tel: +386 - 1 360 26 00 |
| **Ireland, Malta**  Roche Products (Ireland) Ltd.  Ireland/L-Irlanda  Tel: +353 (0) 1 469 0700 | **Slovenská republika**  Roche Slovensko, s.r.o.  Tel: +421 - 2 52638201 |
| **Ísland**  Roche Pharmaceuticals A/S  c/o Icepharma hf  Sími: +354 540 8000 | **Suomi/Finland**  Roche Oy  Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500 |
| **Italia**  Roche S.p.A.  Tel: +39 - 039 2471 | **Sverige**  Roche AB  Tel: +46 (0) 8 726 1200 |

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

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky [http://www.ema.europa.eu](http://www.emea.europa.eu)/.