

PRILOGA I

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Zelboraf 240 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 240 mg vemurafeniba (v obliki precipitata vemurafeniba in hipromeloze acetat sukcinata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

Rožnatobelega do oranžnobelega, ovalne, bikonveksne filmsko obložene tablete, približno 19 mm v premeru, z oznako VEM, vtisnjeno na eni strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Vemurafenib je indiciran za samostojno zdravljenje odraslih bolnikov z neresektabilnim ali metastatskim melanomom, s pozitivno mutacijo BRAF V600 (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z vemurafenibom mora uvesti in nadzorovati usposobljen zdravnik, ki ima izkušnje z uporabo zdravil za zdravljenje raka.

Pred uporabo vemurafeniba je treba z validirano preiskavo potrditi, da ima bolnik tumor s pozitivno mutacijo BRAF V600 (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Odmerjanje

Priporočeni odmerek vemurafeniba je 960 mg (4 tablete po 240 mg) dvakrat na dan (to ustreza celotnemu dnevniemu odmerku 1920 mg). Vemurafenib lahko vzamemo s hrano ali brez nje, izogibati pa se moramo stalnemu jemanju obeh dnevnih odmerkov na prazen želodec (glejte poglavje 5.2).

Trajanje zdravljenja

Zdravljenje z vemurafenibom moramo nadaljevati do napredovanja bolezni ali pojava nesprejemljive toksičnosti (glejte preglednici 1 in 2 spodaj).

Izpuščeni odmerki

Če bolnik izpusti odmerek, ga lahko vzame do 4 ure pred naslednjim odmerkom za ohranitev sheme dvakrat na dan. Obeh odmerkov pa ne sme vzeti hkrati.

Bruhanje

Če bolnik po zaužitju vemurafeniba bruha, ne sme vzeti dodatnega odmerka zdravila, ampak mora z zdravljenjem normalno nadaljevati.

Prilagoditve odmerjanja

Za obvladovanje neželenih učinkov ali ob podaljšanju intervala QTc je potrebno zmanjšanje odmerka, začasna prekinitve in/ali dokončno prenehanje zdravljenja (glejte preglednici 1 in 2 spodaj). Zmanjšanje odmerka pod 480 mg dvakrat na dan ni priporočljivo.

Če se pri bolniku pojavi ploščatocelični karcinom kože, priporočamo nadaljevanje zdravljenja brez zmanjšanja odmerka vemurafeniba (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Preglednica 1: Shema prilagajanja odmerka glede na stopnjo katerega koli neželenega dogodka

Stopnja neželenega dogodka (CTC-AE)^(a)	Priporočena prilagoditev odmerka
Stopnja 1 ali stopnja 2 (prenosljivo)	Ohranite odmerek vemurafeniba 960 mg dvakrat na dan.
Stopnja 2 (neprenosljivo) ali stopnja 3	
1. pojav katerega koli neželenega dogodka stopnje 2 ali 3	Prekinite zdravljenje, dokler se neželeni dogodek ne zniža na stopnjo 0 do 1. Ponovno začnite z odmerkom 720 mg dvakrat na dan (ali 480 mg, če je odmerek že bil zmanjšan).
2. pojav katerega koli neželenega dogodka stopnje 2 ali 3 ali prisotnost tudi po prekinitvi zdravljenja	Prekinite zdravljenje, dokler se neželeni dogodek ne zniža na stopnjo 0 do 1. Ponovno začnite z odmerkom 480 mg dvakrat na dan (ali dokončno prenehajte, če je odmerek že bil zmanjšan na 480 mg dvakrat na dan).
3. pojav katerega koli neželenega dogodka stopnje 2 ali 3 ali prisotnost tudi po 2. zmanjšanju odmerka	Dokončno prenehajte z zdravljenjem.
Stopnja 4	
1. pojav katerega koli neželenega dogodka stopnje 4	Dokončno prenehajte z zdravljenjem ali ga prekinite, dokler se neželeni dogodek ne zniža na stopnjo 0 do 1. Ponovno začnite z odmerkom 480 mg dvakrat na dan (ali dokončno prenehajte, če je odmerek že bil znižan na 480 mg dvakrat na dan).
2. pojav katerega koli neželenega dogodka stopnje 4 ali prisotnost katerega koli neželenega dogodka stopnje 4 po 1. zmanjšanju odmerka	Dokončno prenehajte z zdravljenjem.

^(a)Izrazitost kliničnih neželenih dogodkov je ocenjena po CTC-AE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) v 4.0.

V nekontrolirani, odprti študiji faze II pri predhodno zdravljenih bolnikih z metastatskim melanomom so opazili podaljšanje intervala QT, odvisnega od izpostavljenosti vemurafenibu. Obvladovanje podaljšanja intervala QTc lahko zahteva posebne ukrepe za spremljanje bolnika (glejte poglavje 4.4).

Preglednica 2: Shema prilagajanja odmerka glede na podaljšanje intervala QT

Vrednost intervala QTc	Priporočena prilagoditev odmerka
Interval QTc > 500 ms pred pričetkom zdravljenja	Zdravljenje ni priporočljivo.
Zvišanje intervala QTc na > 500 ms in sprememba intervala za > 60 ms od vrednosti pred zdravljenjem	Dokončno prenehajte z zdravljenjem.
1. pojav intervala QTc > 500 ms med zdravljenjem, sprememba intervala pa ostane < 60 ms od vrednosti pred zdravljenjem	Zdravljenje začasno prekinite dokler se interval QTc ne zniža pod 500 ms. Za ukrepe spremljanja glejte poglavje 4.4. Ponovno začnite z odmerkom 720 mg dvakrat na dan (ali 480 mg dvakrat na dan, če je odmerek že bil zmanjšan).
2. pojav intervala QTc > 500 ms med zdravljenjem, sprememba intervala pa ostane < 60 ms od vrednosti pred zdravljenjem	Zdravljenje začasno prekinite dokler se interval QTc ne zniža pod 500 ms. Za ukrepe spremljanja glejte poglavje 4.4. Ponovno začnite z odmerkom 480 mg dvakrat na dan (ali dokončno prekinite z zdravljenjem, če je odmerek že bil zmanjšan na 480 mg dvakrat na dan).
3. pojav intervala QTc > 500 ms med zdravljenjem, sprememba intervala pa ostane < 60 ms od vrednosti pred zdravljenjem	Dokončno prenehajte z zdravljenjem.

Posebne populacije

Starejši bolniki

Za bolnike, starejše od 65 let, prilagajanje odmerka ni potrebno.

Okvara ledvic

O bolnikih z okvaro ledvic je na voljo malo podatkov. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic tveganja za povečano izpostavljenost ne moremo izključiti. Bolnike s hudo okvaro ledvic je tako treba pozorno spremljati (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Okvara jeter

O bolnikih z okvaro jeter je na voljo malo podatkov. Ker se vemurafenib izloča skozi jetra, so bolniki z zmerno do hudo okvaro jeter lahko bolj izpostavljeni in jih je treba pozorno spremljati (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost vemurafeniba pri otrocih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavjih 4.8, 5.1 in 5.2, vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

Bolniki, ki niso bele rase

Varnost in učinkovitost vemurafeniba pri bolnikih, ki niso belci, še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Vemurafenib je namenjen peroralni uporabi. Tablete je treba zaužiti cele, z vodo. Ne sme se jih žvečiti ali zdrobiti.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pred uporabo vemurafeniba je treba z validirano preiskavo potrditi, da ima bolnik tumor s pozitivno mutacijo BRAF V600. Dokazi o učinkovitosti in varnosti vemurafeniba pri bolnikih s tumorji z izraženo redko BRAF V600 mutacijo, ki ni V600E ali V600K, niso prepričljivi (glejte poglavje 5.1). Vemurafeniba se ne sme uporabljati pri bolnikih z malignim melanomom, ki ima divji tip BRAF.

Preobčutljivostne reakcije

V povezavi z vemurafenibom so bile opisane resne preobčutljivostne reakcije, vključno z anafilaksijo (glejte poglavji 4.3 in 4.8). Hude preobčutljivostne reakcije lahko vključujejo Stevens-Johnsonov sindrom, generaliziran izpuščaj, eritem ali hipotenzijo. Pri bolnikih, pri katerih se pojavijo resne preobčutljivostne reakcije, je treba zdravljenje z vemurafenibom dokončno opustiti.

Kožne reakcije

Pri bolnikih, ki so prejeli vemurafenib, so v ključnem kliničnem preskušanju poročali o hudih kožnih reakcijah, vključno z redkim Stevens-Johnsonovim sindromom in toksično epidermalno nekrolizo. Po prihodu vemurafeniba na trg so v povezavi z njim poročali o reakciji na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS, *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*) (glejte poglavje 4.8). Pri bolnikih, pri katerih se pojavi huda kožna reakcija, je treba zdravljenje z vemurafenibom dokončno opustiti.

Povečanje toksičnosti obsevanja

Pri bolnikih, ki so se pred, med ali po zdravljenju z vemurafenibom zdravili z obsevanjem, so poročali o primerih vnetnih reakcij na mestu obsevanja (t.i. *radiation recall*) in povečane občutljivosti na obsevanje. Večina primerov je bila po naravi kožnih, a nekaj primerov, ki je vključevalo visceralne organe, je imelo smrtni izid (glejte poglavji 4.5 in 4.8).

Pri sočasni ali zaporedni uporabi vemurafeniba in obsevanja je potrebna previdnost.

Podaljšanje intervala QT

V nekontrolirani, odprti študiji faze II pri predhodno zdravljenih bolnikih z metastatskim melanomom, so opazili podaljšanje intervala QT, odvisnega od izpostavljenosti vemurafenibu (glejte poglavje 4.8). Podaljšanje intervala QT lahko poveča tveganje za ventrikularne aritmije, vključno s t. i. *Torsade de Pointes*. Z vemurafenibom ni priporočljivo zdraviti bolnikov z elektrolitskimi motnjami (vključno z magnezijem), ki jih ni mogoče odpraviti, bolnikov s sindromom dolgega intervala QT in bolnikov, zdravljenih z zdravili, ki podaljšajo interval QT.

Pred zdravljenjem z vemurafenibom, en mesec po zdravljenju in po spremembi odmerka je treba pri vseh bolnikih posneti elektrokardiogram (EKG) in kontrolirati elektrolite (vključno z magnezijem). Nadaljnje kontrole so priporočljive predvsem pri bolnikih z zmerno do hudo jetrno okvaro, in sicer mesečno prve 3 mesece zdravljenja, potem pa na 3 mesece oziroma pogosteje, če je to klinično indicirano. Zdravljenja z vemurafenibom ni priporočljivo uvesti pri bolnikih, ki imajo interval QTc > 500 milisekund (ms). Če se interval QTc med zdravljenjem podaljša prek 500 ms, je treba zdravljenje z vemurafenibom začasno prekiniti, odpraviti nepravilnosti elektrolitov (vključno z magnezijem) in obvladati srčne dejavnike tveganja za podaljšanje intervala QT (npr. kongestivno srčno popuščanje, bradiaritmije). Zdravljenje se sme znova začeti, ko se interval QTc skrajša pod 500 ms; uporabiti je treba manjši odmerek, tako kot je opisano v preglednici 2. Če je interval QTc > 500 ms in tudi spremenjen za > 60 ms od vrednosti pred zdravljenjem, je priporočljivo vemurafenib dokončno opustiti.

Bolezni oči

Poročali so o resnih neželenih učinkih na očeh, vključno z uveitisom, iritisom in zaporo mrežnične vene. Bolnikom je treba oči redno kontrolirati glede morebitnih neželenih učinkov na očeh.

Ploščatocelični karcinom kože

Pri bolnikih, zdravljenih z vemurafenibom, so bili opisani primeri ploščatoceličnega karcinoma kože, vključno s ploščatoceličnim karcinomom, opredeljenim kot keratoakantom ali mešani keratoakantom (glejte poglavje 4.8).

Priporočljivo je, da vsi bolniki pred uvedbo zdravljenja opravijo dermatološki pregled in da so med zdravljenjem deležni rednih kontrol. Vsako sumljivo spremembo je treba izrezati, poslati na histopatološko oceno in jo zdraviti v skladu z lokalnimi smernicami. Med zdravljenjem in do šest mesecev po zdravljenju ploščatoceličnega karcinoma mora zdravnik enkrat mesečno pregledati bolnika. Pri bolnikih, ki se jim pojavi ploščatocelični karcinom kože, je priporočljivo nadaljevati zdravljenje brez zmanjšanja odmerka. Nadzor se mora nadaljevati še 6 mesecev po prenehanju zdravljenja z vemurafenibom ali do uvedbe drugega antineoplastičnega zdravljenja. Bolnikom je treba naročiti, naj svojega zdravnika obvestijo o pojavu kakršnih koli sprememb na koži.

Ploščatocelični karcinom, ki se ne nahaja na koži

Pri bolnikih, ki so prejeli vemurafenib v kliničnih preskušanjih, so poročali o primerih ploščatoceličnega karcinoma, ki se ne nahaja na koži. Bolnikom je treba pred uvedbo zdravljenja in na 3 mesece med zdravljenjem pregledati glavo in vrat (pregled mora obsegati vsaj ogled ustne sluznice in palpacijo bezgavk). Poleg tega morajo bolniki pred zdravljenjem in na 6 mesecev med zdravljenjem opraviti računalniško tomografijo (CT) prsnega koša.

Pred in po končanem zdravljenju ali kadar je klinično indicirano, je priporočljivo opraviti pregled zadnjika in ginekološki pregled (pri ženskah).

Po prenehanju zdravljenja z vemurafenibom se mora nadzor glede ploščatoceličnega karcinoma, ki se ne nahaja na koži, nadaljevati še 6 mesecev ali do uvedbe drugega antineoplastičnega zdravljenja. Nenormalne spremembe je treba obravnavati v skladu s klinično prakso.

Novi primarni melanom

V kliničnih preskušanjih so poročali o novih primarnih melanomih. Bolnike s takšnimi primeri so zdravili z ekscizijo, bolniki pa so nadaljevali z zdravljenjem brez prilagoditve odmerka. Nadzor nad pojavom kožnih lezij je treba izvajati, kot je navedeno zgoraj pri ploščatoceličnem karcinomu kože.

Druge malignosti

Glede na mehanizem delovanja lahko vemurafenib povzroči napredovanje rakov, povezanih z mutacijo RAS (glejte poglavje 4.8). Pred dajanjem vemurafeniba bolnikom, ki so imeli ali imajo raka, povezanega z mutacijo RAS, skrbno razmislite o koristih in tveganjih.

Pankreatitis

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Zelboraf, so poročali o pankreatitisu. Nepojasnjeno bolečino v trebuhu je treba nemudoma preiskati (vključno z določitvijo serumske amilaze in lipaze). Bolnike je treba skrbno spremljati, ko po epizodi pankreatitisa ponovno uvedemo vemurafenib.

Poškodbe jeter

Med uporabo vemurafeniba so poročali o poškodbah jeter, vključno s primeri hudih poškodb (glejte poglavje 4.8). Pred uvedbo zdravljenja je treba izmeriti jetrne encime (transaminaze in alkalno fosfatazo) ter bilirubin in jih spremljati mesečno med zdravljenjem oz. kot je klinično indicirano. Laboratorijske nepravilnosti je treba obvladati z zmanjšanjem odmerka, prekinitvijo zdravljenja ali prenehanjem zdravljenja (glejte poglavji 4.2 in 4.8).

Ledvična toksičnost

Med uporabo vemurafeniba so poročali o ledvični toksičnosti v razponu od zvišanega serumskega kreatinina do akutnega intersticijskega nefritisa in akutne tubulne nekroze. Serumski kreatinin je treba izmeriti pred začetkom zdravljenja in ga med zdravljenjem spremljati, kot je klinično indicirano (glejte poglavji 4.2 in 4.8).

Jetrna okvara

Bolnikom z jetrno okvaro začetnih odmerkov ni treba prilagajati. Bolnike, ki imajo zaradi metastaz v jetrih blago jetrno okvaro in nimajo hiperbilirubinemije, se lahko nadzoruje v skladu s splošnimi priporočili. Podatkov o bolnikih z zmerno do hudo jetrno okvaro je le malo. Izpostavljenost je lahko večja pri bolnikih z zmerno do hudo jetrno okvaro (glejte poglavje 5.2). Tako je posebej po prvih tednih zdravljenja potreben skrben nadzor, saj lahko po daljšem obdobju (več tednih) pride do kopičenja. Prav tako je vsak mesec, prve 3 mesece zdravljenja priporočljivo opraviti EKG pregled.

Ledvična okvara

Bolnikom z blago ali zmerno ledvično okvaro začetnih odmerkov ni treba prilagajati. Podatkov o bolnikih s hudo ledvično okvaro je malo (glejte poglavje 5.2).

Pri bolnikih s hudo ledvično okvaro je treba vemurafenib uporabljati previdno ter jih pozorno spremljati.

Fotosenzibilnost

Pri bolnikih, ki so v kliničnih študijah prejeli vemurafenib, je bila opisana blaga do huda fotosenzibilnost (glejte poglavje 4.8). Vsem bolnikom je treba naročiti, naj se med jemanjem vemurafeniba ne izpostavljajo soncu. Bolnikom je treba svetovati, naj med jemanjem zdravila za preprečitev sončnih opeklin nosijo zaščitna oblačila in uporabljajo širokospektralno ultravijolično A (UVA)/ultravijolično B (UVB) sredstvo za sončenje in mazilo za ustnice (zaščitni faktor SPF \geq 30), kadar so na prostem.

V primeru fotosenzibilnosti stopnje 2 (neprenosljivo) ali več so priporočljive prilagoditve odmerka (glejte poglavje 4.2).

Dupuytrenova kontraktura in fibromatoza plantarne fascije

Pri jemanju vemurafeniba so poročali o Dupuytrenovi kontrakturi in fibromatozi plantarne fascije. Večina primerov je bila blagih do zmernih, poročali pa so tudi o hudih primerih Dupuytrenove kontrakture, ki je bolnike onesposobila (glejte poglavje 4.8).

Te dogodke je treba obravnavati z zmanjšanjem odmerka, prekinitvijo ali ukinitvijo zdravljenja (glejte poglavje 4.2).

Vplivi vemurafeniba na druga zdravila

Vemurafenib lahko poveča izpostavljenost plazmi tistih zdravil, ki se pretežno presnavljajo s CYP1A2 in zmanjša izpostavljenost plazmi zdravil, ki se pretežno presnavljajo s CYP3A4. Sočasna uporaba vemurafeniba z učinkovinami z ozkim terapevtskim oknom, ki se presnavljajo prek CYP1A2 ali CYP3A4, ni priporočljiva. Pred sočasnim zdravljenjem z vemurafenibom moramo razmisliti o prilagoditvi odmerkov zdravil, ki se pretežno presnavljajo prek CYP1A2 ali CYP3A4, glede na njihovo terapevtsko okno (glejte poglavji 4.5 in 4.6).

Ob sočasnem dajanju varfarina in vemurafeniba sta potrebna previdnost in razmislek o opravljanju dodatnih meritev INR (mednarodno umerjeno razmerje).

Vemurafenib lahko poveča plazemsko izpostavljenost zdravilom, ki so substrati P-gp. Pri sočasnem odmerjanju vemurafeniba s substrati P-gp je potrebna previdnost. Če zdravila, ki so substrati P-gp in imajo ozko terapevtsko okno (npr. digoksin, dabigatran eteksilat, aliskiren), uporabljamo skupaj z vemurafenibom, se lahko razmisli o zmanjšanju odmerka in/ali dodatnem spremljanju koncentracije zdravila (glejte poglavje 4.5).

Vplivi drugih zdravil na vemurafenib

Sočasno dajanje močnih induktorjev CYP3A4, P-gp in glukuronidacije (npr. rifampicina, rifabutina, karbamazepina, fenitoina ali šenjanževke [hipericin]) lahko vodi do zmanjšane izpostavljenosti vemurafenibu, zato se mu je treba izogibati, kadar je to mogoče (glejte poglavje 4.5). Da bi ohranili učinkovitost vemurafeniba, je treba razmisliti o alternativnem zdravljenju, ki ima manjši indukcijski potencial. Pri dajanju vemurafeniba z močnimi zaviralci CYP3A4/P-gp je potrebna previdnost. Bolnike je treba skrbno spremljati glede varnosti in prilagoditi odmerek, če je klinično indicirano (glejte preglednico 1 v poglavju 4.2).

Sočasno dajanje ipilimumaba

Pri sočasni uporabi ipilimumaba (3 mg/kg) in vemurafeniba (960 mg dvakrat na dan ali 720 mg dvakrat na dan) so v preskušanju faze I poročali o asimptomatskih zvišanih transaminaz (ALT/AST $>$ 5 x ULN) in bilirubina (celokupni bilirubin $>$ 3 x ULN) stopnje 3. Glede na te preliminarnе podatke sočasna uporaba ipilimumaba in vemurafeniba ni priporočljiva.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Vplivi vemurafeniba na encime, ki presnavljajo zdravila

Rezultati študije medsebojnega delovanja zdravil *in vivo* pri bolnikih z metastatskim melanomom so pokazali, da je vemurafenib zmeren zaviralec CYP1A2 in induktor CYP3A4.

Sočasna uporaba vemurafeniba z učinkovinami, ki se presnavljajo prek CYP1A2 in imajo ozko terapevtsko okno (npr. agomelatinom, alosetronom, duloksetinom, melatoninom, ramelteonom, takrinom, tizanidinom, teofilinom), ni priporočljiva. Če se sočasnemu dajanju ne moremo izogniti, je potrebna previdnost, ker lahko vemurafenib poveča izpostavljenost v plazmi zdravilom, ki so substrati CYP1A2. Če je klinično indicirano, lahko pride v poštev zmanjšanje odmerka sočasno uporabljenega substrata CYP1A2.

Sočasno dajanje vemurafeniba in kofeina je kofeinu (substratu CYP1A2) 2,6-kratno povečalo izpostavljenost v plazmi (AUC). V drugem kliničnem preskušanju je vemurafenib povečal C_{max} in AUC enkratnega 2-mg odmerka tizanidina (substrata CYP1A2): C_{max} približno 2,2-krat in AUC približno 4,7-krat.

Sočasna uporaba vemurafeniba z učinkovinami, ki se presnavljajo prek CYP3A4 in imajo ozko terapevtsko okno, ni priporočljiva. Če se sočasnemu dajanju ne moremo izogniti, moramo upoštevati, da vemurafenib lahko zmanjša plazemske koncentracije zdravil, ki so substrati CYP3A4, zato se njihova učinkovitost lahko zmanjša. Tako je lahko učinkovitost kontracepcijskih tablet, ki se presnavljajo s CYP3A4 in se uporabljajo sočasno z vemurafenibom, zmanjšana. Pri substratih CYP3A4, ki imajo ozko terapevtsko okno, se lahko razmisli o prilagoditvi odmerka, če je klinično indicirano (glejte poglavji 4.4 in 4.6). V kliničnem preskušanju je sočasno dajanje vemurafeniba z midazolamom zmanjšalo AUC midazolama (substrata CYP3A4) za povprečno 39 % (in največ do 80 %).

Blaga indukcija CYP2B6 z vemurafenibom je bila opažena *in vitro*, pri 10 μ M koncentraciji vemurafeniba. Zaenkrat še ni znano, ali lahko vemurafenib pri 100 μ M koncentraciji v plazmi, ki je bila opažena pri bolnikih v stanju dinamičnega ravnovesja (približno 50 μ g/ml), zmanjša plazemske koncentracije sočasno dajanih substratov CYP2B6, kot je bupropion.

Sočasno dajanje vemurafeniba z varfarinom (substratom CYP2C9) je povečalo AUC varfarina v serumu za 18 %. Pri sočasnem dajanju varfarina in vemurafeniba sta potrebna previdnost in razmislek o opravljanju dodatnih meritev INR (mednarodno umerjeno razmerje) (glejte poglavje 4.4).

Vemurafenib je *in vitro* zmerno zaviral CYP2C8. Kaj ta ugotovitev pomeni pri *in vivo* pogojih, ni znano, tveganja za klinično pomemben učinek na sočasno uporabljene učinkovine, ki so substrati CYP2C8, pa ni mogoče izključiti. Pri sočasnem dajanju substratov CYP2C8 z ozkim terapevtskim oknom je potrebna previdnost, ker vemurafenib lahko poveča njihove koncentracije.

Zaradi dolge razpolovne dobe vemurafeniba je mogoče, da popolnega zaviralnega učinka vemurafeniba na sočasno dajano zdravilo ne opazimo, dokler ne mine 8 dni zdravljenja z vemurafenibom.

Po končanem zdravljenju z vemurafenibom bo morda potreben 8-dnevni premor, da se izognemo interakcijam z nadaljnjim zdravljenjem.

Zdravljenje z obsevanjem

Pri bolnikih, zdravljenih z vemurafenibom, so poročali o povečanju toksičnosti obsevanja (glejte poglavji 4.4 in 4.8). V večini primerov so bolniki prejeli protokole obsevanja z 2 Gy/dan ali več (hipofrakcionirane protokole).

Učinki vemurafeniba na transportne sisteme zdravil

Študije *in vitro* so pokazale, da je vemurafenib zaviralec izločevalnih prenašalcev, P-glikoproteina (P-gp) in proteina pri odpornosti raka dojke (BCRP, *breast cancer resistance protein*).

Klinična študija medsebojnega delovanja med zdravili je pokazala, da so večkratni peroralni odmerki vemurafeniba (960 mg dvakrat dnevno) povečali izpostavljenost substratu P-gp digoksinu po uporabi enkratnega peroralnega odmerka, AUC_{zadnja} digoksina se je povečala približno 1,8-krat, njegova C_{max} pa približno 1,5-krat.

Ob sočasni uporabi vemurafeniba in substrata P-gp (npr. aliskirena, ambrisentana, kolhicina, dabigatran eteksilata, digoksina, everolimusa, feksofenadina, lapatiniba, maraviroka, nilotiniba, posakonazola, ranolazina, sirolimusa, sitagliptina, talinolola, topotekana) je potrebna previdnost. Razmisli se lahko o zmanjšanju odmerka sočasno uporabljenega zdravila, če je to klinično indicirano. Pri uporabi zdravil, ki so substrati P-gp in imajo ozko terapevtsko okno (npr. digoksina, dabigatran eteksilata, aliskirena), je treba razmisliti o dodatnem spremljanju koncentracije zdravila (glejte poglavje 4.4).

Učinki vemurafeniba na zdravila, ki so substrati BCRP, niso znani. Možnosti, da vemurafenib poveča izpostavljenost zdravilom, ki se prenašajo z BCRP (npr. metotreksatu, mitoksantronu, rosuvastatinu), ni mogoče izključiti.

Številna zdravila za zdravljenje raka so substrati BCRP, zato obstaja teoretično tveganje za medsebojno delovanje z vemurafenibom.

Možen vpliv vemurafeniba na druge prenašalce trenutno ni znan.

Vplivi sočasno uporabljenih zdravil na vemurafenib

Študije *in vitro* kažejo, da sta presnova s CYP3A4 in glukuronidacija odgovorni za presnovo vemurafeniba. Zdi se, da je tudi izločanje z žolčem pomembna pot izločanja. Študije *in vitro* so pokazale, da je vemurafenib substrat izločevalnih prenašalcev, P-gp in BCRP. Trenutno ni znano, ali je vemurafenib tudi substrat drugih prenašalnih beljakovin. Sočasno dajanje močnih zaviralcev/induktorjev CYP3A4 ali zaviralcev/induktorjev aktivnosti prenašalnih beljakovin lahko spremeni koncentracije vemurafeniba.

Sočasno dajanje itraconazola, močnega zaviralca CYP3A4/P-gp, je povečalo AUC vemurafeniba v stanju dinamičnega ravnovesja za približno 40 %. Vemurafenib je treba uporabljati previdno v kombinaciji z močnimi zaviralci CYP3A4, glukuronidacije in/ali prenašalnih beljakovin (npr. ritonavirjem, sakvinavirjem, telitromicinom, ketokonazolom, itraconazolom, vorikonazolom, posakonazolom, nefazodonom, atazanavirjem). Bolnike, ki se sočasno zdravijo s temi zdravili, je treba skrbno spremljati glede varnosti in prilagoditi odmerke, če je klinično indicirano (glejte preglednico 1 v poglavju 4.2).

V klinični študiji je sočasna uporaba enkratnega 960-mg odmerka vemurafeniba z rifampicinom značilno zmanjšala izpostavljenost vemurafenibu v plazmi za približno 40 %. Sočasna uporaba močnih induktorjev P-gp, glukuronidacije in/ali CYP3A4 (npr. rifampicina, rifabutina, karbamazepina, fenitoina ali šentjanževke [*Hypericum perforatum*]) lahko vodi v suboptimalno izpostavljenost vemurafenibu in se ji je treba izogibati.

Vplivi zaviralcev P-gp in BCRP, ki niso tudi močni zaviralci CYP3A4, niso znani. Ne moremo pa izključiti možnosti, da lahko takšna zdravila prek vpliva na P-gp (npr. verapamil, ciklosporin, kinidin) ali BCRP (npr. ciklosporin, gefitinib) vplivajo na farmakokinetiko vemurafeniba.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri ženskah

Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem in vsaj še 6 mesecev po zdravljenju uporabljati učinkovito kontracepcijsko zaščito.

Vemurafenib lahko zmanjša učinkovitost hormonskih kontraceptivov (glejte poglavje 4.5).

Nosečnost

Podatkov o uporabi vemurafeniba pri nosečnicah ni.

Vemurafenib ni pokazal znakov teratogenosti pri zarodkih podgan ali kunčjih samic (glejte poglavje 5.3). V študijah na živalih so ugotovili, da vemurafenib prehaja placento. Na podlagi mehanizma delovanja lahko vemurafenib, če ga jemlje nosečnica, povzroči škodo plodu. Nosečnice ne smejo prejemati vemurafeniba, razen če možne koristi za mater odtehtajo možna tveganja za plod.

Dojenje

Ni znano, ali se vemurafenib izloča v materino mleko. Tveganja za dojenega novorojenca/otroka ne moremo izključiti. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem zdravljenja z vemurafenibom, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

Plodnost

Posebne študije na živalih, ki bi ocenile vpliv vemurafeniba na plodnost, niso bile izvedene. Pri študijah toksičnosti s ponavljajočimi se odmerki pri podganah in psih niso opazili histopatoloških sprememb na reproduktivnih organih samcev in samic (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Vemurafenib ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Bolnikom je treba povedati, da se lahko pojavita utrujenost in težave z očmi, kar sta lahko razloga, da ne vozijo.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Med najpogostejšimi neželenimi učinki vseh stopenj (> 30 %), o katerih so poročali v zvezi z vemurafenibom, so artralgijska bolečina, utrujenost, kožni izpuščaji, fotosenzibilna reakcija, alopecija, navzea, diareja, glavobol, srbenje, bruhanje, kožni papilomi in hiperkeratoza. Najbolj pogosti ($\geq 5\%$) neželeni učinki stopnje 3 so bili ploščatocelični karcinom kože, keratoakantom, izpuščaji, artralgijska bolečina in zvišana gama-glutamilttransferaza (GGT). Ploščatocelični karcinom kože so večinoma zdravili z lokalno ekscizijo.

Povzetek neželenih učinkov, prikazan v preglednicah

Neželeni učinki, o katerih so poročali pri bolnikih z melanomom, so navedeni spodaj po organskih sistemih MedDRA, pogostnosti in stopnji izrazitosti. Za razvrstitev pogostnosti je uporabljen naslednji dogovor:

Zelo pogosti: $\geq 1/10$

Pogosti: $\geq 1/100$ do $< 1/10$

Občasni: $\geq 1/1000$ do $< 1/100$

Redki: $\geq 1/10.000$ do $< 1/1000$

Zelo redki: $< 1/10.000$

V tem poglavju navedeni neželeni učinki temeljijo na rezultatih 468 bolnikov, vključenih v randomizirano, odprto študijo faze III pri odraslih bolnikih z neresektabilnim melanomom ali melanomom stadija IV s pozitivno mutacijo BRAF V600 ter študijo faze II z eno skupino pri bolnikih z melanomom stadija IV s pozitivno mutacijo BRAF V600, pri katerih vsaj eno predhodno sistemsko zdravljenje ni bilo uspešno (glejte poglavje 5.1). Navedeni so tudi neželeni učinki iz varnostnih poročil vseh kliničnih preskušanj in obdobja po prihodu zdravila na trg. Vsi vključeni izrazi temeljijo na največjem deležu, zabeleženem v kliničnih preskušanjih faze II in III. V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti; neželeni učinki so bili poročani v skladu z lestvico skupnih kriterijev toksičnosti (NCI-CTCAE v4.0).

Preglednica 3: Neželjeni učinki, ki so se pojavili pri bolnikih, zdravljenih z vemurafenibom v študiji faze II in III in dogodki iz varnostnih poročil vseh preskušanj⁽¹⁾ in obdobja po prihodu zdravila na trg⁽²⁾

Organski sistem	<i>Zelo pogosti</i>	<i>Pogosti</i>	<i>Občasni</i>	<i>Redki</i>
Infekcijske in parazitske bolezni		folikulitis		
Benigne, maligne in neopredeljene neoplazme (vključno s cistami in polipi)	ploščatocelični karcinom kože ^(d) , keratoakantom, seboroična keratoza, kožni papilom	bazalnocelični karcinom, novi primarni melanom ⁽³⁾	ploščatocelični karcinom, ki se ne nahaja na koži ⁽¹⁾⁽³⁾	kronična mielomonocitna levkemija ⁽²⁾⁽⁴⁾ , adenokarcinom trebušne slinavke ⁽⁵⁾
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		nevtropenija, trombocitopenija ⁽⁶⁾		
Bolezni imunskega sistema				sarkoidoza ^{(1)(2)(j)}
Presnovne in prehranske motnje	zmanjšanje teka			
Bolezni živčevja	glavobol, disgevizija, omotica	ohromelost sedmega živca, periferna nevropatija		
Očesne bolezni		uveitis	zapora mrežnične vene, iridociklitis	
Žilne bolezni		vaskulitis		
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	kašelj			
Bolezni prebavil	driska, bruhanje, slabost, zaprtost	stomatitis	pankreatitis ⁽²⁾	
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov			poškodba jeter ^{(1)(2)(g)}	
Bolezni kože in podkožja	fotosenzibilna reakcija, aktinična keratoza, kožni izpuščaj, makulopapulozen izpuščaj, srbenje, hiperkeratoza, eritem, sindrom palmarno-plantarne eritrodisezije, alopecija, suha koža, sončne opekline	papulozen izpuščaj, panikulitis (vključno z nodoznim eritemom), pilarna keratoza	toksična epidermalna nekroliza ^(e) , Stevens-Johnsonov sindrom ^(f)	reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi ⁽¹⁾⁽²⁾

Organski sistem	<i>Zelo pogosti</i>	<i>Pogosti</i>	<i>Občasni</i>	<i>Redki</i>
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	artralgija, mialgija, bolečina v okončini, mišično-skeletne bolečine, bolečine v hrbtu	artritis	fibromatoza plantarne fascije ⁽¹⁾⁽²⁾ , Dupuytrenova kontraktura ⁽¹⁾⁽²⁾	
Bolezni sečil				akutni intersticijski nefritis ^{(1)(2)(h)} , akutna tubulna nekroza ^{(1)(2)(h)}
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	utrujenost, pireksija, periferni edem, astenija			
Preiskave		zvišana ALT ^(c) , zvišana alkalna fosfataza ^(c) , zvišana AST ^(c) , zvišan bilirubin ^(c) , zvišan GGT ^(c) , izguba telesne mase, podaljšan QT na elektrokardiogramu, zvišan kreatinin v krvi ^{(1)(2)(h)}		
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih		povečanje toksičnosti obsevanja ⁽¹⁾⁽²⁾⁽ⁱ⁾		

⁽¹⁾ Dogodki iz varnostnih poročil kliničnih preskušanj.

⁽²⁾ Dogodki iz obdobja po prihodu zdravila na trg.

⁽³⁾ Vzročna povezava med zdravilom in neželenim dogodkom je vsaj možna.

⁽⁴⁾ Napredovanje že prej obstoječe kronične mielomonocitne levkemije z mutacijo NRAS.

⁽⁵⁾ Napredovanje že obstoječega adenokarcinoma trebušne slinavke z mutacijo KRAS.

⁽⁶⁾ Izračunano na podlagi študij faze II in faze III.

Opis izbranih neželenih učinkov

Zvišanje jetrnih encimov^(c)

Nenormalnosti jetrnih encimov, zabeležene v klinični študiji faze III, so izražene spodaj kot delež bolnikov, ki so se jim nenormalnosti jetrnih encimov spremenile od izhodišča do stopnje 3 ali 4:

- zelo pogosti: GGT (gama-glutamiltransferaza);
- pogosti: ALT (alanin aminotransferaza), alkalna fosfataza, bilirubin;
- občasni: AST (aspartat aminotransferaza).

Zvišanja ALT, alkalne fosfataze ali bilirubina do stopnje 4 ni bilo.

Poškodba jeter^(g)

V skladu z merili za poškodbo jeter, povzročeno z zdravili, ki jih je razvila mednarodna strokovna delovna skupina, sestavljena iz zdravnikov in znanstvenikov, je bila poškodba jeter opredeljena kot ena od spodnjih laboratorijskih nenormalnosti:

- $\geq 5 \times$ ULN ALT,
- $\geq 2 \times$ ULN ALP (brez drugih vzrokov zvišanja ALP),
- $\geq 3 \times$ ULN ALT s hkratnim zvišanjem koncentracije bilirubina $> 2 \times$ ULN.

Ploščatocelični karcinom kože^(d)

Pri bolnikih, zdravljenih z vemurafenibom, so poročali o primerih ploščatoceličnega karcinoma kože. V študijah je bila incidenca ploščatoceličnega karcinoma kože pri bolnikih, zdravljenih z vemurafenibom, približno 20-%. Večina izrezanih sprememb, ki jih je pregledal neodvisen centralni histopatološki laboratorij, je bilo opredeljenih kot ploščatocelični karcinom keratoakantomske podvrste ali z mešanimi keratoakantomskimi značilnostmi (52 %). Večina sprememb, opredeljenih kot "drugo" (43 %), so bile benigne kožne spremembe (npr. navadna bradavica, aktinična keratoza, benigna keratoza, cista/benigna cista). Ploščatocelični karcinom kože se je po navadi pojavil zgodaj med zdravljenjem; mediana časa do prvega pojava je bila od 7 do 8 tednov. Med bolniki, pri katerih se je pojavil ploščatocelični karcinom kože, je bilo približno 33 % takšnih, pri katerih se je pojavil več kot enkrat; mediana časa med pojavi je bila 6 tednov. Primere ploščatoceličnega karcinoma kože so praviloma obvladali s preprosto ekscizijo in bolniki so v glavnem nadaljevali zdravljenje brez prilagoditve odmerka (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Ploščatocelični karcinom, ki se ne nahaja na koži

Pri bolnikih, ki so prejeli vemurafenib v kliničnih preskušanjih, so poročali o primerih ploščatoceličnega karcinoma, ki se ne nahaja na koži. Njegov morebiten pojav je treba nadzorovati, kot je opisano v poglavju 4.4.

Novi primarni melanom

V kliničnih preskušanjih so poročali o novih primarnih melanomih. Takšni primeri so bili obvladani z ekscizijo, bolniki pa so nadaljevali z zdravljenjem brez prilagoditve odmerka. Bolnika je treba spremljati zaradi možnega pojava kožnih lezij, kot je navedeno v poglavju 4.4.

Povečanje toksičnosti obsevanja⁽ⁱ⁾

Primeri, o katerih so poročali, vključujejo vnetne reakcije na mestu obsevanja (t.i. *recall phenomenon*), poškodbe kože zaradi obsevanja, pnevmonitis zaradi obsevanja, ezofagitis zaradi obsevanja, proktitis zaradi obsevanja, hepatitis zaradi obsevanja, cistitis zaradi obsevanja in nekrozo zaradi obsevanja.

V kliničnem preskušanju faze III (MO25515, n = 3219) so poročali o večji incidenci povečanja toksičnosti obsevanja, ko so bolniki prejeli obsevanje pred in med zdravljenjem z vemurafenibom (9,1 %), v primerjavi s tistimi, ki so obsevanje in vemurafenib prejeli sočasno (5,2 %) ali tistimi, ki so obsevanje prejeli pred vemurafenibom (1,5 %).

Preobčutljivostne reakcije^(e)

V povezavi z vemurafenibom so poročali o resnih preobčutljivostnih reakcijah, vključno z anafilaksijo. Hude preobčutljivostne reakcije lahko vključujejo Stevens-Johnsonov sindrom, generaliziran izpuščaj, eritem ali hipotenzijo. Če se pri bolniku pojavijo resne preobčutljivostne reakcije, je treba zdravljenje z vemurafenibom dokončno prekiniti (glejte poglavje 4.4).

Kožne reakcije^(f)

Pri bolnikih, ki so prejeli vemurafenib, so v ključnem kliničnem preskušanju poročali o hudih kožnih reakcijah, vključno z redkimi primeri Stevens-Johnsonovega sindroma in toksične epidermalne nekrolize. Pri bolnikih, pri katerih se je pojavila huda kožna reakcija, je treba zdravljenje z vemurafenibom dokončno opustiti.

Podaljšanje intervala QT

Analiza centraliziranih podatkov o EKG iz podštudije intervala QT v odprti, nekontrolirani študiji faze II pri 132 bolnikih, ki so prejeli 960 mg vemurafeniba dvakrat na dan (NP22657), je pokazala od izpostavljenosti odvisno podaljšanje intervala QTc. Povprečni učinek na interval QTc je ostal po prvem mesecu zdravljenja stabilen med 12 in 15 ms, z najdaljšim povprečnim podaljšanjem intervala QTc (15,1 ms, zgornja meja 95-% intervala zaupanja: 17,7 ms), ugotovljenim v prvih 6 mesecih (n = 90 bolnikov). Pri dveh bolnikih (1,5 %) so se pojavile med zdravljenjem nastale absolutne vrednosti intervala QTc > 500 ms (stopnje 3 po CTC) in le enemu bolniku (0,8 %) se je interval QTc od izhodišča spremenil za > 60 ms (glejte poglavje 4.4).

Akutne poškodbe ledvic^(h)

Med uporabo vemurafeniba so poročali o primerih ledvične toksičnosti v razponu od zvišanega kreatinina do akutnega intersticijskega nefritisa in akutne tubulne nekroze; nekatere so opazili pri obravnavi dogodkov dehidracije. Zvišanja serumskega kreatinina so bila večinoma blaga (> 1-1,5x ULN) do zmerna (> 1,5-3x ULN); ugotovili so, da so po naravi reverzibilna (glejte preglednico 4).

Preglednica 4: Spremembe kreatinina glede na izhodišče v študiji faze III

	vemurafenib (%)	dakarbazin (%)
Zvišanje ravni kreatinina od izhodišča (za 1 stopnjo ali več) do katere koli stopnje	27,9	6,1
Zvišanje ravni kreatinina od izhodišča (za 1 stopnjo ali več) do stopnje 3 ali več	1,2	1,1
• do stopnje 3	0,3	0,4
• do stopnje 4	0,9	0,8

Preglednica 5: Primeri akutne poškodbe ledvic v študiji faze III

	vemurafenib (%)	dakarbazin (%)
Primeri akutne poškodbe ledvic*	10,0	1,4
Primeri akutne poškodbe ledvic, povezane z dogodki dehidracije	5,5	1,0
Sprememba odmerka zaradi akutne poškodbe ledvic	2,1	0

Vsi odstotki so izraženi kot število primerov glede na število vseh bolnikov, izpostavljenih posameznemu zdravlilu.

* Vključuje akutno poškodbo ledvic, ledvično okvaro in laboratorijske spremembe, ki ustrezajo akutni poškodbi ledvic.

Sarkoidoza⁽ⁱ⁾

Pri bolnikih, zdravljenih z vemurafenibom, so poročali o primerih sarkoidoze, ki so večinoma vključevali kožo, pljuča in oči. V večini primerov so zdravljenje z vemurafenibom nadaljevali, sarkoidoza pa je izzvenela ali vztrajala.

Posebne populacije

Starejši bolniki

V študiji faze III je bilo 94 bolnikov (28 %) od 336 z neresektabilnim ali metastatskim melanomom, zdravljenih z vemurafenibom, starih 65 let ali več. Pri starejših bolnikih (≥ 65 let) je možna večja verjetnost neželenih učinkov, vključno s ploščatoceličnim karcinomom kože, zmanjšanjem teka in motnjami srčnega ritma.

Pediatrična populacija

Varnost vemurafeniba pri otrocih in mladostnikih ni bila dokazana. V klinični študiji s šestimi adolescenti niso opazili novih varnostnih signalov.

Spol

Med neželene učinke stopnje 3, ki so bili med kliničnimi preskušnji vemurafeniba pri ženskah opisani pogosteje kot pri moških, spadajo kožni izpuščaji, artralgija in fotosenzibilnost.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Specifičnega antidota za preveliko odmerjanje vemurafeniba ni. Bolniki, pri katerih se pojavijo neželeni učinki, morajo biti deležni ustreznega simptomatskega zdravljenja. V kliničnih preskušanjih niso zabeležili primerov prevelikega odmerjanja vemurafeniba. Pri sumu na preveliko odmerjanje je treba uporabo vemurafeniba prekiniti in uvesti podporno oskrbo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe, inhibitorji proteinske kinaze, oznaka ATC: L01EC01

Mehanizem delovanja in farmakodinamični učinki

Vemurafenib je zaviralec BRAF serin-treonin kinaze. Mutacije v genu BRAF povzročijo konstitutivno aktivacijo beljakovine BRAF, kar lahko spodbudi proliferacijo celic brez pridruženih rastnih faktorjev. Predklinični podatki, pridobljeni iz biokemičnih analiz, kažejo, da lahko vemurafenib močno zavira BRAF kinaze z aktivacijo mutacij kodona 600 (preglednica 6).

Preglednica 6: Inhibitorna kinazna aktivnost vemurafeniba pri različnih BRAF kinazah

Kinaza	Pričakovana pogostnost melanomov s pozitivno mutacijo V600 ⁽¹⁾	Inhibitorne koncentracije (IC 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}	ni podatka	39

⁽¹⁾ Ocenjeno pri 16403 melanomih z določenimi mutacijami BRAF kodona 600, pridobljenih iz javne podatkovne baze COSMIC, izdaja 71 (november 2014).

Zaviralen učinek je bil potrjen z analizo fosforilacije ERK (*extracellular signal-regulated kinase*) in testi proliferacije celic pri celičnih linijah melanoma, ki imajo izraženo V600 mutacijo BRAF. Pri testih proliferacije celic je bila inhibitorna koncentracija 50 (IC₅₀) pri V600 mutiranih celičnih linijah (V600E, V600R, V600D in V600K mutiranih celičnih linijah) med 0,016 in 1,131 μM, medtem ko je bila IC₅₀ pri BRAF divjem tipu celičnih linij med 12,06 in 14,32 μM.

Določanje statusa mutacije BRAF

Pred uporabo vemurafeniba je treba z validirano preiskavo potrditi, da ima bolnik tumor s pozitivno mutacijo BRAF V600. V kliničnih preskušanjih faze II in III so primerne bolnike identificirali s testom verižne reakcije s polimerazo v realnem času (cobas 4800 BRAF V600 Mutation Test). Ta test

ima oznako CE in se uporablja za določevanje stanja mutacije BRAF pri DNK, izolirane iz tumorskega tkiva, fiksiranega s formalinom in vložena v parafin (FFPE). Načrtovan je bil z namenom, da prevladujoče BRAF V600E mutacije zazna z visoko občutljivostjo (tudi do 5 % V600E zaporedja, pri tem ko je v ozadju divji tip zaporedja DNK, pridobljene iz FFPE). Neklinične in klinične študije z retrospektivnim določanjem zaporedja, so pokazale, da test zazna tudi manj pogoste BRAF V600D mutacije in V600K mutacije z nižjo občutljivostjo. Vzorcem, ki so bili na voljo iz nekliničnih in kliničnih študij (n = 920) in pri katerih je bila glede na test cobas prisotna mutacija, so še dodatno določili zaporedje. Pri nobenem vzorcu niso določili divjega tipa mutacije; niti z določanjem nukleotidnega zaporedja po Sangerju, niti z določanjem nukleotidnega zaporedja s platformo 454 (pirosekvenciranje).

Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost vemurafeniba so ocenili pri 336 bolnikih v kliničnem preskušanju faze III (NO25026) in 278 bolnikih v dveh kliničnih preskušanjih faze II (NP22657 in MO25743). Vsi bolniki so morali imeti napredovali melanom z BRAF V600 pozitivno mutacijo glede na cobas 4800 BRAF V600 Mutation Test.

Rezultati študije faze III (NO25026) pri predhodno nezdravljenih bolnikih

Odperta, multicentrična, randomizirana mednarodna študija faze III podpira uporabo vemurafeniba pri predhodno nezdravljenih bolnikih z neresektabilnim ali metastatskim melanomom s pozitivno mutacijo BRAF V600E. Bolnike so randomizirali na zdravljenje z vemurafenibom (960 mg dvakrat na dan) ali z dakarbazinom (1000 mg/m² 1. dan vsake 3 tedne).

Skupaj je bilo randomiziranih 675 bolnikov, 337 zdravljenih z vemurafenibom in 338 z dakarbazinom. Med bolniki, randomiziranimi na vemurafenib, je bila večina moškega spola (56 %) in so bili belci (99 %). Mediana starosti je bila 54 let (24 % jih je bilo starih \geq 65 let). Vsi bolniki so imeli stanje zmogljivosti po ECOG 0 ali 1 in večina bolnikov je imela stadij bolezni M1c (65 %). Primarna opazovana dogodka učinkovitosti v študiji sta bila celokupno preživetje (OS, *overall survival*) in preživetje brez napredovanja bolezni (PFS, *progression-free survival*).

Pri vnaprej določeni vmesni analizi s podatki, zbranimi do 30. decembra 2010 so opazili značilno izboljšanje v primarno opazovanih dogodkih celokupnega preživetja ($p < 0,0001$) in preživetja brez napredovanja bolezni ($p < 0,0001$) (nestratificirani log-rank test). V skladu s priporočili *Data Safety Monitoring Board* (DSMB) so te rezultate objavili januarja 2011. Študijo so spremenili tako, da je bolnikom, zdravljenim z dakarbazinom, dovoljevala prehod na zdravljenje z vemurafenibom. Zatem so naredili *post-hoc* analizo preživetja, kot je opisano v preglednici 7.

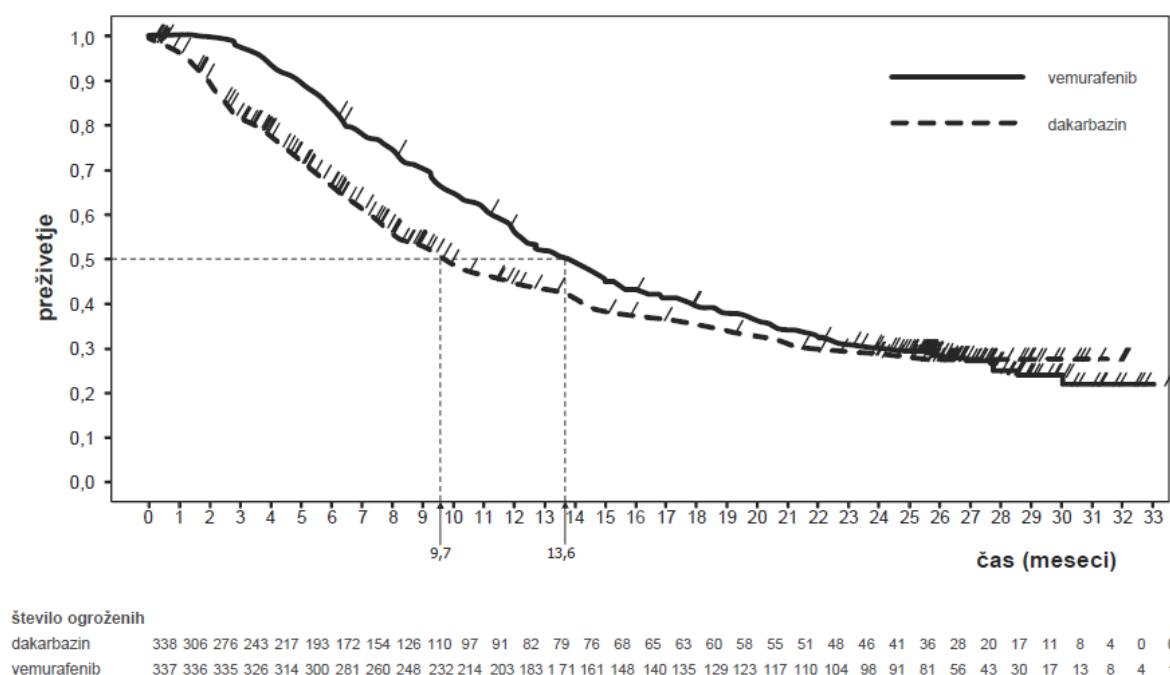
Preglednica 7: Celokupno preživetje pri predhodno nezdravljenih bolnikih z melanomom z BRAF V600 pozitivno mutacijo glede na datume, do katerih so zbirali podatke v študiji (n = 338 dakarbazin, n = 337 vemurafenib)

Datumi, do katerih so zbirali podatke	Zdravljenje	Število smrti (%)	Razmerje ogroženosti (95-% interval zaupanja)	Število bolnikov, ki je prešlo na vemurafenib (%)
30. december 2010	dakarbazin	75 (22)	0,37 (0,26; 0,55)	0 (ni aplikabilno)
	vemurafenib	43 (13)		
31. marec 2011	dakarbazin	122 (36)	0,44 (0,33; 0,59) ^(w)	50 (15 %)
	vemurafenib	78 (23)		
3. oktober 2011	dakarbazin	175 (52)	0,62 (0,49; 0,77) ^(w)	81 (24 %)
	vemurafenib	159 (47)		
1. februar 2012	dakarbazin	200 (59)	0,70 (0,57; 0,87) ^(w)	83 (25 %)
	vemurafenib	199 (59)		
20. december 2012	dakarbazin	236 (70)	0,78 (0,64; 0,94) ^(w)	84 (25 %)
	vemurafenib	242 (72)		

^(w) podatki, krnjeni v času prehoda na vemurafenib

Rezultati, ki niso bili krnjeni v času prehoda na vemurafenib: 31. marec 2011: razmerje ogroženosti (95-% interval zaupanja) = 0,47 (0,35; 0,62); 3. oktober 2011: razmerje ogroženosti (95-% interval zaupanja) = 0,67 (0,54; 0,84); 1. februar 2012: razmerje ogroženosti (95-% interval zaupanja) = 0,76 (0,63; 0,93); 20. december 2012: razmerje ogroženosti (95-% interval zaupanja) = 0,79 (0,66; 0,95).

Slika 1: Kaplan-Meierjevi krivulji celokupnega preživetja – predhodno nezdravljeni bolniki, podatki, zbrani do 20. decembra 2012



Preglednica 8 prikazuje učinek zdravljenja vseh vnaprej določenih stratifikacijskih spremenljivk uporabljenih kot prognostični dejavniki.

Preglednica 8: Celokupno preživetje pri predhodno nezdravljenih bolnikih z melanomom s pozitivno BRAF V600 mutacijo glede na LDH, stadij tumorja in status ECOG (post hoc analiza, podatki, zbrani do 20. decembra 2012; rezultati so bili krnjeni ob času prehoda na vemurafenib)

Stratifikacijska spremenljivka	Število	Razmerje ogroženosti	95-% interval zaupanja
LDH normalna	391	0,88	0,67; 1,16
LDH > zgornja meja normalne vrednosti	284	0,57	0,44; 0,76
Stadij IIIC/M _{1a} /M _{1b}	234	1,05	0,73; 1,52
Stadij M _{1c}	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; 0,90

LDH: laktat-dehidrogenaza, ECOG PS: *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status*

Preglednica 9 prikazuje celokupni odziv in preživetje brez napredovanja bolezni pri predhodno nezdravljenih bolnikih z melanomom s pozitivno BRAF V600 mutacijo.

Preglednica 9: Celokupni odziv in preživetje brez napredovanja bolezni pri predhodno nezdravljenih bolnikih z melanomom s pozitivno BRAF V600 mutacijo

	vemurafenib	dakarbazin	p-vrednost ^(x)
Podatki, zbrani do 30. decembra 2010 ^(y)			
Celokupni odziv (95-% interval zaupanja)	48,4 % (41,6 %; 55,2 %)	5,5 % (2,8 %; 9,3 %)	< 0,0001
Preživetje brez napredovanja bolezni Razmerje ogroženosti (95-% interval zaupanja)	0,26 (0,20; 0,33)		< 0,0001
Število dogodkov (%)	104 (38 %)	182 (66 %)	
Mediana preživetja brez napredovanja bolezni (meseči) (95-% interval zaupanja)	5,32 (4,86; 6,57)	1,61 (1,58; 1,74)	
Podatki, zbrani do 1. februarja 2012 ^(z)			
Preživetje brez napredovanja bolezni Razmerje ogroženosti (95-% interval zaupanja)	0,38 (0,32; 0,46)		< 0,0001
Število dogodkov (%)	277 (82 %)	273 (81 %)	
Mediana preživetja brez napredovanja bolezni (meseči) (95-% interval zaupanja)	6,87 (6,14; 6,97)	1,64 (1,58; 2,07)	

^(x) Nestratificirani log-rank test preživetja brez napredovanja bolezni in test hi kvadrat celokupnega odziva.

^(y) Do 30. decembra 2010 so skupno 549 bolnikom ocenili preživetje brez napredovanja bolezni in 439 bolnikom celokupni odziv.

^(z) Do 1. februarja 2012 so skupno 675 bolnikom ponovno ocenili preživetje brez napredovanja bolezni v okviru post-hoc analize.

V študiji NO25026 so skupno 57 bolnikom od 673, z retrospektivnim določanjem zaporedja, določili melanom s pozitivno BRAF V600K mutacijo. Kljub omejenemu številu bolnikov analize učinkovitosti med temi bolniki z V600K pozitivnimi tumorji kažejo dobrobit zdravljenja z vemurafenibom glede na

celokupno preživetje, preživetje brez napredovanja bolezni in potrjen najboljši celokupni odziv. Na voljo ni podatkov o bolnikih z melanomom, ki imajo BRAF V600 mutacije, ki niso V600E ali V600K.

Rezultati študije faze II (NP22657) pri bolnikih, pri katerih je bilo neuspešno vsaj eno predhodno zdravljenje

Multicentrična mednarodna študija faze II, ki je vključevala le eno skupino, je bila opravljena pri 132 bolnikih z metastatskim melanomom s pozitivno BRAF V600 mutacijo glede na mutacijski test cobas 4800 BRAF V600 Mutation Test, ki so prejeli vsaj eno predhodno zdravljenje. Mediana starosti je bila 52 let in 19 % bolnikov je bilo starejših od 65 let. Večina bolnikov je bila moških (61 %), belcev (99 %) in je imela stadij bolezni M1c (61 %). Pri 49 % bolnikov je bilo neuspešnih 2 ali več predhodnih zdravljenj.

Mediana spremljanja je bila 12,9 meseca (razpon: od 0,6 do 20,1 meseca), primarni cilj študije je bil potrjen najboljši celokupni odziv (popolni in delni odziv (CR + PR)) po oceni odbora za neodvisni pregled (ICR, *independent review committee*); ta delež je znašal 53 % (95-% interval zaupanja: 44 %; 62 %). Mediana celokupnega preživetja je bila 15,9 meseca (95-% interval zaupanja: 11,6; 18,3). Delež 6-mesečnega preživetja je bil 77 % (95-% interval zaupanja: 70 %; 85 %), delež 12-mesečnega preživetja pa je bil 58 % (95-% interval zaupanja: 49 %; 67 %).

Devet od 132 bolnikov, vključenih v študijo NP22657, je imelo tumorje z V600K pozitivno mutacijo glede na retrospektivno določanje zaporedja po metodi Sanger. Med temi bolniki so 3 dosegli delni odziv, 3 so imeli stabilno bolezen, pri 2 je bolezen napredovala, pri enem bolniku pa ocena ni bila mogoča.

Rezultati študije faze II (MO25743) pri bolnikih z zasevki v možganih

Multicentrična študija z enim krakom (n = 146), v kateri so preskušali vemurafenib, je bila izvedena pri odraslih bolnikih s histološko potrjenim metastatskim melanomom z mutacijo BRAF V600 (glede na cobas 4800 BRAF V600 Mutation Test) in zasevki v možganih. V študiji so bolnike sočasno vključevali v dve skupini:

- 1. skupina: predhodno nezdravljeni bolniki (n = 90) - bolniki, katerih zasevkov v možganih še niso zdravili; predhodno sistemsko zdravljenje metastatskega melanoma brez zaviralcev BRAF in MEK je bilo dovoljeno.
- 2. skupina: predhodno zdravljeni bolniki (n = 56) - bolniki, katerih zasevke v možganih so že zdravili in jim je bolezen po tem zdravljenju napredovala. Da bi bolniki, ki so bili zdravljeni s stereotaktično radioterapijo (SRT) ali operacijo, zadostili temu kriteriju, se je morala pri njih po tem predhodnem zdravljenju razviti nova lezija v možganih, ki jo je bilo mogoče oceniti po kriterijih RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*).

Skupno je bilo vključenih 146 bolnikov. Večina bolnikov je bila moških (61,6 %) in belcev (92,5 %), mediana starost je bila 54 let (v razponu od 26 do 83 let), po starosti so bili bolniki enakomerno porazdeljeni med obe skupini. Mediana števila ciljnih lezij v možganih v izhodišču je bila v obeh skupinah 2 (razpon od 1 do 5).

Primarni cilj učinkovitosti študije je bil delež najboljšega celokupnega odziva (BORR, *best overall response rate*) v možganih bolnikov z metastatskim melanomom, katerih zasevkov v možganih še niso zdravili, po oceni odbora za neodvisni pregled (IRC).

Sekundarni cilji so vključevali oceno učinkovitosti vemurafeniba glede na BORR v možganih predhodno zdravljenih bolnikov, trajanje odziva (DOR, *duration of response*), preživetje brez napredovanja bolezni (PFS) in celokupno preživetje (OS) pri bolnikih z melanomom, ki je zaseval v možgane (glejte preglednico 10).

Preglednica 10: Učinkovitost vemurafeniba pri bolnikih z zasevki v možganih

	1. skupina Predhodno nezdravljeni bolniki n = 90	2. skupina Predhodno zdravljeni bolniki n = 56	Skupaj n = 146
BORR ^a v možganih Odzivni bolniki n (%) (95-% IZ) ^b	16 (17,8 %) (10,5; 27,3)	10 (17,9 %) (8,9; 30,4)	26 (17,8 %) (12,0; 25,0)
DOR ^c v možganih (n) mediana (meseči) (95-% IZ) ^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 ekstrakranialno n (%) ^a	26 (32,9 %)	9 (22,5 %)	35 (29,4 %)
PFS - celokupno mediana (meseči) ^e (95-% IZ) ^d	3,7 (3,6; 3,7)	3,7 (3,6; 5,5)	3,7 (3,6; 3,7)
PFS - le v možganih mediana (meseči) ^e (95-% IZ) ^d	3,7 (3,6; 4,0)	4,0 (3,6; 5,5)	3,7 (3,6; 4,2)
OS mediana (meseči) (95-% IZ) ^d	8,9 (6,1; 11,5)	9,6 (6,4; 13,9)	9,6 (6,9; 11,5)

^a Delež najboljšega potrjenega celokupnega odziva po oceni odbora za neodvisni pregled, število odzivnih bolnikov n (%)

^b Dvostranski 95-% Clopper-Pearsonov interval zaupanja (IZ)

^c Trajanje odziva po oceni odbora za neodvisni pregled

^d Kaplan-Meierjeva ocena

^e Ocenjena s strani raziskovalca

Pediatrična populacija*Rezultati iz študije faze I (NO25390) pri pediatričnih bolnikih*

Izvedli so študijo faze I s stopnjevanjem odmerka, v kateri so ocenjevali uporabo vemurafeniba pri šestih mladostnikih z melanomom v stadiju IIIC ali IV s pozitivno mutacijo BRAF V600. Vsi zdravljeni bolniki so bili stari vsaj 15 let in so tehtali vsaj 45 kg. Tri bolnike so zdravili s 720 mg vemurafeniba dvakrat na dan in tri z 960 mg vemurafeniba dvakrat na dan. Največjega prenosljivega odmerka ni bilo mogoče določiti. Čeprav so opazili prehodna zmanjšanja tumorjev, je bil glede na potrjene odzive delež najboljšega celokupnega odziva (BORR) 0 % (95-% IZ: 0 %, 46 %). Študija je bila prekinjena zaradi počasnega vključevanja bolnikov. Za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Glede na biofarmaceutski klasifikacijski sistem (*Biopharmaceutics Classification System*) spada vemurafenib v razred IV (nizka topnost in permeabilnost). Farmakokinetične parametre vemurafeniba so določili z nerazdelčno analizo v študijah faze I in faze III (pri 20 bolnikih po 15 dneh odmerjanja 960 mg dvakrat na dan in 204 bolnikih v stanju dinamičnega ravnovesja 22. dan), kot tudi s populacijsko farmakokinetično analizo, v kateri so bili uporabljeni kumulativni podatki 458 bolnikov. Med temi bolniki je bilo 457 belcev.

Absorpcija

Biološka uporabnost v stanju dinamičnega ravnovesja je bila v študiji faze I brez nadzorovanih pogojev vnosa hrane pri 4 bolnikih z BRAF V600-pozitivnimi malignostmi glede na intravenski mikrododatek v območju med 32 in 115 % (povprečno 64 %).

Po uporabi enkratnega 960-mg odmerka (štirih 240-mg tablet) se vemurafenib absorbira z mediano t_{max} približno 4 ure. Vemurafenib med bolniki izkazuje veliko variabilnost. V študiji faze II sta bili AUC_{0-8h} in C_{max} na dan 1 $22,1 \pm 12,7 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ in $4,1 \pm 2,3 \mu\text{g/ml}$. Kopičenje se pojavi v primeru večkratnega odmerjanja vemurafeniba dvakrat na dan. V nerazdelčni analizi, po odmerkih 960 mg vemurafeniba dvakrat na dan, je bilo razmerje dan 15/dan 1 med 15 do 17 za AUC in 13 do 14 za C_{max} . Vrednosti so se tako za AUC_{0-8h} gibale pri $380,2 \pm 143,6 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ in za C_{max} pri $56,7 \pm 21,8 \mu\text{g/ml}$ pri stanju dinamičnega ravnovesja.

Hrana (obrok, bogat z maščobami) poveča relativno biološko uporabnost enkratnega 960-mg odmerka vemurafeniba. Povprečno geometrično razmerje za C_{max} in AUC med jemanjem na tešče in s hrano, je bilo 2,5 in 4,6 do 5,1. Mediani t_{max} je bil po enkratnem odmerku vemurafeniba, vzetem s hrano, povečan s 4 na 7,5 ur.

Vpliv hrane na izpostavljenost vemurafenibu v stanju dinamičnega ravnovesja trenutno ni znan. Redno jemanje vemurafeniba na prazen želodec lahko povzroči signifikantno nižjo izpostavljenost v stanju dinamičnega ravnovesja kot redno jemanje vemurafeniba z obrokom ali kmalu po njem. Občasno jemanje vemurafeniba na prazen želodec naj bi imelo majhen vpliv na izpostavljenost v stanju dinamičnega ravnovesja zaradi visoke akumulacije vemurafeniba v stanju dinamičnega ravnovesja. Podatki o učinkovitosti in varnosti iz ključnih študij so bili zbrani od bolnikov, ki so vemurafenib jemali s hrano ali brez nje.

Variabilnost v izpostavljenosti se lahko pojavi tudi zaradi razlik v vsebini gastrointestinalne tekočine, volumnu, pH, gibljivosti in času prehoda gastrointestinalnega trakta ter sestavi žolča.

V stanju dinamičnega ravnovesja je povprečna izpostavljenost vemurafenibu v plazmi stabilna v 24-urnem intervalu, kot kaže povprečna vrednost razmerja 1,13 med koncentracijami v plazmi pred jutranjim odmerkom in 2 do 4 ure po jutranjem odmerku. Po peroralni uporabi je ocenjena konstanta hitrosti absorpcije za populacijo bolnikov z metastatskim melanomom $0,19 \text{ h}^{-1}$ (s 101-% variabilnostjo med bolniki).

Porazdelitev

Ocenjeni populacijski navidezni volumen porazdelitve vemurafeniba pri bolnikih z metastatskim melanomom je 91 l (s 64,8-% variabilnostjo med bolniki). *In vitro* je v veliki meri vezan na beljakovine v človeški plazmi (> 99 %).

Biotransformacija

Sorazmerne deleže vemurafeniba in njegovih presnovkov so določili v raziskavi masnega ravnovesja pri človeku z enkratnim odmerkom s ^{14}C označenega vemurafeniba, dajanega peroralno. CYP3A4 je primarni encim, ki je odgovoren za presnavljanje vemurafeniba *in vitro*. Pri ljudeh so ugotovili tudi prisotnost metabolitov konjugacij (glukuronidacije in glikozilacije). Kljub temu je bila prevladujoča sestavina (95 %) v plazmi matična spojina. Zdi se, da pri presnavljanju ne pride do pomembnih količin presnovkov v plazmi, čeprav pomembnosti presnove pri izločanju ne moremo izključiti.

Izločanje

Ocenjeni populacijski navidezni očistek vemurafeniba pri bolnikih z metastatskim melanomom je 29,3 l/dan (z 31,9-% variabilnostjo med bolniki). Populacijski eliminacijski razpolovni čas, ocenjen s populacijsko farmakokinetično analizo za vemurafenib, je 51,6 ure (razpon od 5. do 95. percentila eliminacijskega časa, ocenjenega individualno, je od 29,8 do 119,5 ure).

V študiji masnega ravnovesja pri človeku z vemurafenibom, dajanim peroralno, se je povprečno 95 % odmerka izločilo v 18 dneh. Večina snovi povezane z vemurafenibom (94 %) se je izločila z blatom in < 1 % z urinom. Izločanje skozi ledvice se ne zdi pomembno za izločanje vemurafeniba, izločanje nespremenjene spojine z žolčem pa je lahko pomembna pot izločanja. Vemurafenib je substrat in zaviralec P-gp *in vitro*.

Posebne populacije

Starejši bolniki

Populacijska farmakokinetična analiza kaže, da starost nima pomembnega vpliva na farmakokinetiko vemurafeniba.

Spol

Populacijska farmakokinetična analiza je pokazala, da je pri moških navidezni očistek (CL/F) 17 % večji in navidezni volumen porazdelitve (V/F) 48 % večji v primerjavi z ženskami. Ni jasno ali na to razliko vpliva spol ali velikost telesa. Razlike v izpostavljenosti niso dovolj velike, da bi zahtevale prilagoditev odmerka glede na velikost telesa ali spol.

Okvara ledvic

V populacijski farmakokinetični analizi podatkov pridobljenih iz kliničnih preskušanj bolnikov z metastatskim melanomom, blaga in zmerna okvara ledvic ni vplivala na navidezni očistek vemurafeniba (očistek kreatinina > 40 ml/min). Podatkov o bolnikih s hudo okvaro ledvic ni (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Okvara jeter

Kot kažejo predklinični podatki in raziskava masnega ravnovesja pri človeku, se večji del vemurafeniba odstrani skozi jetra. V populacijski farmakokinetični analizi podatkov pridobljenih iz kliničnih preskušanj bolnikov z metastatskim melanomom, zvišanje aspartat aminotransferaze (AST) in alanin aminotransferaze (ALT) do trikratne vrednosti zgornje meje normalne vrednosti ni vplivalo na navidezni očistek vemurafeniba. Na voljo ni dovolj podatkov, da bi določili vpliv okvare jeter, v smislu presnove ali izločanja, na farmakokinetiko vemurafeniba (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Pediatrična populacija

Omejeni farmakokinetični podatki šestih mladostnikov, starih med 15 in 17 let, z melanomom v stadiju IIIC ali IV s pozitivno mutacijo BRAF V600 kažejo, da so farmakokinetične značilnosti vemurafeniba pri mladostnikih v splošnem podobne tistim pri odraslih. Za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični varnostni profil vemurafeniba so ocenili pri podganah, psih in kuncih.

Študije toksičnosti ponavljajočih se odmerkov so pokazale, da sta pri psih ciljna organa jetra in kostni mozeg. V 13-tedenski študiji na psih so v jetrih opazili reverzibilne toksične učinke (nekrozo in degeneracijo jetrnih celic) pri izpostavljenostih, manjših od predvidene klinične izpostavljenosti (na podlagi primerjave AUC). V predčasno končani 39-tedenski študiji uporabe dvakrat na dan pri psih so ob izpostavljenostih, ki so bile podobne predvideni klinični izpostavljenosti (na podlagi primerjave AUC), pri enem psu opazili fokalno nekrozo kostnega mozga. V *in vitro* študiji citotoksičnosti za kostni mozeg so pri klinično pomembnih koncentracijah opazili komaj zaznavno citotoksičnost pri nekaterih limfno-hematopoetičnih populacijah celic podgan, psov in ljudi.

In vitro se je vemurafenib izkazal za fototoksičnega v kulturi mišjih fibroblastov po obsevanju z UVA, ne pa tudi v študiji *in vivo* na podganah pri odmerkih do 450 mg/kg/dan (pri izpostavljenostih, nižjih od pričakovanih kliničnih izpostavljenosti na podlagi primerjanih AUC). Pri živalih niso izvedli posebnih študij z vemurafenibom za oceno vpliva na plodnost. Toda v študijah toksičnosti ponavljajočih se odmerkov niso ugotovili histopatoloških izsledkov na reproduktivnih organih samcev in samic pri podganah in psih v odmerkih do 450 mg/kg/dan (pri izpostavljenostih, nižjih od pričakovanih kliničnih izpostavljenosti na podlagi primerjanih AUC). Teratogenosti niso opazili v študijah razvoja zarodkov in plodov pri podganah in kunčjih samicah pri odmerkih do 250 mg/kg/dan in 450 mg/kg/dan; te izpostavljenosti so nižje od pričakovanih kliničnih izpostavljenosti (na podlagi primerjanih AUC). Izpostavljenosti v študijah razvoja zarodkov in plodov so bile pod klinično izpostavljenostjo (glede na primerjavo AUC), zaradi tega je težko določiti, do kakšne mere se lahko ti rezultati ekstrapolirajo na ljudi. Tako vpliv vemurafeniba na zarodek ne more biti izključen. Študij, ki bi obravnavale pre- in postnatalni razvoj, niso izvedli.

Znakov genotoksičnosti niso ugotovili ne v preizkusih *in vitro* (bakterijskih mutacij [preizkus AMES], kromosomskih aberacij človeških limfocitov), niti v mikrojedrnem testu kostnega mozga podgan *in vivo*, opravljenih z vemurafenibom.

Študij kancerogenosti z vemurafenibom niso izvedli.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

natrijev karmelozat, premreženi
silicijev dioksid, koloidni, brezvodni
magnezijev stearat
hidroksipropilceluloza

Filmska obloga

polivinilalkohol
titanov dioksid (E171)
makrogol 3350
smukec
rdeči železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Aluminij/aluminijski perforirani pretisni omoti za enkratni odmerek.
Velikost pakiranja: 56 x 1 filmsko obložena tableta (7 pretisnih omotov po 8 x 1 tableto).

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMEINIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/12/751/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 17. februar 2012

Datum zadnjega podaljšanja: 22. september 2016

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serije

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

Zelboraf 240 mg filmsko obložene tablete
vemurafenib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 240 mg vemurafeniba (v obliki precipitata vemurafeniba in hipromeloze acetat sukcinata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

56 x 1 filmsko obložena tableta

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/12/751/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

zelboraf

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI
DVOJNEM TRAKU**

PERFORIRANI PRETISNI OMOTI ZA ENKRATNI ODMEREK

1. IME ZDRAVILA

Zelboraf 240 mg tablete
vemurafenib

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Roche Registration GmbH.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Zelboraf 240 mg filmsko obložene tablete vemurafenib

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Zelboraf in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Zelboraf
3. Kako jemati zdravilo Zelboraf
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Zelboraf
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Zelboraf in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Zelboraf je zdravilo za zdravljenje raka, ki vsebuje učinkovino vemurafenib. Uporabljamo ga za zdravljenje odraslih bolnikov z melanomom, ki se je razširil v druge dele telesa in ga ni mogoče odstraniti z operacijo.

Zdravilo lahko uporabimo le pri bolnikih, pri katerih ima rak spremembo (mutacijo) v genu "BRAF". Ta sprememba je lahko povzročila nastanek melanoma.

Zdravilo Zelboraf je usmerjeno na beljakovine, ki jih ustvarja ta spremenjeni gen, in tako upočasni ali ustavi razvoj vaše bolezni.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Zelboraf

Ne jemljite zdravila Zelboraf:

- če ste **alergični** na vemurafenib ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6). Simptomi alergijske reakcije lahko vključujejo otekllost obraza, ust ali jezika, težko dihanje, kožni izpuščaj ali omedlevico.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Zelboraf se posvetujte z zdravnikom.

Alergijske reakcije

- **Med jemanjem zdravila Zelboraf lahko pride do alergijske reakcije, ki je lahko huda.** Prenehajte z jemanjem zdravila Zelboraf in takoj poiščite medicinsko pomoč, če se pri vas pojavi kateri koli od simptomov alergijske reakcije, kot so otekllost obraza, ust ali jezika, težko dihanje, kožni izpuščaj ali omedlevica.

Hude kožne reakcije

- **Med jemanjem zdravila Zelboraf se lahko pojavijo hude kožne reakcije.** Prenehajte z jemanjem zdravila Zelboraf in se takoj posvetujte z zdravnikom, če se pri vas pojavi kožni izpuščaj s katerim koli izmed naslednjih simptomov: mehurji na koži, mehurji ali razjede v ustih, luščenje kože, zvišana telesna temperatura, rdečica ali oteklost obraza, rok ali podplato.

Anamneza raka

- **Zdravniku povejte, če ste imeli drugo vrsto raka, kot je melanom,** ker lahko zdravilo Zelboraf povzroči napredovanje nekaterih vrst raka.

Reakcije po obsevanju

- **Zdravniku povejte, če ste se zdravili z obsevanjem ali pa se boste v prihodnosti,** ker lahko zdravilo Zelboraf poslabša neželene učinke, ki jih povzroča obsevanje.

Motnje delovanja srca

- **Zdravniku morate povedati, če imate motnjo delovanja srca, kot je spremenjena električna aktivnost srca, imenovana "podaljšanje intervala QT".** Zdravnik bo pred začetkom zdravljenja in med zdravljenjem z zdravilom Zelboraf opravil preiskave, s katerimi bo preveril, ali vaše srce deluje pravilno. Če je treba, lahko zdravnik vaše zdravljenje začasno prekine ali ga povsem konča.

Težave z očmi

- **Med jemanjem zdravila Zelboraf vam mora zdravnik pregledati oči.** Če se med zdravljenjem pojavi bolečina v očeh, oteklost, rdečica, zamegljen vid ali druge spremembe vida, se takoj posvetujte z zdravnikom.

Bolezni mišično-skeletnega sistema/vezivnega tkiva

- **Zdravniku povejte, če opazite kakršno koli neobičajno zadebelitev dlani,** ki jo spremlja zategovanje prstov proti dlani, ali kakršno koli neobičajno zadebelitev podplato, ki je lahko boleča.

Pregledi kože pred zdravljenjem, med zdravljenjem in po njem

- **Če med jemanjem tega zdravila opazite kakršne koli spremembe na koži, se morate čim prej posvetovati z zdravnikom.**
- Zdravnik vam mora med zdravljenjem in še 6 mesecev po zdravljenju redno pregledovati kožo zaradi vrste raka, imenovanega "ploščatocelični karcinom kože".
- Po navadi se ta sprememba pojavi na koži, poškodovani od sonca, ostane lokalno omejena in jo je mogoče ozdraviti s kirurško odstranitvijo.
- Če zdravnik pri vas odkrije to vrsto kožnega raka, ga bo zdravil ali vas napotil na zdravljenje k drugemu zdravniku.
- Vaš zdravnik vam mora pregledati glavo, vrat, usta, bezgavke in redno opravljati slikanje z računalniško tomografijo (CT). Takšni preventivni pregledi so namenjeni odkrivanju lezij ploščatoceličnega karcinoma, ki se lahko razvijejo v vašem telesu. Prav tako je priporočeno pred zdravljenjem in po končanem zdravljenju opraviti ginekološki pregled (pri ženskah) in pregled zadnjika.
- Med jemanjem zdravila Zelboraf lahko pride do nastanka novega melanoma. Takšne lezije običajno odstranijo z operacijo, bolnik pa nadaljuje z zdravljenjem. Spremljanje takšnih lezij poteka, kot je opisano zgoraj pri ploščatoceličnem karcinomu kože.

Težave z ledvicami ali jetri

- **Zdravniku morate povedati, če imate težave z ledvicami ali jetri.** Te lahko vplivajo na aktivnost zdravila Zelboraf. Zdravnik bo opravil tudi določene preiskave krvi, s katerimi bo preveril delovanje jeter in ledvic pred začetkom zdravljenja in med zdravljenjem z zdravilom Zelboraf.

Zaščita pred soncem

- Če jemljete zdravilo Zelboraf, se lahko poveča občutljivost kože za sončno svetlobo in lahko dobite sončne opekline, ki so lahko hude. Med zdravljenjem **se izogibajte izpostavljanju kože neposredni sončni svetlobi.**
- Če nameravate biti na soncu:
 - nosite oblačila, ki vam varujejo kožo, tudi glavo in obraz, roke in noge,
 - uporabite mazilo za ustnice in sredstvo za sončenje z visoko zaščito (vsaj zaščitni faktor SPF 30; sredstvo znova nanesite vsake 2 do 3 ure).
- To vam bo pomagalo, da se boste obvarovali pred sončnimi opeklinami.

Otroci in mladostniki

Jemanje zdravila Zelboraf ni priporočljivo pri otrocih in mladostnikih. Učinki zdravila Zelboraf pri otrocih, mlajših od 18 let, niso znani.

Druga zdravila in zdravilo Zelboraf

Pred začetkom zdravljenja obvestite zdravnika, če uporabljate, ste pred kratkim uporabljali ali pa boste morda začeli uporabljati katero koli drugo zdravilo (vključno z zdravili, ki ste jih kupili v lekarni ali specializirani prodajalni). To je zelo pomembno, kajti uporaba več kot enega zdravila hkrati lahko poveča ali zmanjša učinek zdravil.

Še zlasti morate zdravniku povedati, če jemljete:

- zdravila, za katera je znano, da vplivajo na bitje srca:
 - zdravila proti težavam s srčnim ritmom (npr. kinidin, amiodaron),
 - zdravila proti depresiji (npr. amitriptilin, imipramin),
 - zdravila proti bakterijskim okužbam (npr. azitromicin, klaritromicin),
 - zdravila proti slabosti in bruhanju (npr. ondasetron, domperidon);
- zdravila, ki se večinoma izločajo z beljakovinami, ki sodelujejo pri presnovi, imenovanimi CYP1A2 (npr. kofein, olanzapin, teofilin), CYP3A4 (npr. nekatera peroralna kontracepcijska sredstva) ali CYP2C8;
- zdravila, ki vplivajo na beljakovino, imenovano P-gp ali BCRP (npr. verapamil, ciklosporin, ritonavir, kinidin, itrakonazol, gefitinib);
- zdravila, na katera lahko vpliva beljakovina P-gp (npr. aliskiren, kolhicin, digoksin, everolimus, feksofenadin) ali beljakovina, imenovana BCRP (npr. metotreksat, mitoksantron, rosuvastatin);
- zdravila, ki spodbujajo beljakovine, ki sodelujejo v presnovi, imenovane CYP3A4 ali pa spodbujajo metabolične procese, imenovane glukuronidacija (npr. rifampicin, rifabutin, karbamazepin, fenitoin ali šentjanževka);
- zdravila, ki močno zavirajo presnovno beljakovino, imenovano CYP3A4 (npr. ritonavir, sakvinavir, telitromicin, ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol, nefazodon, atazanavir);
- zdravilo za preprečevanje krvnih strdkov, imenovano varfarin;
- zdravilo ipilimumab, drugo zdravilo za zdravljenje melanoma. Sočasno jemanje tega zdravila z zdravilom Zelboraf ni priporočljivo zaradi povečane toksičnosti za jetra.

Če jemljete katero koli od teh zdravil (ali ste negotovi), se posvetujte z zdravnikom, preden boste vzeli zdravilo Zelboraf.

Nosečnost in dojenje

- **Med zdravljenjem in do najmanj 6 mesecev po končanem zdravljenju morate uporabljati ustrezno kontracepcijsko zaščito.** Zdravilo Zelboraf lahko zmanjša učinkovitost nekaterih peroralnih kontraceptivov. Povejte svojemu zdravniku, če jemljete peroralni kontraceptiv.
- Zdravila Zelboraf ni priporočljivo uporabljati med nosečnostjo, razen če zdravnik meni, da je korist zdravljenja za mater pomembnejša od morebitnega tveganja za otroka. O varnosti zdravila Zelboraf pri nosečnicah ni podatkov. Zdravniku morate povedati, če ste noseči ali nameravate zanositi.
- Ni znano, ali sestavine zdravila Zelboraf prehajajo v materino mleko. Zdravljenje z zdravilom Zelboraf med obdobjem dojenja ni priporočljivo.

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Zelboraf ima neželene učinke, ki lahko vplivajo na sposobnost upravljanja vozil in strojev. Zavedati se morate, da se lahko pojavita utrujenost in težave z očmi, zaradi katerih se je vožnji morda bolje odpovedati.

Pomembne informacije o nekaterih sestavinah zdravila Zelboraf

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na tableto, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

3. Kako jemati zdravilo Zelboraf

Pri jemanju zdravila Zelboraf natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom.

Kolik o tablet morate vzeti

- Priporočeni odmerek so 4 tablete dvakrat na dan (skupno 8 tablet).
- Vzemite 4 tablete zjutraj, potem vzemite 4 tablete zvečer.
- Če se pojavijo neželeni učinki, se bo vaš zdravnik morda vseeno odločil za nadaljevanje zdravljenja, vendar bo zmanjšal odmerek. Pri jemanju zdravila Zelboraf natančno upoštevajte zdravnikova navodila.
- Če bruha, ne vzemite dodatnega odmerka, z jemanjem zdravila Zelboraf nadaljujte normalno.

Jemanje tablet

- Izogibajte se stalnemu jemanju zdravila Zelboraf na prazen želodec.
- Tablete morate zaužiti cele in s kozarcem vode. Tablet ne žvečite ali drobite.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Zelboraf, kot bi smeli

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Zelboraf, kot bi smeli, se nemudoma posvetujte z zdravnikom. Uporaba prevelikega odmerka zdravila Zelboraf lahko poveča verjetnost za pojav neželenih učinkov ali neželene učinke poslabša. Pri zdravilu Zelboraf niso zasledili primerov prevelikega odmerjanja.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Zelboraf

- Če ste pozabili vzeti odmerek, naslednjega pa naj bi vzeli več kot čez 4 ure, preprosto vzemite odmerek takoj, ko se spomnite. Naslednjega vzemite ob običajnem času.
- Če je do naslednjega odmerka manj kot 4 ure, pozabljeni odmerek izpustite. Naslednji odmerek vzemite ob običajnem času.
- Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če ste prenehali jemati zdravilo Zelboraf

Pomembno je, da zdravilo Zelboraf jemljete toliko časa, kot vam je predpisal zdravnik. Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Resne alergijske reakcije

Če se pojavi kateri od naštetih neželenih učinkov:

- oteklost obraza, ustnic ali jezika,
- težko dihanje,
- kožni izpuščaji,

- omedlevica,
nemudoma pokličite zdravnika. Ne vzemite zdravila Zelboraf, dokler se ne posvetujete z zdravnikom.

Neželeni učinki zdravljenja z obsevanjem se lahko poslabšajo pri bolnikih, zdravljenih z obsevanjem pred, med ali po zdravljenju z zdravilom Zelboraf. To se lahko pojavi na delu, ki so ga zdravili z obsevanjem, kot je koža, požiralnik, sečni mehur, jetra, danka in pljuča.

Zdravniku nemudoma sporočite, če opazite katerega koli od naslednjih simptomov:

- kožni izpuščaj, mehurje, luščenje ali obarvanje kože,
- zasoplost, ki jo lahko spremlja kašelj, zvišana telesna temperatura ali mraženje (pnevmonitis),
- težave ali bolečine pri požiranju, bolečina v prsnem košu, zgaga ali kislinski refluks (ezofagitis).

Če opazite kakršne koli spremembe na koži, se morate čim prej posvetovati z zdravnikom.

Spodaj so glede na pogostnost navedeni neželeni učinki:

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavi se pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- kožni izpuščaj, srbenje, suha ali luskasta koža,
- težave s kožo, vključno z bradavicami,
- vrsta kožnega raka (ploščatocelični karcinom kože),
- sindrom roka-noga (t.j. rdečica, luščenje kože ali mehurji na rokah in stopalih),
- sončne opekline, večja občutljivost za sončno svetlobo,
- izguba teka,
- glavobol,
- spremenjeno zaznavanje okusov,
- driska,
- zaprtost,
- občutek siljenja na bruhanje (navzea), bruhanje,
- izpadanje las,
- bolečine v sklepih ali mišicah, bolečine v kosteh in mišicah,
- bolečine v okončinah,
- bolečine v hrbtu,
- utrujenost,
- omotica,
- zvišana telesna temperatura,
- otekanje, po navadi v nogah (periferni edemi),
- kašelj.

Pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- vrste kožnega raka (bazalnocelični karcinom, novi primarni melanom),
- zadebelitev tkiv pod dlanjo, ki lahko povzroči, da zategnjene prste vleče proti dlani; če je huda, lahko bolnika onemogoči,
- očesno vnetje (uveitis),
- Bellova paraliza (oblika paralize obraza, ki je velikokrat reverzibilna),
- mravljinčenje ali pekoč občutek v dlaneh in stopalih,
- vnetje sklepov,
- vnetje lasnih vršičkov,
- izguba telesne mase,
- vnetje krvnih žil,
- težave z živci, ki lahko povzročijo bolečino, otrplost in/ali mišično oslabelost (periferna nevropatija),
- spremembe v izvidih jetrnih testov (zvišanje ALT, alkalne fosfataze in bilirubina),
- spremembe v električni aktivnosti srca (podaljšanje QT),
- vnetje podkožnega maščobnega tkiva,
- nenormalni rezultati krvnih preiskav delovanja ledvic (zvišan kreatinin),
- spremembe v izvidih jetrnih testov (zvišanje GGT),

- zmanjšano število belih krvničk (nevtropenija),
- majhno število krvnih ploščic (trombocitopenija),
- bolečine v ustih ali razjede v ustih, vnetje sluznice (stomatitis).

Občasni neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- alergijske reakcije, ki lahko vključujejo otekel obraz in težko dihanje,
- zaviranje pretoka krvi v dele očesa (zapora mrežnice vene),
- vnetje trebušne slinavke,
- spremembe v izvidih jetrnih testov ali poškodba jeter, vključno s hudo poškodbo, ko jetra ne morejo v celoti opravljati svoje funkcije,
- vrsta raka (ploščatocelični karcinom, ki se ne nahaja na koži),
- zadebelitev globokih tkiv pod stopalom; če je huda, lahko bolnika onesposobi.

Redki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov):

- napredovanje že prej prisotnih vrst rakov z mutacijami RAS (kronične mielomonocitne levkemije, adenokarcinoma trebušne slinavke),
- vrsta hude kožne reakcije, za katero je značilen izpuščaj, povezan z zvišano telesno temperaturo in vnetjem notranjih organov, kot so jetra in ledvice,
- vnetna bolezen, ki v glavnem prizadene kožo, pljuča in oči (sarkoidoza),
- vrsti ledvičnih poškodb, za kateri je značilno vnetje (akutni intersticijski nefritis) ali poškodovani ledvični tubuli (akutna tubulna nekroza).

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Zelboraf

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in pretisnem omotu poleg oznake Uporabno do/EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Zelboraf

- Učinkovina je vemurafenib. Ena filmsko obložena tableta vsebuje 240 miligramov (mg) vemurafeniba (v obliki precipitata vemurafeniba in hipromeloze acetat sukcinata).
- Druge sestavine zdravila (pomožne snovi) so:
 - jedro tablete: brezvodni koloidni silicijev dioksid, premreženi natrijev karmelozat, hidroksipropilceluloza, magnezijev stearat;
 - filmska obloga: rdeči železov oksid, makrogol 3350, polivinilalkohol, smukec, titanov dioksid.

Izgled zdravila Zelboraf in vsebina pakiranja

Zdravilo Zelboraf 240 mg filmsko obložene tablete so rožnatobeke do oranžnobeke tablete, ovalne oblike in z vtisnjeno oznako "VEM" na eni strani.

Na voljo so v aluminijem perforiranem pretisnem omotu za enkratni odmerek, v škatli s 56 x 1 tableto.

Imetnik dovoljenja za promet

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

Proizvajalec

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

Za vse informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na lokalno predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

(See Ireland)

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: +372 - 6 177 380

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

Roche

Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

Roche d.o.o.

Tel: +385 1 47 22 333

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

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:

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