

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

Zelboraf (vemurafenib) 240mg филм-обложени таблети



1. ИМЕ НА ЛЕКОТ, ЈАЧИНА И ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА
ZELBORAF/Зелбораф, филм-обложена таблета 240 mg.

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Секоја таблета содржи 240 mg vemurafenib (во облик на ко-преципитат на vemurafenib и хипромелоза ацетат сукцинат).

За целосна листа на ексципиенси видете во делот 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА

Филм-обложена таблета (таблети).

Розевкасто-бели до портокалово-бели, со овален облик, биконвексни, филм-обложени таблети со големина од приближно од 19 mm, со втисната ознака "VEM" на едната страна.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

Vemurafenib е индициран како монотерапија за лекување на возрасни пациенти со неоперабилен или метастазиран меланом позитивен на BRAF V600 мутацијата (видете дел 5.1).

4.2 Дозирање и начин на употреба

Лекувањето со vemurafenib е дозволено е да го започнат и да го надгледуваат само лекари со искуство во лекување на канцер.

Пред употреба на vemurafenib кај пациенти, со валидиран тест мора да се потврди дека туморот е позитивен на мутација BRAF V600 (видете делови 4.4 и 5.1).

Дозирање

Препорачана доза на vemurafenib е 960 mg (4 таблети од 240 mg) два пати на ден (што одговара на вкупна дневна доза од 1920 mg). Vemurafenib може да се зема со храна или без храна, но треба да се избегнува постојана употреба на двете дневни дози на празен желудник (видете дел 5.2).

Времетраење на лекувањето

Лекувањето со vemurafenib потребно е да се продолжи до прогресија на болеста или до развој на неприфатлива токсичност (видете во табелите 1 и 2 подолу во текстот).

Пропуштени дози



Ако дозата се пропушти, може да се земе до 4 часа пред времето предвидено за следната доза за да се одржи распоредот на администрација на лекот од двапати на ден. Не смеат да се земат двете дози во исто време.

Повраќање

Ако пациентот поврати после администрација на vemurafenib, не смее да земе додатна доза од лекот, туку лекувањето треба да продолжи според вообичаениот распоред.

Прилагодување на дозирањето

Лекување на несаканите дејства или лекување на пролонгираниот QTc-интервал можеби ќе треба да се спроведе со намалување на дозата, краткотрајно прекинување и/или трајно прекинување на лекувањето (видете табела 1 и 2). Не се препорачува прилагодување на дозата кое би резултирало дозата да е помала од 480 mg двапати дневно.

Во случај пациентот да развие кожен сквамозелуларен карцином (англиски: Cutaneous Squamous Cell Carcinoma (cuSCC)), се препорачува да се продолжи лекувањето без прилагодување на дозата на vemurafenib (видете делови 4.4 и 4.8).

Табела 1: Распоред за прилагодување на дозата врз основа на степенот на било кое несакано дејство

Степен (СТС-АЕ) ^(a)	Препорачано прилагодување на дозата
Степен 1 или степен 2 (подносливо)	Да се одржува дозата на vemurafenib од 960 mg двапати на ден
Степен 2 (неподносливо) или степен 3	
Прва појава на било кое несакано дејство од степен 2 или 3	Да се прекине лекувањето додека не се постигне степен 0-1. Да се продолжи со лекувањето со доза од 720 mg двапати на ден (или 480 mg двапати на ден ако дозата е веќе намалена).
Втора појава на било кое несакано дејство од степен 2 или 3, или перзистентност на несакани дејства после прекин на лекувањето	Да се прекине лекувањето додека не се постигне степен 0-1. Да се продолжи со лекувањето со доза од 480 mg двапати на ден (или трајно да се прекине лекувањето ако дозата веќе е намалена на 480 mg двапати на ден).
Трета појава на било кое несакано дејство од степен 2 или 3, или перзистентност на несаканите дејства после второ намалување на дозата	Трајно да се прекине лекувањето.
Степен 4	
Прва појава на било кое несакано дејство од степен 4	Трајно да се прекине лекувањето или да се прекине привремено третманот со vemurafenib додека не се постигне степен 0-1. Да се продолжи со лекувањето со доза од 480 mg двапати на ден (или трајно да се прекине лекувањето ако дозата е веќе е намалена на 480 mg двапати на ден).
Втора појава на било кое несакано дејство од степен 4, или перзистентност на било кои несакани дејства од степен 4 после прво намалување на дозата	Трајно да се прекине лекувањето.

^(a) Интензитет на клинички несакани дејства според заедничкиот терминологички критериум за несакани дејства (Common Terminology Criteria for Adverse Events, верзија 4.0, CTC-AE).

Во неконтролирана, отоврена, фаза 2 студија кај претходно лекувани пациенти со метастазиран меланом, забележано е пролонгирање на QT-интервалот во зависност од експозиција на лекот. За лекувањето на пролонгираниот QT-интервал може да биде потребно да се применат специфични мерки за следење (видете дел 4.4).

Табела 2: Распоред за прилагодување на дозата врз основа на пролонгиран QT-интервал

QTc-интервал	Препорачано прилагодување на дозата
QTc > 500 ms на почетокот на лекувањето	Лекувањето не се препорачува
Пролонгиран QTc за > 500 ms и промена за > 60 ms во однос на вредноста пред лекувањето	Трајно да се прекине лекувањето
Прва појава на пролонгиран QTc на > 500 ms за време на лекувањето, а промената во однос на вредностите пред лекувањето останува < 60 ms	Привремено да се прекине лекувањето додека QTc не се спушти под 500 ms. Видете мерки за следење во делот 4.4. Да се продолжи лекувањето со доза од 720 mg двапати дневно (или 480 mg двапати на ден ако дозата е веќе намалена).
Втора појава на пролонгиран QTc на > 500 ms за време на лекувањето, а промената во однос на вредностите пред лекувањето останува < 60 ms	Привремено да се прекине лекувањето додека QTc не се спушти под 500 ms. Видете мерки за следење во делот 4.4. Да се продолжи лекувањето со доза од 480 mg двапати дневно (или трајно да се прекине лекувањето ако дозата веќе е намалена на 480 mg двапати на ден).
Трета појава на пролонгиран QTc на > 500 ms за време на лекувањето, а промената во однос на вредностите пред лекувањето останува < 60 ms	Трајно да се прекине лекувањето.

Посебна популација

Стари пациенти

Не е потребно посебно прилагодување на дозата кај пациенти постари од 65 години.

Оштетување на бубрежната функција

Постојат ограничени податоци за пациенти со оштетена функција на бубрезите. Не може да се исклучи ризикот од зголемена изложеност на лекот кај пациенти со оштетена функција на бубрезите. Пациентите со тешко оштетување на бубрежната функција треба внимателно да се следат (видете делови 4.4 и 5.2).

Оштетување на функцијата на црниот дроб

Постојат ограничени податоци за пациенти со оштетена функција на црниот дроб. Бидејќи vemurafenib се елиминира преку црниот дроб, кај пациенти со умерено до тешко



оштетување на функцијата на црниот дроб изложеноста на лекот може да биде зголемена и затоа треба внимателно да се следат (видете делови 4.4 и 5.2).

Педијатриска популација

Безбедноста и ефикасноста на vemurafenib кај деца помали од 18 годишна возраст сеуште не е утврдена. Vemurafenib не е одобрен за употреба кај пациенти помали од 18 години. Нема соодветна употреба на vemurafenib кај педијатриската популација и нема направено препораки за дозирање. Моментално достапните податоци се опишани во деловите 4.8, 5.1 и 5.2.

Пациенти кои не се од белата раса

Не е утврдена безбедноста и ефикасноста на vemurafenib кај пациенти кои не се припадници на белата раса. Нема достапни податоци.

Начин на употреба

Vemurafenib е наменет за перорална употреба. Таблетата треба да се проголта цела, со вода. Не смее да се цвака ниту дроби.

4.3 Контраиндикации

Пречувствителност кон активната компонента или кон некоја од помошните лековити супстанции наведени во делот 6.1.

4.4 Посебни мерки на претпазливост и посебни предупредувања за употреба на лекот

Пред употреба на лекот vemurafenib, кај пациентите мора со валидиран тест да се потврди дека туморот е позитивен на BRAF V600 мутацијата. Ефикасноста и безбедноста на vemurafenib не се утврдени со доволна сигурност за употреба на лекот кај пациенти кои имаат тумор со ретки BRAF V600 мутации освен мутациите V600E и V600K (видете дел 5.1). Vemurafenib не смее да се употребува кај пациенти кои имаат малигнен меланом со див тип на BRAF генот.

Реакции на пречувствителност

Во тек на терапија со vemurafenib забележани се сериозни реакции на пречувствителност, вклучувајќи и анафилакса (видете делови 4.3 и 4.8). И мажките реакции на пречувствителност вклучувале Stevens – Johnson синдром, генерализиран осип, еритем или хипотензија. Кај пациенти кај кои се појавиле тешки реакции на пречувствителност, терапијата со vemurafenib треба трајно да се прекине.

Дерматолошки реакции

Кај пациенти лекувани со vemurafenib во регистрациона клиничка студија забележани се



тешки кожни реакции, вклучувајќи ретки случаи на Stevens-Johnson синдром и токсична епидермална некролиза. После ставање на лекот во употреба пријавена е реакција на лек со еозинофилија и системски симптоми (англиски: Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms - DRESS) (видете дел 4.8). Кај пациенти кои ќе развијат тешка кожна реакција, потребно е трајно да се прекине лекувањето со vemurafenib.

Засилување на радијациска токсичност

Кај пациенти кои биле претходно, за време или после лекувањето со vemurafenib лекувани со радиотерапија пријавени се случаи на воспалителни реакции на озраченото место (*radiation recall*) и зголемена чувствителност кон зрачењето. Кај повеќето случаи била зафатена кожата, но одредени случаи кои вклучувале висцерални органи имале смртен исход (видете делови 4.5 и 4.8). Потребна е претпазливост при истовремена или секвенциска употреба на vemurafenib со радиотерапија.

Пролонгирање на QT-интервал

Во неконтролирана отворена фаза 2 клиничка студија кај претходно лекувани пациенти со метастазиран меланом забележано е пролонгирање на QT-интервалот во зависност од изложеноста на лекот (видете дел 4.8). Пролонгирање на QT може да доведе до зголемен ризик од вентрикуларна аритмија вклучувајќи и Torsade de Pointes. Кај пациенти со абнормалности на електролити кои не можат да бидат корегирани (вклучително и магнезиум), пациенти заболени од синдромот на пролонгиран QT-интервал или пациенти кои земаат лекови за кои е познато дека може да доведат до пролонгирање на QT-интервалот, не се препорачува терапија со vemurafenib.

Кај сите пациенти мора да се контролираат електрокардиограмот (EKG) и електролитите (вклучително и магнезиум) пред почнување на лекувањето со vemurafenib, после еден месец од почеток на лекувањето како и после промена на дозата. Особено се препорачуваат додатни контроли кај пациенти со умерено до тешко оштетување на функцијата на црниот дроб, и тоа секој месец во првите три месеци од лекувањето, а потоа на секои 3 месеци или почесто ако постои клиничка индикација. Не се препорачува да започне лекување со vemurafenib кај пациенти кои имаат QTc > 500 милисекунди (ms). Ако во текот на лекувањето QTc-интервалот надмине 500 ms, треба привремено да се прекине лекувањето со vemurafenib, да се корегира нарушувањето на електролитите (вклучувајќи магнезиум) како и да се контролираат факторите за ризик на пролонгирање на QT-интервалот (на пример конгестивна срцева слабост, брадиаритмија). Лекувањето може повторно да започне откако QTc-интервалот ќе се намали под 500 ms, и тоа со пониска доза, како што е наведено во табела 2. Ако QT-интервалот изнесува > 500 ms, а вооедно е продолжен за > 60 ms во однос на вредноста пред лекувањето, се препорачува траен прекин на лекувањето со vemurafenib.



Офталмолошки реакции

Забележани се тешки офталмолошки реакции, вклучувајќи увеитис, иритис и оклузија на вената на мрежницата. Потребно е пациентите рутински да се следат за појава на офталмолошки реакции.

Сквамоцелуларен карцином на кожата (cu SCC)

Кај пациентите лекувани со vemurafenib забележани се случаи на сквамоцелуларен карцином на кожата (вклучувајќи и класифицирани кератоакантом или подтипови на мешан кератоакантом) (видете дел 4.8). Кај сите пациенти се препорачува дерматолошка проценка пред започнување на лекувањето како и рутински надзор за време на терапијата. Секоја сомнителна кожна лезија потребно е хируршки да се отстрани, да се испрати на дерматопатолошка анализа и да се лечи според локалните стандардни методи на лекување. Лекарот кој го препишува лекот мора еднаш месечно да го контролира пациентот додека трае лекувањето, и еднаш месечно после шест месеци од завршување на лекувањето на сквамоцелуларниот карцином на кожата. Кај пациенти кои ќе развијат сквамоцелуларен карцином на кожата се препорачува да се продолжи лекувањето без прилагодување на дозата. Потребно е да се спроведува надзор во тек на 6 месеци после прекин на лекувањето со vemurafenib или до започнување на терапија со некој друг лек за лекување на неоплазија. Пациентите потребно е да се советуваат да го информираат својот лекар за секоја промена на кожата.

Не-кутан сквамоцелуларен карцином (Non-cuSCC)

Во клиничките студии во кои пациентите употребувале vemurafenib забележани се случаи на не-кутан сквамоцелуларен карцином (Non-cuSCC). Пациентите треба да бидат подложени на испитување на главата и вратот кое ќе се состои од најмалку визуелно испитување на оралната слузница и палпација на лимфните јазли пред почеток на лекувањето и секои три месеци за време на лекувањето.

Дополнително, на пациентите треба да им се изврши компјутеризирана томографија (СТ) на градниот кош пред почеток на лекувањето и на секои шест месеци за време на лекувањето.

Се препорачува да се изврши преглед на анусот и карлицата (кај жените) пред и после завршување на лекувањето или кога се смета дека е клинички индицирано.

После прекин на лекувањето со vemurafenib, следење на состојбата заради евентуална појава на non-cuSCC треба да продолжи во тек на 6 месеци или до почеток на лекувањето со други антинеопластички. Секое отстапување од нормалните наоди треба да се лекува во согласност со клиничката пракса.

Нов примарен меланом

Во клиничките студии биле забележани случаи на нов примарен меланом. Таквите случаи биле хируршки отстранувани, а пациентите продолжувале со лекување без прилагодување на дозата. Контрола на кожните лезии треба да се спроведува како што е претходно



наведено за сквамозелуларен карцином на кожата.

Други малигни болести

Според механизмот на делување, vemurafenib може да предизвика прогресија на карциномот поврзана со мутација на RAS гените (видете дел 4.8). Внимателно треба да се процени бенефитот и ризикот пред да се употреби vemurafenib кај пациенти со претходен или веќе постоечки карцином поврзан со RAS мутацијата.

Панкреатитис

Кај пациенти лекувани со vemurafenib пријавен е панкреатитис. Итно мора да се истражи необјаснета болка во абдоменот (вклучувајќи одредување на вредностите на серумска амилаза и липаза). Пациентите мора строго и внимателно да се следат кога повторно ќе започнат со употреба на vemurafenib после епизода на панкреатитис.

Оштетување на црниот дроб

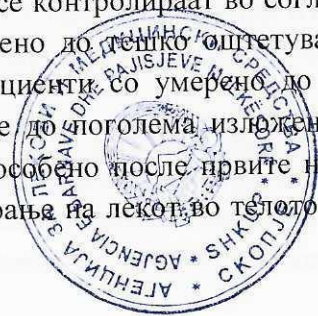
При лекување со vemurafenib пријавено е оштетување на ткивото на црниот дроб, вклучувајќи и случаи на тешко оштетување на црниот дроб (видете дел 4.8). Вредностите на црнодробните ензими (трансаминаза и алкална фосфатаза) и билирубинот потребно е да се одредат пред започнување на лекувањето и да се контролираат еднаш месечно за време на лекувањето, или според клиничката индикација. Отстапување од нормалните вредности на лабораториските тестови потребно е да се корегираат со намалување на дозата, привремено прекинување или трајно прекинување на лекувањето (видете делови 4.2 и 4.8).

Ренална токсичност

Кај лекувањето со vemurafenib пријавена е ренална токсичност, која се движела во интервал од зголемени вредности на креатинин во серумот до акутен интерстициски нефритис и акутна тубуларна некроза. Потребно е да се одреди вредноста на креатинин во серумот пред почетокот на лекувањето и да се контролира за време на лекувањето во согласност со клиничките индикации (видете делови 4.2 и 4.8).

Оштетување на функцијата на црниот дроб

Кај пациенти со оштетување на функцијата на црниот дроб не е потребно прилагодување на почетната доза. Пациенти со благо оштетување на функцијата на црниот дроб заради црнодробни метастази, без хипербилирубинемија, може да се контролираат во согласност со општите препораки. Податоците кај пациенти со умерено до тешко оштетување на функцијата на црниот дроб се многу ограничени. Кај пациенти со умерено до тешко оштетување на функцијата на црниот дроб може да дојде до зголемена изложеност на лекот (видете дел 5.2). Се советува внимателно следење, особено после првите неколку недели од лекувањето, затоа што може да дојде до насобирање на лекот во телото во тек



на подолг период (повеќе недели). Освен тоа, се препорачува секој месец да се контролира EKG за време на првите три месеци.

Оштетување на бубрежната функција

Кај пациенти со благо или умерено оштетување на бубрежната функција не е потребно прилагодување на почетната доза. Податоците за пациенти со тешко оштетување на бубрежната функција се многу ограничени (видете дел 5.2). Потребна е внимателна употреба на vemurafenib кај пациенти со тешко оштетување на бубрежната функција и таквите пациенти треба внимателно да се следат.

Фотосензитивност

Во тек на клиничките испитувања кај пациенти кои биле лекувани со vemurafenib биле забележани случаи на појава на умерена до тешка фотосензитивност (видете дел 4.8). Сите пациенти кои се лекуваат со vemurafenib треба да се советуваат да избегнуваат изложување на сонце во тек на терапијата. Потребно е пациентите да се советуваат додека го употребуваат лекот, да носат заштитна облека и да употребуваат средство за сончање и балсам за заштита на усни со широк спектар на заштита од ултравиолетови А и ултравиолетови Б (UVA/UVB) зраци (со заштитен фактор ≥ 30) при престој на отворено, со цел да се заштитат од сончеви изгореници.

Кај фотосензитивност од степен 2 (неподносливо) или поголема, се препорачува прилагодување на дозата (видете дел 4.2).

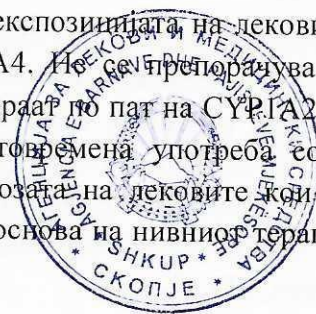
Дипитренова контрактура и плантарна фасцијална фиброматоза

При употреба на vemurafenib пријавени се Дипитренова контрактура и плантарна фасцијална фиброматоза. Поголем број од случаите биле благи до умерени, но сепак пријавени се и тешки случаи со попреченост при Дипитренова контрактура (види дел 4.8).

Настаните треба да се менаџираат со намалување на дозата со приредо прекинување на третманот или целосно прекинување на третманот.

Ефекти на vemurafenib врз други лекови

Vemurafenib може да ја зголеми изложеноста на лековите во плазма кои претежно се метаболизираат по пат на CYP1A2, а да ја намали експозицијата на лековите во плазма кои претежно се метаболизираат по пат на CYP3A4. Не се препорачува истовремена употреба на vemurafenib со лекови кои се метаболизираат по пат на CYP1A2 или CYP3A4 со низок терапевтски опсег. Пред почеток на истовремена употреба со vemurafenib потребно е да се размисли за прилагодување на дозата на лековите кои претежно се метаболизираат по пат на CYP1A2 или CYP3A4 врз основа на нивниот терапевтски опсег (видете делови 4.5 или 4.6).



Истовремената администрација на vemurafenib ја зголемила изложеноста во плазма (AUC) на кофеинот (CYP1A2 супстрат) за 2,6 пати. Во друга клиничка студија, vemurafenib ги зголемил вредностите на C_{max} и AUC на еднократна доза од 2 mg tizanidine (CYP1A2 супстрат) за приближно 2,2 пати и 4,7 пати, соодветно.

Не е препорачана истовремена употреба на vemurafenib со агенси метаболизирани преку CYP3A4 со мал терапевтски опсег. Доколку не може да се избегне истовремена администрација, треба да се земе во предвид дека vemurafenib може да ја намали концентрацијата во плазма на CYP3A4 супстратот и со тоа може да биде нарушена неговата ефикасност. Врз основа на ова, ефикасноста на контрацептивни лекови метаболизирани преку CYP3A4 употребени истовремено со vemurafenib може да биде намалена. Ако е клинички индицирано, може да се размисли за прилагодување на дозата на супстратите за CYP3A4 со мал терапевтски опсег (видете делови 4.4 и 4.6). Во клиничка студија, истовремена администрација на vemurafenib го намалува AUC на midazolam (супстрат на CYP3A4) во просек за 39% (максимално намалување до 80%).

Забележана е блага индукција на CYP2B6 ензимите од страна на vemurafenib во *in vitro* услови при концентрација на vemurafenib од 10 μ M. Досега не е познато дали може vemurafenib при концентрација од 100 μ M, како што е забележана во плазмата на пациентите во состојба на динамичка рамнотежа (приближно 50 μ g/ml), да ја намали плазматската концентрација кога истовремено се употребуваат супстрати на CYP2B6, на пример bupropion.

Истовремена употреба на vemurafenib резултирала со 18% зголемување на AUC на S-warfarin (супстрат на CYP2C9). Потребна е претпазливост и да се земе во предвид дополнително следење на INR (анг. international normalized ratio, меѓународен нормализиран сооднос) кога vemurafenib истовремено се употребува со warfarin (видете дел 4.4).

Vemurafenib умерено го инхибира ензимот CYP2C8 во *in vitro* услови. Не е позната значајност на овој наод во *in vivo* услови, но не може да се исклучи ризикот од клинички значаен ефект при истовремена употреба со супстрати на CYP2C8. Истовремена употреба на супстрати на CYP2C8 со мал терапевтски опсег треба претпазливо да се почнат, бидејќи vemurafenib може да ги зголеми нивните концентрации.

Заради долгиот полуживот на vemurafenib, комплетен инхибиторен ефект на vemurafenib при истовремена употреба на други лекови можеби нема да се забележи пред 8 дена од лекувањето со vemurafenib. После прекин на лекувањето со vemurafenib, можеби ќе биде потребен осумдневен период на елиминација (wash) за да се избегнат интеракции со следниот третман.



Радиотерапија

Кај пациенти кои употребувале vemurafenib пријавено е потенцирање на токсичноста на радиотерапијата (видете делови 4.4 и 4.8). Во повеќето случаи пациентите примале радиотерапевтски протокол од 2 Gy или повеќе на ден (хипофракциониран протокол).

Ефекти на vemurafenib врз транспортниот систем за лекови

Студиите *in vitro* покажале дека vemurafenib е инхибитор на ефлуксниот транспортер P-гликопротеин (P-gp) и протеинот кој предизвикува резистенција на лекување на карцином на дојки (BCRP).

Во клиничките студии за интеракции помеѓу лековите се покажало дека повеќекратни орални дози на vemurafenib (960 mg двапати на ден) ја зголемиле изложеноста на digoxin, супстрат на P-gp, после употреба на еднократна орална доза, и тоа AUC_{last} приближно 1,8 пати, а C_{max} приближно 1,5 пати. Потребна е внимателност кога истовремено се употребува vemurafenib со супстрати на P-gp (на пр. aliskiren, ambrisentan, colchicine, dabigatran etexilate, digoxin, everolimus, fexofenadine, lapatinib, maraviroc, nilotinib, posaconazole, ranolazine, sirolimus, sitagliptin, talinolol, toptecan) и може да се размисли за намалување на дозата при истовремена употреба на лекот, ако тоа е клинички индицирано. Потребно е да се размисли околу додатно следење на нивото на лекови кои се супстрати на P-gp и имаат мал терапевтски индекс (на пр. digoxin, dabigatran etexilate, aliskiren) (видете дел 4.4).

Не се познати ефектите на vemurafenib на медицинските лекови кои се супстрати на BCRP. Не треба да се исклучи дека vemurafenib може да ја зголеми изложеноста на лекови транспортирани преку BCRP (на пр. methotrexate, mitoxantrone, rosuvastatin). Повеќето лекови против рак се супстрати на BCRP и затоа постои теоретски ризик за интеракција со vemurafenib.

До сега не е познат можниот ефект на vemurafenib врз другите транспортери.

Ефекти врз vemurafenib при истовремена употреба на лекови

Студиите *in vitro* покажуваат дека метаболизмот на vemurafenib се одвива преку CYP3A4 и глюкоронидација. Се смета дека друг значаен пат на елиминација е излучување преку жолчката. Студиите *in vitro* покажале дека vemurafenib е супстрат на ефлуксни транспортери P-gp и на BCRP. Во моментот е непознато дали vemurafenib подлежи и на други транспортни протеини. Истовремена администрација на силен CYP3A4 инхибитор или индуктор или инхибитор/индуктор на активност на транспортни протеини може да влијае врз концентрацијата на vemurafenib.

Истовремена администрација на itraconazole, кој претставува силен CYP3A4/Pgp

инхибитор, ја зголемил AUC во однос на основната вредност на vemurafenib за приближно 40%. Потребно е внимателно да се употребува vemurafenib во комбинација со силни инхибитори на CYP3A4, глюкоронидација, и/или транспортни протеини (на пр. ritonavir, saquinavir, telithromycin, ketoconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole, nefazodone, atazanavir). Доколку клинички е индицирано, пациентите лекувани со такви агенси треба внимателно да се следат за безбедноста и дозни прилагодувања (видете табела 1 од делот 4.2).

Во клиничка студија, истовремена употреба на една доза од vemurafenib од 960 mg со rifampicin значајно ја намалила експозицијата на vemurafenib во плазмата, за приближно 40%.

Истовремена употреба на силни индуктори на P-гр, глюкоронидација или CYP3A4 (на пример rifampicin, rifabutin, carbamazepine, phenytoin или кантарион (*Hypericum perforatum*)) може да доведе до субоптимална експозиција на vemurafenib и затоа треба да се избегнуваат.

Ефектите на P-гр и BCRP инхибиторите кои не се силни CYP3A4 инхибитори не се познати. Не може да се исклучи можноста дека фармакокинетиката на vemurafenib би можела да биде под влијание од страна на P-гр (на пр. verapamil, cyclosporine, quinidine) или BCRP (на пр. cyclosporine, gefitinib).

4.6 Плодност, бременост и доење

Жени во репродуктивен период/ Контрацепција кај жени

Жените во репродуктивна возраст мораат да употребуваат ефикасна метода за контрацепција во тек и најмалку 6 месеци после лекувањето.

Vemurafenib може да ја намали ефикасноста на хормонските контрацептиви (видете 4.5).

Бременост

Нема податоци за употреба на vemurafenib кај трудници.

Vemurafenib не покажал знаци на тератогеност врз ембрионот/фетусот на стоарци и ласици (видете дел 5.3). Во студиите врз животните докажано е дека vemurafenib проаѓа низ плацентата. Според механизмот на делување, vemurafenib може да предизвика оштетување на фетусот кога се администрира кај бремени жени. Vemurafenib не смее да се употребува кај трудници, освен ако можниот бенефит за мајката не го надминува можниот ризик за фетусот.

Доење

Не е познато дали vemurafenib се излучува во мајчиното млеко. Не може да се исклучи ризикот за новороденчето/доенчето. Земајќи го во предвид бенефитот од доењето за детето и бенефитот за лекување на жената, неопходно е да се донесе одлука за тоа дали ќе



се прекине со доењето или ќе се прекине терапијата.

Плодност

Не се спроведени посебни студии за vemurafenib врз животните за да се процени ефектот врз плодноста. Меѓутоа, во студиите за токсичност на повторливи дози врз стоарци и кучиња не се забележани хистопатолошки промени врз репродуктивните органи кај мажи и жени (видете дел 5.3).

4.7 Ефекти врз способноста за возење и ракување со машини

Vemurafenib малку влијае врз способноста за управување со возила и ракување со машини. Потребно е да им се напомене на пациентите дека може да замор или проблеми со очи можат да претставуваат причина да не управуваат со возила.

4.8 Несакани дејства

Збирен опис на безбедносниот профил

Најчести несакани реакции на лекот од било кој степен ($> 30\%$) пријавени при лекување со vemurafenib вклучувале атралгија, замор, осип, фотосензитивни реакции, алопесија, мачнина, дијареа, главоболка, пруритис, повраќање, папилома на кожата и хиперкератоза. Најчести ($\geq 5\%$) степен 3 несакани реакции на лекот биле сквамозелуларниот карцином на кожа, кератоакантом, осип, артралгија и покачувања на гама-глутамилтрансфераза (ГГТ). Сквамозелуларниот карцином најчесто бил лекуван со локална ексцизија.

Табеларен приказ на несакани дејства

Несаканите дејства пријавени кај пациенти со меланом наведени се според MedDRA класификација според органски системи и според категории на зачестеност на појава на несакани реакции:

многу често ($\geq 1/10$)

често ($\geq 1/100$ и $< 1/10$)

невообичаено ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$)

ретко ($\geq 1/10\,000$ и $< 1/1000$)

многу ретко ($< 1/10\,000$)

Несаканите реакции од лекот прикажани во овој дел се базираат на резултати од 468 пациенти од отворена, рандомизирана фаза 3 студија, спроведена кај возрасни пациенти со неоперабилен или меланом во стадиум 4 со позитивна BRAF мутација V600, како и од студија фаза 2 со една група на пациенти со меланом во стадиум 4 со позитивна BRAF мутација V600 кои претходно не одговорице успешно на најмалку една системска терапија (видете дел 5.1). Покрај тоа, наведени се несакани дејства кои произлегуваат од извештаите за безбедносна употреба од сите клинички студии и извори после ставање на



лекот во промет. Сите несакани дејства се базираат на најголемиот процент на забележани несакани дејства во клиничките студии фаза 2 или фаза 3. Несаканите реакции се наведени по опаѓачки ред според нивната сериозност во рамки на иста категорија на зачестеност и органски систем според NCI-CTCAE верзија 4.0 (англиски common toxicity criteria) за проценка на токсичноста.

Табела 3: Несакани дејства забележани кај пациенти лекувани со vemurafenib во студија фаза 2 или фаза 3 и настани кои потекнуваат од извештаи за безбедносна употреба од сите студии⁽¹⁾ и извори после ставање на лекот во промет⁽²⁾.

Класификација на органски систем	<u>Многу често</u>	<u>Често</u>	<u>Невообичаено</u>	<u>Ретко</u>
Инфекции и инфестации		Фоликулитис		
Бенигни, малигни и неспецифицирани неоплазми (вклучувајќи цисти и полипи)	Сквамоцелуларен карцином на кожа ^(d) , кератоакантома, себороична кератоза, папиломи на кожа	Базоцелуларен карцином, нов примарен меланом ⁽³⁾	Не-кутан сквамоцелуларен карцином (Non-cuSCC) ⁽¹⁾⁽³⁾	Хронична миеломоноцитна леукемија ⁽²⁾⁽⁴⁾ , аденокарцином на панкреас ⁽⁵⁾
Нарушување на крвта и лимфниот систем		Неутропенија		
Нарушување на имунолошкиот систем				Саркоидоза ⁽¹⁾⁽²⁾⁽ⁱ⁾
Нарушување на метаболизмот и исхраната	Намален апетит			
Нарушување на нервниот систем	Главоболка, дисгезија, зашеметеност	Парализа на седмиот нерв, периферна невропатија		
Нарушување на очите		Увеитис	Оклузија на ретиналната вена, иридоциклитис	
Васкуларни нарушувања		Васкулитис		
Нарушување на респираторниот систем, градите и средоградието	Кашлица			
Нарушување на дигестивниот систем	Дијареа, повраќање, мачнина, констипација		Панкреатитис ⁽²⁾	
Нарушување на црниот дроб и жолчката			Оштетување на ткивото на црниот дроб ⁽³⁾⁽²⁾⁽⁴⁾	
Нарушување на	Фотосензитивна	Папуларен осип,	Токсична	Реакција на лек



кожата и поткожното ткиво	реакција, актиничка кератоза, осип, макулопапуларен осип, пруритис, хиперкератоза, еритем, синдром на палмарно- плантарна еритродизестезија, алопеција, сува кожа, изгореници на кожата	паникулитис (вклучувајќи нодозен еритем), фоликуларна кератоза	епидермална некролиза ^(e) , Stevens-Johnson синдром ^(f)	со еозинофилија и системски симптоми ⁽¹⁾⁽²⁾
Нарушување на коскено- мускулниот систем и сврзното ткиво	Атралгија, миалгија, болка во екстремитети, коскено-мускулна болка, болка во грбот	Артритис	Плантарна фасцијална фиброматоза ⁽¹⁾⁽²⁾ Дипитренова контрактура ⁽¹⁾⁽²⁾	
Нарушување на бубрезите и мочниот систем				Акутен интерстициски нефритис ^{(1)(2)(h)} , акутна тубуларна некроза ^{(1)(2)(h)}
Општи нарушувања и реакции на местото на употреба	Замор, пирексија, периферен едем, астенија			
Анализи		Зголемено ниво на ALT ^(c) , зголемено ниво на алкална фосфатаза ^(c) , зголемено ниво на AST ^(c) зголемен билирубин ^(c) , зголемено ниво на GGT ^(c) , намалена телесна тежина, пролонгиран електрокардиограм QT- интервал, зголемена вредност на крaтинин во крвта ^{(1)(2)(h)}		
Повреди, труење и процедурални компликации		Потенцирање на радијациска токсичност ⁽¹⁾⁽²⁾⁽ⁱ⁾		

⁽¹⁾Настани кои потекнуваат од извештаи за безбедноста од сите студии.

⁽²⁾Настани кои потекнуваат од извори после ставање на лекот во промет.

⁽³⁾Последишна поврзаност на лекот со несакани дејства претставува барем една разумна можност.

⁽⁴⁾Прогресија на постоечка хронична миеломоноцитна леукемија со мутација на генот **NRAS**.

⁽⁵⁾Прогресија на постоечки аденокарцином на панкреас со мутација на генот **KRAS**.



Опис на одбрани несакани дејства

Зголемени вредности на ензимите на црниот дроб^(c)

Отстапување од нормални вредности на црнодробните ензими пријавени во клиничките фаза 3 студии во понатамошниот текст се изразени како пропорција на пациенти кај кои во однос на почетните вредности на црнодробните ензими дошло со зголемување на степен 3 или степен 4 отстапувања од нормалните вредности:

- Многу често: GGT
- Често: ALT, алкална фосфатаза, билирубин
- Помалку често: AST

Не било забележано зголемување од степен 4 на вредностите на ALT, алакална фосфатаза или билирубин.

Оштетување на ткивото на црниот дроб^(g)

Врз основа на критериумите за оштетување на ткивото на црниот дроб предизвикано од лекови кои ги воспоставила меѓународната група на стручни клиничари и научници, за оштетување на ткивото на црниот дроб се смета било кое од наведените лабораториски отстапувања:

- ≥ 5 x горна нормална граница на ALT
- ≥ 2 x горна нормална граница на ALP (без друга причина за зголемување на ALP)
- ≥ 3 x горна нормална граница на ALT со истовремено зголемена концентрација на билирубин > 2 x горна нормална граница

Сквамоцелуларен карцином на кожата

Кај пациенти лекувани со vemurafenib забележани се случаи на сквамоцелуларен карцином на кожата. Инциденцата на сквамоцелуларен карцином на кожата кај пациенти лекувани со vemurafenib низ сите студии била приближно 20%. Повеќето хируршки отстранети лезии испитани во независна централна дерматопатолошка лабораторија класифицирани се како сквамоцелуларен карцином - подтип кератоакотом или со мешани особини на кератоакантом (52%). Повеќето лезии класифицирани како “останато” (43%) биле бенигни лезии на кожата (на пример verruca vulgaris, актиничка кератоза, бенигна кератоза, циста/бенигна циста). Сквамоцелуларниот карцином на кожата обично се јавува во рана фаза на лекување, со просечно време до прва појава од 7 до 8 недели. Приближно 33% од пациентите кај кои се развил сквамоцелуларен карцином на кожата имало > 1 појава, а средно време помеѓу појавите изнесувало 6 недели. Случаи на сквамоцелуларен карцином на кожата стандардно се лекувани со едноставна ексцизиција, а пациентите го продолжиле лекувањето без промени на дозата (видете делови 4.2 и 4.4).

Не-кутан сквамозелуларен карцином (non-cuSCC)

Кај пациентите кои во клиничките студии примале vemurafenib забележани се случаи на сквамозен карцином кој не бил на кожата. Потребно е да се спроведуваат мерки за надзор заради појава на сквамозен карцином кој не е на кожата како што е опишано во делот 4.4.

Нов примарен меланом

Во клинички студии забележани се случаи на нови примарни меланоми. Хируршки се отстранети, а пациентите го продолжиле лекувањето без прилагодување на дозата. Контрола на кожните лезии треба да се спроведува како што е наведено во делот 4.4.

Потенцирање на радијациска токсичност ⁽ⁱ⁾

Пријавени се случаи кои вклучуваат феномен на воспалителна реакција на озраченото место, повреди на кожата предизвикани од зрачење, радијациски пенумонитис, радијациски езофагитис, радијациски проктитис, радијациски хепатитис, радијациски циститис и радијациска некроза.

Во клиничка студија фаза III (MO25515, N = 3219), била забележана повисока инциденца на потенцирање на радијациска токсичност кога пациентите биле изложени на зрачење пред и за време на терапијата со vemurafenib (9,1%) во споредба со оние пациенти кои истовремено примиле зрачење и vemurafenib (5,2%) или на оние чиј радијациски третман бил пред vemurafenib (1,5%).

Реакции на пречувствителност ^(e)

При лекување со vemurafenib забележани се сериозни реакции на пречувствителност, вклучувајќи анафилакса. Тешки реакции на пречувствителност може да вклучуваат Stevens-Johnson синдром, генерализиран осип, еритем и хипотензија. Кај пациенти кои ќе развијат тешка реакција на пречувствителност треба трајно да се прекине лекувањето со vemurafenib (видете дел 4.4).

Дерматолошки реакции ^(f)

Во регистрационите клинички студии кај пациентите лекувани со vemurafenib забележани се кожни реакции, вклучувајќи ретки случаи на Stevens-Johnson синдром и токсична епидермална некролиза. Кај пациентите кои ќе развијат тешка кожна реакција потребно е трајно да се прекине лекувањето со vemurafenib.

Пролонгирање на QT-интервал

Анализите на централизираните податоци за ECG добиени од отворена, неконтролирана фаза 2 QT суб-студија изведена на 132 пациенти лекувани со vemurafenib во доза од 960 mg двапати на ден (NP22657) покажала просечно покачување од базната линија кај QTc-интервалот од првиот ден (3,3 ms; горен 95% CI: 5 ms) до петнаесетиот ден (12,8 ms; горен



95% CI:14,9 ms). Во оваа студија било забележано пролонгирање на QTc-интервалот во зависност од степенот на изложеност и просечниот QTc-интервален ефект останал стабилен во рамките на вредностите 12 и 15 ms во првиот месец од терапијата, со најголемо просечно продолжување на QTc (15,1 ms; горен 95% CI:17,7 ms) забележано во тек на првите шест месеци од терапијата (n = 90 пациенти). Кај два пациента (1,5%) апсолутните вредности на QTc-интервалот достигнале ниво при што имало потреба од итна терапија за QTc-интервал > 500 ms (СТСАЕ степен 3) и само кај еден пациент (0,8%) се појавила промена на вредноста на QTc-интервалот во однос на основната вредност од >60 ms.

Акутно оштетување на ткивото на бубрезите ^(h)

При употреба на vemurafenib пријавени се случаи на токсичност на бубрези, во кои спаѓале случаи од зголемени вредности на креатинин па до акутен интерстициски нефритис и акутна тубуларна некроза, некои од нив се забележани во услови на дехидратација. Зголемено ниво на креатинин во серумот во главно било благо (>1 – 1,5 x горна нормална граница) до умерено (> 1,5 - 3 x горна нормална граница) според тежина и реверзибилно по природа (видете табела 4).

Табела 4: Промени на нивото на креатинин од почетни вредности во фаза 3 студијата

	Vemurafenib (%)	Dacarbazine (%)
Промена за ≥ 1 степен од почетна вредност до било кој степен	27,9	6,1
Промена за ≥ 1 степен од почетна вредност до 3 или поголем степен	1,2	1,1
• До 3 степен	0,3	0,4
• До 4 степен	0,9	0,8

Табела 5: Случаи на акутно оштетување на ткивото на бубрезите во фаза 3 студија

	Vemurafenib (%)	Dacarbazine (%)
Случаи на акутно оштетување на ткивото на бубрезите*	10,0	1,4
Случаи на акутно оштетување на ткивото на бубрезите поврзани со настани на дехидратација	5,5	1,0
Прилагодување на дозата поради акутно оштетување на ткивото на бубрезите	2,1	0

Сите проценти се изразени како случаи на вкупен број на пациенти експонирани на секој од лековите.

*Вклучувајќи акутно оштетување на ткивото на бубрезите, оштетување на бубрежната функција и промена на лабораториските наоди кои одговараат на акутно оштетување на ткивото на бубрезите.

Саркоидоза⁽ⁱ⁾

Кај пациенти лекувани со vemurafenib биле пријавени случаи на саркоидоза кои во главно ја вклучувале кожата, белите дробови и очите. Во повеќето случаи, лекувањето со vemurafenib било оддржано и настанот саркоидоза или се повлекол или перзистирал.

Посебна популација

Стари лица



Деведесет и четири од 336 пациенти (28%) заболени од нересектабилен или метастазиран меланом лекувани со vemurafenib во фаза 3 студија биле на возраст ≥ 65 години. Кај постарите пациенти (≥ 65 години) поголема е веројатноста од појава на несакани реакции, вклучувајќи cuSCC, намален апетит и срцеви нарушувања.

Пол

Во клиничките студии со vemurafenib, несакани дејства од степен 3 пријавени се почесто кај жени отколку кај мажи и тоа следниве несакани дејства осип, артралгија и фотосензитивност.

Педијатриска популација

Безбедноста на vemurafenib кај деца и адолесценти не е утврдена. Нема забележани нови безбедносни сигнали од клиничката студија која вклучувала шест пациенти - адолесценти.

Пријавување на сомнеж за несакани реакции

Пријавувањето на несаканите дејства регистрирани по добивање на одобрение за ставање на лекот во промет е од голема важност. На овој начин се обезбедува континуирано следење на користа наспроти ризикот од употребата на лекот. Здравствените работници може да го пријават секој сомнеж за несакано дејство од лекот во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>

4.9 Предозирање

Нема специфичен антидот за предозирање со vemurafenib. Пациентите кои ќе развијат несакани дејства мора да примаат соодветна симптоматска терапија. Во клиничките студии не се забележани случаи на предозирање со vemurafenib. Во случај на сомнеж на предозирање потребно е да се прекине употребата на vemurafenib и да се воведат супортивна терапија.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група: Антинеопластици, инхибитори на протеин киназа, АТС код: L01EC01

Механизам на делување и фармакодинамски ефекти



Vemurafenib е инхибитор на BRAF серин-треонин киназата. Мутации на генот BRAF резултираат со конститутивна активација на BRAF протеинот, што може да предизвика пролиферација на клетките и кога не се присутни фактори на раст.

Претклинички податоци добиени во биохемиските тестови покажале дека vemurafenib може силно да ја инхибира BRAF киназата со активирачка мутација на кодон 600 (Табела 6).

Табела 6: Инхибиторна активност на vemurafenib на различни BRAF кинази

Киназа	Очекувана зачестеност кај меланом со позитивна мутација V600 ⁽¹⁾	Инхибиторна концентрација 50 (nM)
BRAF ^{V600E}	87,3%	10
BRAF ^{V600K}	7,9%	7
BRAF ^{V600R}	1%	9
BRAF ^{V600D}	<0,2%	7
BRAF ^{V600G}	<0,1%	8
BRAF ^{V600M}	<0,1%	7
BRAF ^{V600A}	<0,1%	14
BRAF ^{WT}	N/A	39

⁽¹⁾ проценето врз основа на 16403 меланоми со означени мутации на кодон 600 на генот BRAF во јавната база на податоци COSMIC, број 71 (ноември 2014).

Овој инхибиторен ефект потврден е во тестовите за ERK-фосфорилација и клеточна антипролиферација во достапни клеточни линии на меланом кои експресираат V600 BRAF мутација. Во тестовите за клеточна антипролиферација, инхибиторната концентрација која постигнува 50%-ен ефект (IC₅₀) на клеточните линии со мутација V600 (мутирани клеточни линии V600E, V600R, V600D и V600K) се движела во опсег од 0,016 до 1,131 μ M, додека на клеточните линии со див тип на генот BRAF изнесувала 12,06 односно 14,32 μ M.

Одредување на статус на BRAF мутација

Пред употреба на vemurafenib кај пациенти со валидиран тест мора да се потврди дека туморот е позитивен на BRAF V600 мутацијата. Во клиничките фаза 2 и фаза 3 студии пациентите кои требало да бидат вклучени биле идентификувани со помош на тест за полимеразна верижна реакција во реално време (cobas 4800 BRAF V600 Mutation test). Овој тест има назнака CE и се употребува за проценка на статусот на BRAF мутацијата во DNA изолирана од туморното ткиво и фиксирана во формалин или вклопена во парафин (англиски formalin-fixed, paraffin-embedded, FFPE). Овој тест е замислен со висока чувствителност да ја открие предоминантната BRAF мутација V600E (до 5% секвенца на V600E во позадина на секвенца од див тип на ДНК добиена од FFPE). Претклинички и клинички студии со ретроспективни секвенциски анализи покажале дека овој тест со помала осетливост открива и помалку чести BRAF мутации V600D и V600K. Ниту за еден



од достапните примероци од претклиничките и клиничките студии (n=920), за кои со cobas тестот е утврдено дека се позитивни на мутација и кои додатно се анализирани со секвенционирање, не е утврдено дека се од див тип ниту со сангерова метода ниту со 454 секвенционирањето.

Клиничка ефикасност и безбедност

Ефикасноста на vemurafenib проценета е кај 336 пациенти во клиничката фаза 3 студија (NO25026) и кај 278 пациенти во две клинички фаза 2 студии (NP22657 и MO25743). Сите пациенти имале напреднат меланом со BRAF мутација V600, потврден со cobas тест 4800 BRAF V600 мутациски тест.

Резултати од студијата фаза 3 (NO25026) кај претходно нелекувани пациенти

Отворена, мултицентрична, меѓународна, рандомизирана клиничка фаза 3 студија ја поддржува употребата на vemurafenib кај претходно нелекувани пациенти со нересектабилен или метастазиран меланом со позитивна BRAF мутација V600E. Пациентите се рандомизирани на лекување со vemurafenib (960 mg двапати на ден) или дакарбазин (1000 mg/m² првиот ден на секои три недели).

Вкупно 675 пациенти биле рандомизирани и примале vemurafenib (n=337) или dacarbazine (n=338). Повеќето пациенти биле од машки пол (56%) и бела раса (99%), а просечната возраст изнесувала 56 години (24% од пациентите имале ≥ 65 години), сите пациенти имале општ ECOG статус со вредност 0 или 1, а кај најголем дел од пациентите болеста била во фаза M1c (65%). Две примарни мерки на исход на ефикасност во студијата биле вкупно преживување (overall survival OS) и преживување без прогресија на болеста (progression-free survival, PFS).

Во претходно планирана интерим анализа на податоците собрани до 30 декември 2010, забележано е значајно подобрување на двете примарни мерки на исход: OS (p<0,0001) и PFS (p<0,0001) (нестратифициран log-rank тест). Според препораките на одборот за надзор на податоци за безбедносна употреба (Data safety monitoring board, DSMB) тие резултати се објавени во јануари 2011 година и студијата е модифицирана за пациентите кои примале dacarbazine да можат да прејдат на лекување со vemurafenib. После тоа се спроведени post-hoc анализи, како што е прикажано во табела 7.

Табела 7: Вкупно преживување кај претходно нелекувани пациенти со меланом со позитивна BRAF мутација V600 според заклучни датуми за собирање на податоци за анализа (N=338 dacarbazine, N=337 vemurafenib)

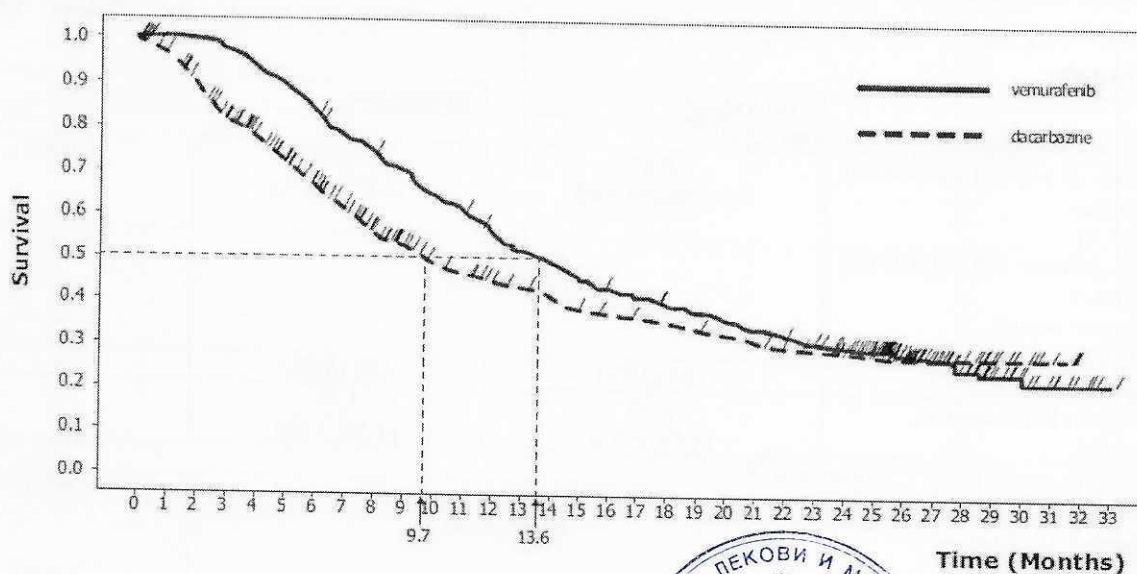
Заклучни датуми	Лек	Број на смртни исходи (%)	Однос на хазард (HR) (95% CI)	Број на пациенти кои преминале на лекување со
-----------------	-----	---------------------------	-------------------------------	---

30 декември 2010	dacarbazine	75(22)	0,37 (0,26; 0,55)	vemurafenib (%)
	vemurafenib	43(13)		0 (не е применливо)
31 март 2011	dacarbazine	122(36)	0,44 (0,33; 0,59) ^(w)	50 (15%)
	vemurafenib	78(23)		
3 октомври 2011	dacarbazine	175(52)	0,62 (0,49; 0,77) ^(w)	81 (24%)
	vemurafenib	159(47)		
1 февруари 2012	dacarbazine	200(59)	0,70 (0,57; 0,87) ^(w)	83 (25%)
	vemurafenib	199(59)		
20 декември 2012	dacarbazine	236(70)	0,78 (0,64; 0,94) ^(w)	84 (25%)
	vemurafenib	242(72)		

^(w) цензурирани резултати за време на преод во друга група

Нецензурирани резултати во време на преод во друга група: 31ви март 2011: HR (95%CI)= 0,47 (0,35, 0,62); 3ти октомври 2011: HR (95%CI)= 0,67 (0,54, 0,84); 1ви февруари 2012: HR (95%CI)= 0,76 (0,63, 0,93); 20ти декември 2012: HR (95%CI)= 0,79 (0,66, 0,95)

Слика 1: Kaplan-Meier-ова крива на вкупно преживување - претходно нелекувани пациенти (податоци заклучно со 20 декември 2012)



natisk	338	306	276	243	217	193	172	154	126	110	97	91	82	79	76	68	65	63	55	51	48	46	41	38	30	17	11	8	4	0	0	
dacarbazine	337	336	335	326	314	300	281	260	248	232	214	203	183	171	161	148	140	135	123	117	110	104	98	91	8	40	30	17	13	8	4	1
vemurafenib																																

Табела 8 го прикажува ефектот за сите претходно одредени стратификациски варијабили кои се утврдени како прогностички фактори.



Табела 8: Вкупно преживување кај претходно нелекувани пациенти со меланом со позитивна BRAF мутација V600 според LDH, стадиум на тумор и ECOG статус (post-hoc анализа, податоци заклучно до 20ти декември 2012, цензурирани резултати за време на преод)

Стратификација на варијабила	N	Однос на hazard	Интервал на доверба 95%
Нормална LDH	391	0,88	0,67; 1,16
LDH > горна нормална граница	284	0,57	0,44; 0,76
Стадиум 3c/M1A/M1B	234	1,05	0,73; 1,52
Стадиум M1C	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: лактат дехидрогеназа, ECOG PS (eastern cooperative oncology group performance status)

Табела 9 прикажува степен на вкупен одговор на лекување и преживување без прогресија на болест кај претходно нелекувани пациенти со меланом позитивна BRAF V600 мутација.

Табела 9: Степен на вкупен одговор на лекување и преживување без прогресија на болест кај претходно нелекувани пациенти со меланом со позитивна BRAF V600 мутација

	vemurafenib	dacarbazine	P-вредност ^(x)
Податоци заклучно до 30. Декември 2010. ^(y)			
Степен на вкупен одговор на лекување (95% CI)	48,4% (41,6%;55,2%)	5,5% (2,8%;9,3%)	<0,0001
Преживување без прогресија на болест Однос на hazard (95% CI)	0,26 (0,20; 0,33)		<0,0001
Број на настани (%)	104 (38%)	182 (66%)	
Просечен PFS (месеци) (95% CI)	5,32 (4,86; 6,57)	1,61 (1,58; 1,74)	
Податоци заклучно до 1 ^{ва} Февруари 2012 ^(z)			
Преживување без прогресија на болест Однос на hazard (95% CI)	0,38 (0,32; 0,46)		<0,0001
Број на настани (%)	277(82%)	273(81%)	
Просечен PFS (месеци) (95% CI)	6,87 (6,14; 6,97)	1,64 (1,58; 2,07)	

^(x) нестратифициран long-rang тест за PFS и hi-квадрат тест за степен на вкупен одговор на лекување

^(y) од 30^{ти} декември 2010 за PFS можеле да се анализираат вкупно 549 пациенти, а за вкупен одговор на лекување 439 пациенти.

^(z) Од 1^{ва} Февруари 2012 за ажурирана post-hoc анализа на PFS биле достапни вкупно 673 пациенти.

Во студијата NO25026 од вкупно 673 пациенти чии што тумори биле ретроспективно анализирани со секвенционирање, утврдени се 57 меланоми со позитивна BRAF V600K мутација. Иако биле ограничени со мал број на пациенти, анализите за ефикасност кај тие

пациенти со тумор со позитивна V600K мутација покажале подеднаков бенефит од лекувањето со vemurafenib во поглед на вкупно преживување, преживување на болест без прогресија и потврден најдобар вкупен одговор на лекување. Нема достапни податоци за пациенти со меланом со ретка BRAF мутација V600, а која не е V600E или V600K.

Резултати од фаза 2 студија (NP22657) кај пациенти кои не одговориле успешно на најмалку една линија од лекувањето

Мултицентрична, мултинационална фаза 2 студија со една група на пациенти спроведена е на 132 пациенти кои имале метастазиран меланом со позитивна BRAF мутација V600E потврдена со тест cobas 4800 BRAF V600 Mutation test, кои претходно примиле барем една линија на лекување. Просечната возраст изнесувала 52 години, а 19% од пациентите биле постари од 65 години. Повеќето пациенти биле од машки пол (61%) и бела раса (99%) и имале стадиум на болест M1c (61%). Четириесет и девет проценти од пациентите успешно одговориле на ≥ 2 претходни линии на лекување.

Со просечно следење од 12,9 месеци (интервал од 0,6 до 20,1), примарна мерка на исход-потврден најдобар степен на вкупен одговор на лекување (комплетен одговор + делумен одговор), според проценка на независен одбор за следење, изнесувала 53% (95% CI: 44%, 62%). Просечното вкупно преживување изнесувало 15,9 месеци (95% CI: 11,6, 18,3). Степенот на вкупно преживување после 6 месеци изнесувал 77% (95 CI: 70%, 85%), а после 12 месеци 58% (95% CI: 49%, 67%).

Според ретроспективна секвенционирачка сангерово метода, 9 од 132 пациенти вклучени во студијата NP22657 имале тумор со позитивна мутација V600K. Од нив 3 имале делумен одговор на лекувањето, 3 стабилна болест, 2 прогресивна болест, а еден пациенти не бил оценуван.

Резултати од студија фаза 2 (MO25743) кај пациенти со мозочни метастази

Спроведена е мултицентрична студија на vemurafenib со една група (N=146), кај возрасни пациенти со хистолошки потврден метастазиран меланом позитивен на мутација BRAF V600 (потврдено со тест cobas 4800 BRAF V600 Mutation test) и метастази на мозокот. Во студиите учествувале две кохорти во кои пациентите се вклучувале истовремено:

- Првата кохорта ја сочинувале пациенти кои претходно не биле лекувани (N=90): пациенти кои претходно примиле лекување за метастази на мозок, била дозволена претходна системска терапија за метастазиран меланом со исклучок за BRAF инхибитори и MEK инхибитори.
- Втората кохорта ја сочинувале претходно лекувани пациенти (N=56): пациенти кои претходно примиле лекување за мозочни метастази и кај кои болеста напреднала после тоа лекување. Пациентите лекувани со стереотактичка радиотерапија (CPT) или хируршки зафат морале да имаат нова мозочна лезија мерлива според RECIST



критериумот, која се развила после претходната терапија.

Во студијата биле вклучени вкупно 146 пациенти. Повеќето пациенти биле од машки пол (61,6%) и бела раса (92,5%), а просечната возраст изнесувала 54 години (интервал 26 до 83 години), пациентите биле рамномерно распределени помеѓу двата кохорти. Просечниот број на целни мозочни лезии на почетокот од студијата изнесувал 2 (интервал 1 до 5) во двата кохорти.

Примарна мерка за исход на ефикасност во студијата била најдобра стапка на вкупен одговор (англиски best overall response rate, BORR) во мозокот на пациентите со метастазиран меланом и претходно нелекувани метастази на мозок, според проценка на независно оценувачко тело.

Секундарни мерки на исход вклучувале проценка на ефикасноста на vemurafenib врз основа на BORR во мозокот кај претходно лекувани пациенти, времетраење на одговор, преживување без прогресија на болест (PFS) и вкупно преживување (OS) кај пациенти со меланом кој метастазирал во мозок (видете табела 10).

Табела 10: Ефикасност на vemurafenib кај пациенти со мозочни метастази

	Прва кохорта Претходно нелекувани n=90	Втора кохорта Претходно лекувани n=56	Вкупно n=146
BORR ^a во мозок Пациенти со одговор, n(%) (95%CI) ^b	16 (17,8%) (10,5, 27,3)	10 (17,9%) (8,9, 30,4)	26 (17,8%) (12,0, 25,0)
Времетраење на одговор ^c во мозок (n) Просечно (месеци) (95% CI) ^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 екстракранијален, n (%) ^a	26 (32,9%)	9 (22,5%)	35 (29,4%)
PFS - вкупна медијана (месеци) ^e (95% CI) ^d	3,7 (3,6, 3,7)	3,7 (3,6, 5,5)	3,7 (3,6, 3,7)
PFS - само мозок медијана (месеци) ^e (95% CI) ^d	3,7 (3,6, 4,0)	4,0 (3,6, 5,5)	3,7 (3,6, 4,2)
OS медијана (месеци) (95%CI) ^d	8,9 (6,1, 11,5)	9,6 (6,4, 13,9)	9,6 (6,9, 11,5)

^a Степен на најдобар вкупен потврден одговор според оценката на независно оценувачко тело, број на пациенти со одговор, n(%)

^b Двостран Clirper-Pearson интервал на доверба (CI) од 95%

^c Траење на одговор според проценка на независно оценувачко тело

^d Проценка според Kaplan-Meier метода

^e Оценето од страна на истражувач

Педијатриска популација

Резултати од фаза I студијата (NO25390) кај педијатриска популација



Била изведена фаза I дозно-ескалирачката студија која ја евалуирала употребата на vemurafenib кај шест адолесцентни пациенти со стадиум III или со IV BRAF V600 мутација позитивен меланом. Сите пациенти кои биле третирани имале најмалку 15 години и тежеле најмалку 45 kg. Тројца пациенти биле третирани со vemurafenib 720 mg двапати на ден, и тројца пациенти биле третирани со vemurafenib 960 mg двапати на ден. Максималната толерирабилна доза не можела да се одреди. Најдобрата вкупна стапка на одговор изнесувала 0% (95% CI: 0%, 46%). Студијата била terminated поради ниската стапка на вклучување. Видете дел 4.2 за информации за педијатриска употреба.

5.2 Фармакокинетски својства

Според критериумите опишани во биофармацевтскиот систем на класификација vemurafenib спаѓа во класа 4 (ниска растворливост и пермеабилност). Фармакокинетските параметри за vemurafenib се утврдени со помош на некомпартманска анализа во фаза 1 и фаза 3 студии (кај 20 пациенти после 15 дневна употреба во доза од 960 mg двапати на ден и 204 пациенти во состојба на динамичка рамнотежа 22 дена) како и популациска фармакокинетска анализа со употреба на збирни податоци за 458 пациенти, од кои 457 биле од белата раса.

Апсорпција

Биорасположливоста во стабилна состојба се движела помеѓу 32 и 115% (просечно 64%) во однос на интравенска микродоза, во фаза I студија со неконтролирани услови за храна кај 4 пациенти со малигност позитивна на BRAF V600.

После еднократна доза од 960 mg (4 таблети од 240 mg), vemurafenib се апсорбира со просечен T_{max} од приближно 4 часа. Vemurafenib покажува голема варијабилност помеѓу пациентите. Во фаза 2 студијата, AUC_{0-8h} од првиот ден на употреба изнесува $22,1 \pm 12,7 \mu g \cdot h/mL$, и C_{max} $4,1 \pm 2,3 \mu g/mL$. После повеќекратно дозирање од двапати на ден доаѓа до натрупување на vemurafenib. Во некомпартманската анализа после употреба на доза од 960 mg двапати на ден, на 15 ден вредностите на AUC биле 15 до 17 пати, а вредностите на C_{max} 13 до 14 пати поголеми отколку првиот ден, што дава AUC_{0-8h} од $380,2 \pm 143,6 \mu g \cdot h/mL$ и C_{max} од $56,7 \pm 21,8 \mu g/mL$ во состојба на динамичка рамнотежа.

Храната (पूर्णмастен оброк) ја зголемува релативната биорасположливост на една доза од 960 mg на vemurafenib. Односот на геометриската средина за C_{max} и AUC изнесувала 2,5 односно 4,6 до 5,1 пати поголема при употреба на лекот на празен желудник во однос на употреба на гладно. Просечниот T_{max} се продолжил од 4 на 7 часа кога една доза на vemurafenib била администрирана со храна.

Ефектот на храната врз експозицијата на vemurafenib во состојба на динамичка рамнотежа до сега не е познат. Константна употреба на vemurafenib на гладно може да доведе до значајно намалување на експозицијата во состојба на динамичка рамнотежа отколку кога лекот константно се употребува со оброк или набрзо после оброк. Се очекува дека повремениот употреба на vemurafenib на гладно ќе има ограничено влијание на

експозицијата во состојба на динамичка рамнотежа заради големата кумулација на vemurafenib во состојба на динамичка рамнотежа. Податоците за безбедноста и ефикасноста од пивотните студии собрани се од пациенти кои го употребувале vemurafenib со храна или без храна.

До варијабилноста на експозицијата може да дојде поради разлика во содржината на течностите во гастроинтестиналниот тракт, волуменот, рН, подвижноста, времето на проаѓање како и составот на жолчката.

Во состојба на динамичка рамнотежа просечната експозиција на vemurafenib во плазмата е стабилна за време на 24-часовен интервал, што покажува среден однос од 1,13 помеѓу концентрацијата во плазма пред и 2-4 часа после утринската доза.

Се проценува дека после перорална доза константата на брзина на апсорпција за популацијата на пациенти со метастазиран меланом изнесува $0,19 \text{ h}^{-1}$ (со варијабилност помеѓу пациентите од 101%).

Дистрибуција

Привидниот волумен на дистрибуција на vemurafenib кај популација на пациенти со метастазиран меланом се проценува на 91 L (со варијабилност помеѓу пациентите од 64,8%). Vemurafenib во голем степен се врзува за протеините во хуманата плазма *in vitro* (>99%).

Биотрансформација

Релативниот удел на vemurafenib и неговите метаболити се одредени во испитување на масен биланс кај луѓе, со перорална употреба на еднакратна доза на vemurafenib означен со радиоизотоп ^{14}C . Примарниот ензим одговорен за метаболизмот на vemurafenib *in vitro* е CYP3A4. Кај луѓето најдени се и метаболити на коњугација (глюкоронидација и гликолизација). Меѓутоа, доминантна компонента во плазмата е основното соединение (95%). Иако метаболизмот не резултира со значајна количина на метаболит во плазмата, не може да се исклучи значајноста за метаболизам за елиминација.

Елиминација

Се проценува дека привидниот клиренс на vemurafenib кај пациенти со метастазиран меланом изнесува 29,3 L/ден (со варијабилност помеѓу пациентите од 31,9%). Полувреме на елиминација на vemurafenib во популација проценето со популациска фармакокинетска анализа изнесува 51,6 часа (интервал од 5 до 95 перцентили на поединечни проценети полувремиња изнесува 29,8 – 119,5 часа).

Во студиите за масен биланс кај луѓето со орално администриран vemurafenib просечно 95% од дозата била пронајдена во рамките на 18 дена. Повеќето од материјата која потекнува од vemurafenib (94%) пронајдена е во фецесот, а <1% во урината. Реналната елиминација не се смета како важна за елиминација на vemurafenib, додека излучувањето



на непроменетото соединение по пат на жолчка може да претставува значаен пат за елиминација. Vemurafenib е супстрат и инхибитор на P-gp *in vitro*.

Посебна популација

Стари лица

Врз основа на популациски фармакокинетски анализи, возраста нема статистички значајно влијание на фармакокинетиката на vemurafenib.

Пол

Популациската фармакокинетска анализа покажала дека за 17% е поголем привидниот клиренс (CL/F) и 48% поголем привидниот волумен на дистрибуција (V/F) кај мажи во споредба со жени. Не е јасно дали се работи за влијание на полот или големина на телото. Сепак, разликите во експозицијата не се доволно големи за да биде оправдано прилагодување на дозата врз основа на големината на телото и полот.

Оштетување на бубрежната функција

Во популациската фармакокинетска анализа во која се употребени податоци од клиничките студии кај пациенти со метастазиран меланом, благо и умерено оштетување на бубрежната функција не влијаело на привидниот клиренс на vemurafenib (клиренс на креатинин > 40 ml/min). Нема податоци за пациенти со тешко оштетување на бубрежната функција (видете делови 4.2 и 4.4).

Оштетување на функцијата на црниот дроб

Врз основа на претклинички студии и студии за масен биланс кај луѓето, најголемиот дел од vemurafenib се елиминира преку црниот дроб. Во популациска фармакокинетска анализа во која се употребени податоци од клиничките студии кај пациенти со метастазиран меланом, зголемената вредност на AST и ALT до три пати над горната граница од нормалните вредности не влијае на привидниот клиренс на vemurafenib. Податоците не се доволни за да се одреди ефектот на оштетена метаболичка или екскреторна функција на црниот дроб врз фармакокинетиката на vemurafenib (видете делови 4.2 и 4.4).

Педијатриска популација

Лимитирани фармакокинетски податоци од шест адолесцентни пациенти на возраст од 15 до 17 години со стадиум IIIc или IV BRAF V600 мутација-позитивен меланом укажале дека фармакокинетските карактеристики на vemurafenib кај адолесценти се слични на оние кај возрасни пациенти. Видете дел 4.2 за информации за педијатриска употреба.



5.3 Претклинички податоци за безбедноста

Претклиничкиот профил за безбедност на vemurafenib испитуван е кај стаорци, кучиња и ласици.

Студиите на токсичност на повторливи дози покажале дека кај кучињата целни органи биле црниот дроб и коскената срцевина. Во 13-неделното истражување кај кучиња забележани се реверзибилни токсични ефекти во црниот дроб (хепатоцелуларна некроза и дегенерација) при експозиција помала од очекуваната во клиничката употреба (врз основа на споредба на AUC). Кај едно куче при привремено прекинување на 39-неделното истражување (дозирање двапати на ден) при експозиција слична на таа што е очекувана во клиничката употреба (врз основа на споредба на AUC) забележана е фокална некроза на коскената срцевина. Во студиите за цитотоксичност на коскената срцевина *in vitro* забележана е незначајна цитотоксичност за некои популации на лимфо- и хематопоеетски клетки кај стаорци, кучиња и луѓе при клинички значајни концентрации.

Vemurafenib се покажал фототоксичен *in vitro*, во култура на фибробласти од глувци после зрачење со UVA зраци, но не и во *in vivo* студии на стаорци при дози до 450 mg/kg на ден (експозиција помала од експозицијата очекувана во клиничката употреба, врз основа на споредба на AUC). Не се спроведени посебни студии на животни за да се процени ефектот на vemurafenib врз плодноста. Меѓутоа, во студиите за токсичност на повторливи дози не се забележани хистопатолошки промени на репродуктивните органи кај машките и женските стаорци и кучиња при дози од 450 mg/kg на ден (експозиција помала од експозицијата очекувана во клиничката употреба, врз основа на споредба на AUC). Во студиите за ембриофеталниот развој не е забележана тератогеност при дози до 250 mg/kg на ден кај стаорци, односно 450 mg/kg на ден кај ласици, со кои се постигнала експозиција помала од експозицијата очекувана во клиничката употреба, врз основа на споредба на AUC. Земајќи во предвид дека експозицијата во студиите за ембриофетален развој била помала од експозицијата во клиничката употреба врз основа на споредба на AUC, тешко е да се одреди до која мерка тие резултати можат да бидат екстраполирани кај луѓето. Затоа не може да се исклучи можноста дека vemurafenib влијае врз фетусот. Не се спроведени студии за пренатален и постнатален развој.

Знаци на генотоксичност не се откриени во *in vitro* тестовите (бактериски мутации (AMES тест), аберација на хромозоми во хумани лимфоцити) ниту во микронуклеус тестот врз коскена срцевина на стаорци *in vivo* спроведени на vemurafenib.

Не се спроведени студии за канцерогеност на vemurafenib.



6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на ексципиенси

Јадро на таблетата

Кроскарамелоза натриум
Силика, колоиден, безводен
Магнезиум стеарат
Хидроксипропилцеулоза

Филм обвивка

Поливинил алкохол
Титаниум диоксид (E171)
Макрогол 3350
Талк
Железо оксид, црвен (E172)

6.2 Инкомпатибилност

Не е применливо

6.3 Рок на траење

3 години

6.4 Начин на чување

Да се чува во оригинално пакување поради заштита од влага.

6.5 Природа и содржина на пакувањето

Алуминиум/алуминум перофриран блистер делив на поединечни дози.
Големина на пакување: 56 филм-обложени таблети x 240 mg (блистер со 7 x 8)/кутија

6.6 Посебни мерки на претпазливост за употреба и пакување со лек

Неупотребениот лек или отпадниот материјал потребно е да се отстранат според локалните барања.

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕК ВО ПРОМЕТ

РОШ МАКЕДОНИЈА ДООЕЛ Скопје, ул. Максим Горки бр.13, тел 02 3103 500



8. БРОЈ И ДАТУМ НА ПОСЛЕДНОТО ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

9. ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ И ДАТУМ НА ОБНОВЕНОТО ОДОБРЕНИЕ

Датум на прво одобрение: 29.11.2012

Датум на последно обновено одобрение: 07.02.2018



10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Јули 2022 година