

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zelboraf 240 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka zawiera 240 mg wemurafenibu (koprecypitat wemurafenibu i octano-bursztynianu hypromelozy).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletka).

Owalne, obustronnie wypukłe tabletki powlekane barwy blad różowej do blad pomarańczowej o średnicy około 19 mm, z napisem VEM wytłoczonym po jednej stronie tabletki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazanie do stosowania

Wemurafenib jest wskazany w monoterapii dorosłych chorych na nieresekcyjnego lub z przerzutami czerniaka, wykazującego mutację BRAF V600 (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie wemurafenibem powinno zostać zainicjowane i nadzorowane przez wykwalifikowanego lekarza specjalistę posiadającego doświadczenie w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych. Przed rozpoczęciem leczenia wemurafenibem należy potwierdzić za pomocą zwalidowanego testu obecność mutacji BRAF V600 w komórkach nowotworowych (patrz punkty 4.4 oraz 5.1).

Dawkowanie

Zalecana dawka wemurafenibu wynosi 960 mg (4 tabletki po 240 mg) dwa razy na dobę (równowartość dobowej dawki wynoszącej 1 920 mg). Pierwsza dawka powinna zostać przyjęta rano, a druga dawka po około 12 godzinach, wieczorem. Każdą dawkę poranną/wieczorną produktu należy zawsze przyjmować w ten sam sposób, tzn. w trakcie posiłku lub bez niego.

Czas trwania leczenia

Leczenie wemurafenibem powinno być prowadzone do momentu progresji nowotworu lub wystąpienia nieakceptowalnych objawów toksyczności (patrz tabela 1 poniżej).

Pominięte dawki

W przypadku pominięcia dawki, można ją przyjąć do 4 godzin przed kolejną, aby zachować schemat podawania produktu dwa razy na dobę. Nie należy przyjmować obu dawek w tym samym czasie.

Wymioty

W przypadku występowania wymiotów po podaniu wemurafenibu pacjent nie powinien przyjmować dodatkowej dawki produktu - należy kontynuować leczenie bez modyfikacji.

Dostosowanie dawkowania

Postępowanie w przypadku działań niepożądanych na produkt lub wydłużenia odstępu QT może wymagać zmniejszenia dawki produktu, chwilowego przerwania leczenia i (lub) jego zakończenia (patrz tabela 1). Nie zaleca się zmiany dawkowania na dawkę mniejszą niż 480 mg dwa razy na dobę.

Jeśli u pacjenta wystąpi rak kolczystokomórkowy skóry (ang. *cutaneous squamous cell carcinoma, cuSCC*), zaleca się kontynuowanie leczenia bez modyfikacji dawki wemurafenibu (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Tabela 1: Schemat modyfikacji dawkowania w oparciu o stopień działań niepożądanych

Stopień (CTC-AE)^(a)	Zalecana modyfikacja dawki
Stopień 1 lub Stopień 2 (tolerowane)	Kontynuacja stosowania wemurafenibu w dawce 960 mg dwa razy na dobę.
Stopień 2 (nietolerowane) lub Stopień 3	
Pierwsze wystąpienie jakiegokolwiek działania niepożądanego stopnia 2. lub 3.	Przerwać leczenie do uzyskania złagodzenia objawów do stopnia 0-1. Wznowić podawanie produktu w dawce 720 mg dwa razy na dobę (lub 480 mg dwa razy na dobę, jeśli dawka była już zmniejszana).
Drugie wystąpienie jakiegokolwiek działania niepożądanego stopnia 2. lub 3. lub utrzymywanie go się po przerwaniu leczenia	Przerwać leczenie do uzyskania złagodzenia objawów do stopnia 0-1. Wznowić podawanie produktu w dawce 480 mg dwa razy na dobę (lub zakończyć leczenie, jeśli dawka była już zmniejszana do 480 mg dwa razy na dobę).
Trzecie wystąpienie jakiegokolwiek działania niepożądanego stopnia 2. lub 3. lub utrzymywanie go się po drugim zmniejszeniu dawki	Zakończyć leczenie.
Stopień 4	
Pierwsze wystąpienie jakiegokolwiek działania niepożądanego stopnia 4.	Zakończyć leczenie lub przerwać leczenie wemurafenibem do uzyskania złagodzenia objawów do stopnia 0-1. Wznowić podawanie produktu w dawce 480 mg dwa razy na dobę (lub zakończyć leczenie, jeśli dawka była już zmniejszana do 480 mg dwa razy na dobę).
Drugie wystąpienie jakiegokolwiek działania niepożądanego stopnia 4 lub utrzymywanie go się po pierwszym zmniejszeniu dawki	Zakończyć leczenie.

^(a) Intensywność klinicznych działań niepożądanych klasyfikowana według *Common Terminology Criteria for Adverse Events ver. 4.0* (CTC-AE).

Zależne od ekspozycji wydłużenie odstępu QT obserwowano w przebiegu otwartego badania, II fazy, bez grupy kontrolnej, dotyczącego wcześniej leczonych chorych na uogólnionego czerniaka. Wydłużenie odstępu QT może wymagać specjalnego monitorowania (patrz punkt 4.4).

Tabela 2: Schemat modyfikacji dawki w oparciu o wydłużenie odstępu QT

Wartość QTc	Zalecana modyfikacja dawki
QTc > 500 ms przed leczeniem	Nie zaleca się leczenia.
QTc > 500 ms i jednocześnie odstęp QTc wydłużył się o ponad 60 ms w porównaniu z wartościami sprzed leczenia.	Zakończyć leczenie.
Pierwsze wystąpienie QTc > 500 ms podczas leczenia i odstęp QTc wydłużył się o mniej niż 60 ms w porównaniu z wartościami sprzed leczenia.	Tymczasowo przerwać leczenie aż QTc zmniejszy się poniżej 500 ms. Patrz środki ostrożności w punkcie 4.4. Wznowić podawanie produktu w dawce 720 mg dwa razy na dobę (lub 480 mg dwa razy na dobę, jeśli dawka była już zmniejszana).
Drugie wystąpienie QTc > 500 ms podczas leczenia i odstęp QTc wydłużył się o mniej niż 60 ms w porównaniu z wartościami sprzed leczenia.	Tymczasowo przerwać leczenie aż QTc zmniejszy się poniżej 500 ms. Patrz środki ostrożności w punkcie 4.4. Wznowić podawanie produktu w dawce 480 mg dwa razy na dobę (lub zakończyć leczenie, jeśli dawka była już zmniejszana do 480 mg dwa razy na dobę).
Trzecie wystąpienie QTc > 500 ms podczas leczenia i odstęp QTc wydłużył się o mniej niż 60 ms w porównaniu z wartościami sprzed leczenia.	Zakończyć leczenie.

Specjalne populacje pacjentów

Podeszły wiek

U pacjentów w wieku powyżej 65 lat nie jest konieczne specjalne dostosowanie dawki produktu.

Zaburzenie czynności nerek

Dostępne są ograniczone dane dotyczące stosowania produktu u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek. Nie można wykluczyć ryzyka zwiększonego narażenia u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Należy uważnie monitorować pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Zaburzenie czynności wątroby

Dostępne są ograniczone dane dotyczące stosowania produktu u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby. Ze względu na to, że wemurafenib jest metabolizowany przez wątrobę, u pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich zaburzeniami czynności wątroby może wystąpić zwiększone narażenie i należy ich uważnie monitorować (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania i skuteczności wemurafenibu u dzieci i młodzieży (poniżej 18 lat). Brak dostępnych danych.

Pacjenci rasy innej niż kaukaska

Nie określono bezpieczeństwa ani skuteczności wemurafenibu u pacjentów rasy innej niż kaukaska. Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Tabletki wemurafenibu należy połykać w całości i popijać wodą. Tabletek wemurafenibu nie należy żuć ani rozkruszać.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Przed rozpoczęciem leczenia wemurafenibem należy potwierdzić za pomocą zwalidowanego testu występowanie mutacji BRAF V600 w komórkach nowotworowych pacjenta. Nie określono skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania wemurafenibu u pacjentów z nowotworem, w którym wykryto mutacje inne niż BRAF V600 E (patrz punkt 5.1). Nie należy stosować wemurafenibu u pacjentów z czerniakiem bez mutacji BRAF (ang. *wild type BRAF*).

Reakcje nadwrażliwości

Zgłaszano przypadki ciężkich reakcji nadwrażliwości, w tym anafilaksji, związane ze stosowaniem wemurafenibu (patrz punkty 4.3 i 4.8). Ciężkie reakcje nadwrażliwości mogą obejmować zespół Stevensa-Johnsona, uogólnioną wysypkę, rumień lub niedociśnienie tętnicze. U pacjentów, u których doszło do ciężkiej reakcji nadwrażliwości, należy ostatecznie zakończyć leczenie wemurafenibem.

Reakcje skórne

W zasadniczym badaniu klinicznym, u pacjentów stosujących wemurafenib zgłaszano przypadki ciężkich reakcji skórnych, w tym rzadkie przypadki zespołu Stevensa-Johnsona i toksycznej rozplywnej martwicy naskórka. U pacjentów, u których doszło do ciężkiej reakcji skórnej, należy ostatecznie zakończyć leczenie wemurafenibem.

Wydłużenie odstępu QT

Obserwowano zależne od ekspozycji wydłużenie odstępu QT w przebiegu otwartego badania, II fazy, bez grupy kontrolnej, dotyczącego wcześniej leczonych chorych na uogólnionego czerniaka (patrz punkt 4.8). Wydłużenie odstępu QT może prowadzić do zwiększenia ryzyka wystąpienia komorowych zaburzeń rytmu, w tym zaburzeń typu *torsade de pointes*. Nie zaleca się leczenia wemurafenibem u pacjentów z niemożliwymi do wyrównania zaburzeniami elektrolitowymi (w tym z zaburzeniami stężenia magnezu), zespołem wydłużonego QT lub u pacjentów przyjmujących produkty lecznicze, o których wiadomo, że wydłużają odstęp QT.

Przed rozpoczęciem leczenia wemurafenibem, po 1. miesiącu leczenia i po zmianie dawkowania należy wykonać u wszystkich pacjentów elektrokardiogram (EKG) oraz zbadać stężenia elektrolitów (w tym magnezu). Dalszą obserwację, co miesiąc przez pierwsze 3 miesiące leczenia a następnie co 3 miesiące lub częściej, jeżeli istnieją ku temu wskazania kliniczne, zaleca się w szczególności u pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich zaburzeniami czynności wątroby. Nie zaleca się rozpoczynania leczenia wemurafenibem u pacjentów z odstępem QTc powyżej 500 milisekund (ms). Jeżeli w trakcie leczenia odstęp QT przekroczy 500 ms, należy czasowo przerwać leczenie wemurafenibem, wyrównać zaburzenia elektrolitowe (w tym magnezu) i skontrolować sercowe czynniki ryzyka wydłużenia odstępu QT (np. zastoinowa niewydolność serca, bradyarytmia). Po zmniejszeniu odstępu QTc poniżej 500 ms, należy wznowić leczenie mniejszą dawką produktu, zgodnie z danymi zawartymi w tabeli 1. Zaleca się zakończenie leczenia wemurafenibem, jeżeli jednocześnie odstęp QTc wynosi powyżej 500 ms i wydłużył się o ponad 60 ms w porównaniu z wartościami sprzed leczenia.

Reakcje oczne

Zgłaszano poważne reakcje oczne, w tym zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie tęczówki i niedrożność żył siatkówki. Pacjentów należy rutynowo obserwować w celu wykrycia reakcji ocznych.

Rak kolczystokomórkowy skóry (ang. *cutaneous squamous cell carcinoma, cuSCC*)

U pacjentów leczonych wemurafenibem opisywano przypadki występowania cuSCC (w tym przypadki sklasyfikowane jako podtyp rogowiak kolczystokomórkowy (keratoakantoma) oraz podtyp mieszany z keratoakantomą (patrz punkt 4.8).

Zaleca się, aby przed rozpoczęciem leczenia poddać wszystkich pacjentów ocenie dermatologicznej oraz rutynowo monitorować w czasie trwania leczenia. Wszystkie podejrzone zmiany skórne należy

usuwać, materiał poddać ocenie dermatopatologicznej a leczenie prowadzić zgodnie z lokalnymi standardami postępowania. Lekarz przepisujący produkt leczniczy powinien badać pacjenta celem wykrycia cuSCC co miesiąc w czasie leczenia oraz do sześciu miesięcy po jego zakończeniu. U pacjentów, u których doszło do rozwoju cuSCC, zaleca się kontynuowanie leczenia bez modyfikacji dawki wemurafenibu. Pacjentów należy monitorować przez okres 6 miesięcy od zakończenia leczenia wemurafenibem lub do momentu rozpoczęcia kolejnego leczenia przeciwnowotworowego. Pacjentów należy poinstruować o konieczności informowania lekarza o wystąpieniu jakichkolwiek zmian skórnych.

Rak płaskonabłonkowy w innej lokalizacji niż skóra (ang. *non-cutaneous squamous cell carcinoma, non-cuSCC*)

W badaniach klinicznych dotyczących stosowania wemurafenibu u chorych na czerniaka nie odnotowano żadnego przypadku występowania non-cuSCC. Pacjentów należy poddać badaniu głowy i szyi, obejmującemu przynajmniej wzrokową ocenę błony śluzowej jamy ustnej oraz ocenę palpacyjną węzłów chłonnych, przed rozpoczęciem leczenia oraz co 3 miesiące w trakcie leczenia. Ponadto, u pacjentów należy wykonywać badanie klatki piersiowej metodą tomografii komputerowej (TK) przed rozpoczęciem leczenia oraz co 6 miesięcy w trakcie leczenia.

Przed rozpoczęciem i po zakończeniu leczenia, lub gdy istnieją ku temu wskazania kliniczne, zaleca się wykonanie badania odbytu i badania narządów miednicy (u kobiet).

Po przerwaniu leczenia wemurafenibem, pacjenta należy monitorować w kierunku rozwoju non-cuSCC przez okres do 6 miesięcy lub do momentu rozpoczęcia innego leczenia przeciwnowotworowego. W razie nieprawidłowych wyników badań należy postępować zgodnie z praktyką kliniczną.

Nowe pierwotne ognisko czerniaka

Podczas badań klinicznych obserwowano nowe pierwotne ogniska czerniaka. Postępowanie obejmowało wycięcie zmiany, a pacjenci kontynuowali leczenie bez modyfikacji dawki produktu leczniczego. Należy prowadzić monitorowanie w celu wykrycia zmian skórnych, jak opisano powyżej dla raka kolczystokomórkowego skóry.

Uszkodzenie wątroby

Podczas stosowania wemurafenibu mogą wystąpić nieprawidłowości w laboratoryjnych badaniach wątroby (patrz punkt 4.8). Należy sprawdzać aktywność enzymów wątrobowych (aminotransferaz i fosfatazy zasadowej) oraz stężenie bilirubiny przed rozpoczęciem leczenia oraz co miesiąc w trakcie leczenia, lub częściej, jeżeli istnieją wskazania kliniczne. W razie nieprawidłowych wyników należy zmniejszyć dawkę produktu, czasowo przerwać leczenie lub trwale zakończyć leczenie (patrz punkty 4.2 oraz 4.4).

Zaburzenie czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby nie ma konieczności modyfikacji początkowej dawki wemurafenibu. Pacjentów z łagodnym zaburzeniem czynności wątroby spowodowanym przerzutami do tego narządu, bez towarzyszącej hiperbilirubinemii, można obserwować zgodnie z ogólnymi zaleceniami. Dostępne są ograniczone dane dotyczące stosowania produktu u pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego zaburzeniem czynności wątroby. U pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich zaburzeniami czynności wątroby może wystąpić zwiększone narażenie (patrz punkt 5.2). Konieczna jest więc ścisła obserwacja, zwłaszcza po pierwszych kilku tygodniach leczenia, ponieważ w dłuższym okresie czasu (kilka tygodni) może dojść do kumulacji leku. Ponadto, co miesiąc przez pierwsze trzy miesiące pacjentów należy poddać badaniu EKG.

Zaburzenie czynności nerek

U pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek nie ma konieczności modyfikacji początkowej dawki wemurafenibu. Dostępne są ograniczone dane dotyczące stosowania produktu u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (patrz punkt 5.2). Wemurafenib należy stosować ostrożnie u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek; pacjentów należy uważnie monitorować.

Nadwrażliwość na światło

Podczas badań klinicznych zgłaszano u pacjentów przyjmujących wemurafenib występowanie nadwrażliwości na światło o różnym stopniu nasilenia: od łagodnej do ciężkiej (patrz punkt 4.8). Należy zalecić wszystkim pacjentom unikanie ekspozycji na światło słoneczne w trakcie leczenia wemurafenibem. Podczas przyjmowania produktu leczniczego, w celu ochrony przed poparzeniami słonecznymi pacjenci powinni nosić odzież ochronną oraz stosować filtry przeciwsłoneczne o szerokim zakresie ochrony ultrafiolet A (UVA)/ultrafiolet B (UVB) oraz balsamy do ust (wskaźnik ochrony przeciwsłonecznej ≥ 30), kiedy przebywają na zewnątrz.

W razie wystąpienia nadwrażliwości na światło stopnia 2. (brak tolerancji) lub wyższego, zaleca się modyfikację dawki produktu (patrz punkt 4.2).

Wpływ wemurafenibu na inne produkty lecznicze

Wemurafenib może zwiększać ekspozycję osoczną na produkty lecznicze metabolizowane głównie przez CYP1A2 i zmniejszać ekspozycję osoczną na produkty lecznicze metabolizowane głównie przez CYP3A4, w tym doustne środki antykoncepcyjne. Przed zastosowaniem razem z wemurafenibem należy rozważyć modyfikację dawkowania dla produktów metabolizowanych głównie przez CYP1A2 lub CYP3A4 na podstawie ich okna terapeutycznego (patrz punkty 4.5 i 4.6). Należy zachować ostrożność oraz rozważyć dodatkowe kontrolowanie wskaźnika INR w przypadku jednoczesnego stosowania wemurafenibu i warfaryny.

Wpływ innych produktów leczniczych na wemurafenib

Na parametry farmakokinetyczne wemurafenibu mogą mieć wpływ produkty, które hamują lub wpływają na glikoproteinę P (np. werapamil, klarytromycyna, cyklosporyna, rytonawir, chinidyna, dronedaron, amiodaron, itrakonazol, ranolazyna) (patrz punkt 4.5).

Jeśli jest to możliwe, należy unikać jednoczesnego stosowania silnych induktorów glikoproteiny P, glukuronidacji, CYP3A4 (np. ryfampicyna, ryfabutyna, karbamazepina, fenytoina lub dziurawiec zwyczajny [hiperycyna]) (patrz punkt 4.5). W celu zachowania skuteczności wemurafenibu należy rozważyć stosowanie produktów o mniejszej zdolności do indukcji.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ wemurafenibu na substraty CYP

Hamowanie CYP1A2 obserwowano w przypadku podania pojedynczej dawki kofeiny łącznie z wemurafenibem po 15 dniach ciągłego przyjmowania produktu. Spowodowało to średnio 2,5-krotne (maksymalnie 10-krotne) zwiększenie ekspozycji na kofeinę w osoczu po leczeniu wemurafenibem. Wemurafenib może zwiększyć ekspozycję osoczną na substancje metabolizowane głównie przez CYP1A2 i należy rozważyć modyfikację dawkowania.

Indukcję CYP3A4 obserwowano w przypadku podania pojedynczej dawki midazolamu jednocześnie z wemurafenibem po 15 dniach ciągłego stosowania produktu. Spowodowało to zmniejszenie ekspozycji na midazolam w osoczu po leczeniu wemurafenibem średnio o 32% (maksymalnie o 80%). Wemurafenib może zmniejszać ekspozycję osoczną na substancje metabolizowane głównie przez CYP3A4. Z tego powodu skuteczność środków antykoncepcyjnych metabolizowanych przez CYP3A4 może się zmniejszyć w przypadku jednoczesnego stosowania z wemurafenibem. Należy rozważyć modyfikację dawkowania dla substratów CYP3A4 z wąskim oknem terapeutycznym (patrz punkty 4.4 i 4.6).

In vitro obserwowano nieznaczną indukcję enzymów CYP2B6 przez wemurafenib przy stężeniu wemurafenibu 10 μM . Obecnie nie wiadomo, czy wemurafenib przy stężeniu osoczym równym 100 μM obserwowanym u pacjentów w stanie stacjonarnym (około 50 $\mu\text{g/ml}$) może obniżać stężenie w osoczu innych równocześnie stosowanych leków metabolizowanych przez układ CYP2B6, takich jak bupropion.

W przypadku podania pojedynczej dawki warfaryny po ciągłym podawaniu wemurafenibu przez 15 dni, u niektórych pacjentów wystąpiła zwiększona ekspozycja na warfarynę (średnio o 20%) (patrz punkt 4.4). U chorych na czerniaka należy zachować ostrożność przy jednoczesnym stosowaniu wemurafenibu i warfaryny (CYP2C9).

Z uwagi na długi okres półtrwania wemurafenibu, pełny wpływ hamujący na działanie innego równocześnie stosowanego leku może nie być widoczny przed ósmym dniem stosowania wemurafenibu.

Po zaprzestaniu stosowania wemurafenibu konieczny może być okres 8 dni przerwy w celu uniknięcia interakcji z kolejnym lekiem.

Wpływ wemurafenibu na systemy transportu substancji

Badania *in vitro* wykazały, że wemurafenib jest inhibitorem transportera wypływu, glikoproteiny P (ang. P-gp). Znaczenie kliniczne tego wpływu jest nieznane. Nie można wykluczyć, że wemurafenib może zwiększać ekspozycję na inne produkty transportowane przez P-gp.

Możliwy wpływ wemurafenibu na inne transportery (np. BCRP - białko oporności raka piersi) jest obecnie nieznany.

Wpływ jednocześnie stosowanych produktów leczniczych na wemurafenib

Z badań *in vitro* wynika, że za metabolizm wemurafenibu odpowiada CYP3A4 oraz proces glukuronidacji. Wydalanie z żółcią jest kolejną istotną drogą eliminacji. Nie są dostępne dane kliniczne wykazujące wpływ silnych induktorów lub inhibitorów CYP3A4 i (lub) białek transportujących na ekspozycję na wemurafenib. Należy zachować ostrożność podczas stosowania wemurafenibu w skojarzeniu z silnymi inhibitorami CYP3A4, glukuronidacji i (lub) białek transportujących (np. rytonawir, sakwinawir, telitromycyna, ketokonazol, itrakonazol, worykonazol, posakonazol, nefazodon, atazanawir).

Jednoczesne stosowanie silnych induktorów glikoproteiny P (P-gp), glukuronidacji i (lub) CYP3A4 (np. ryfampicyna, ryfabutyna, karbamazepina, fenytoina lub dziurawiec zwyczajny) może spowodować niepełną ekspozycję na wemurafenib i należy tego unikać.

Badania *in vitro* wykazały, że wemurafenib jest substratem transportera wypływu, P-gp. Wpływ induktorów i inhibitorów P-gp na ekspozycję na wemurafenib jest nieznany. Nie można wykluczyć, że na parametry farmakokinetyczne wemurafenibu oddziałują produkty lecznicze, które hamują lub wpływają na P-gp (np. werapamil, klarytromycyna, cyklosporyna, rytonawir, chinidyna, dronedaron, amiodaron, itrakonazol, ranolazyna).

Obecnie nie wiadomo, czy wemurafenib jest substratem także innych białek transportujących.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/antykoncepcja u kobiet

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną antykoncepcję podczas leczenia oraz przez przynajmniej 6 miesięcy po jego zakończeniu.

Wemurafenib może zmniejszać skuteczność hormonalnych leków antykonceptyjnych (patrz punkt 4.5).

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania wemurafenibu u kobiet w okresie ciąży.

Nie wykazano działania teratogenego wemurafenibu na szczurze lub królicze zarodki/płody (patrz punkt 5.3). W badaniach na zwierzętach wykazano, że wemurafenib przekracza barierę łożyskową. Wemurafenibu nie należy stosować u kobiet w ciąży, chyba, że prawdopodobne korzyści dla matki przeważają nad ryzykiem dla płodu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy wemurafenib przenika do mleka kobiecego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/niemowląt. Należy podjąć decyzję o przerwaniu karmienia piersią lub przerwaniu leczenia wemurafenibem, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka oraz korzyści z leczenia dla kobiety.

Płodność

Nie przeprowadzono swoistych badań na zwierzętach oceniających wpływ wemurafenibu na płodność. Jednakże, w badaniach dotyczących toksyczności wielokrotnego podania produktu u szczurów i psów nie uzyskano histopatologicznych zmian w narządach rozrodczych (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie badano wpływu wemurafenibu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Należy uprzedzić pacjentów o możliwości wystąpienia zmęczenia lub zaburzeń widzenia, które mogą utrudniać prowadzenie pojazdów.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Do najczęstszych (>30%) działań niepożądanych związanych ze stosowaniem wemurafenibu należą: bóle stawów, zmęczenie, wysypka, nadwrażliwość na światło, nudności, łysienie oraz świąd. Bardzo często obserwowano przypadki raka kolczystokomórkowego skóry; najczęściej stosowanym leczeniem było miejscowe wycięcie zmiany.

Zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane produktu, które obserwowano u chorych na czerniaka, wymieniono poniżej według klasyfikacji MedDRA dotyczącej układów i narządów oraz częstości i nasilenia zmian. W celu klasyfikacji częstości występowania działań niepożądanych produktu przyjęto następujące przedziały:

Bardzo często $\geq 1/10$

Często $\geq 1/100$ do $< 1/10$

Niezbyt często $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$

Rzadko $1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$

Bardzo rzadko $< 1/10\ 000$

W tej części przedstawiono działania niepożądane na podstawie wyników u 500 pacjentów w otwartym, randomizowanym badaniu III fazy przeprowadzonym w grupie dorosłych chorych na czerniaka nieresekcyjnego lub w IV stopniu zaawansowania z mutacją BRAF V600, oraz w badaniu II fazy z jednym ramieniem z udziałem chorych na czerniaka w IV stopniu zaawansowania z mutacją BRAF V600, u których doszło do niepowodzenia przynajmniej jednego leczenia systemowego (patrz punkt 5.1). Wszystkie dane uwzględniają najwyższe odsetki obserwowane w badaniach klinicznych II i III fazy. W każdej kategorii częstości działania niepożądane przedstawiono w kolejności zmniejszającego się nasilenia, a do oceny toksyczności zastosowano kryteria NCI-CTCAE wersja 4.0 (ang. *common toxicity criteria*).

Tabela 3: Działania niepożądane występujące u pacjentów leczonych wemurafenibem w badaniu II lub III fazy

Klasyfikacja układów i narządów	<i>Bardzo często</i>	<i>Często</i>	<i>Niezbyt często</i>
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		Zapalenie mieszków włosowych	
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	SCC skóry ^(c) , brodawka łojotokowa, brodawka skórna	Rak podstawnokomórkowy	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zmniejszenie apetytu		
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy, zaburzenia smaku	Porażenie VII nerwu czaszkowego	Neuropatia obwodowa
Zaburzenia oka		Zapalenie naczyń oka	Niedrożność żyły siatkówki
Zaburzenia naczyniowe			Zapalenie naczyń
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Kaszel		
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka, wymioty, nudności, zaparcia		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Reakcje nadwrażliwości, rogowacenie słoneczne, wysypka, wysypka plamkowo-grudkowa, wysypka grudkowa, świąd, hiperkeratoza, rumień, łysienie, sucha skóra, oparzenie słoneczne	Zespół erytrodystezji dłoniowo-podeszwowej, rumień guzowaty, rogowacenie mieszkowe,	Toksyczna nekroliza naskórka ^(d) , zespół Stevensa-Johnsona ^(e)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból stawów, ból mięśni, ból kończyn, ból mięśniowo-kostny, ból pleców	Zapalenie stawów	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie, gorączka, obrzęki obwodowe, zmęczenie		
Badania diagnostyczne	Zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy ^(b)	Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej ^(b) , fosfatazy zasadowej ^(b) , stężenia bilirubiny ^(b) , zmniejszenie masy ciała	Zmniejszenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej ^(b)

Opis wybranych działań niepożądanych

Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych ^(b)

Zaburzenia aktywności enzymów wątrobowych występujące w badaniu III fazy przedstawiono poniżej jako odsetek pacjentów, u których doszło do zmiany od wartości początkowej do wartości sklasyfikowanych jako zaburzenia stopnia 3./4.:

- bardzo często: gamma-glutamylotransferaza (GGT)
- często: aminotransferaza alaninowa (AlAT), fosfataza zasadowa, bilirubina
- niezbyt często: aminotransferaza asparaginianowa (AspAT)

Nie odnotowano wzrostu aktywności aminotransferazy alaninowej, fosfatazy zasadowej lub stężenia bilirubiny do wartości klasyfikowanych jako zdarzenie niepożądane stopnia 4.

Rak kolczystokomórkowy skóry ^(c), (cuSCC)

U pacjentów leczonych wemurafenibem odnotowano przypadki rozwoju cuSCC. Częstość występowania cuSCC w badaniach dotyczących stosowania wemurafenibu wynosiła około 20%. Większość usuniętych zmian, poddanych ocenie przez niezależne centralne laboratorium dermatopatologiczne, sklasyfikowano jako rogowiak kolczystokomórkowy lub zmiana o cechach mieszanych - keratoakantoma (52%). Większość zmian sklasyfikowanych jako „inne” (43%) stanowiły łagodne zmiany skórne (np. brodawka zwykła, rogowacenie słoneczne, rogowacenie łagodne, torbiel/torbiel łagodna). Do rozwoju cuSCC dochodziło zazwyczaj wcześniej w przebiegu leczenia, przy medianie czasu do wystąpienia pierwszych objawów wynoszącej 7 do 8 tygodni. W grupie pacjentów, u których doszło do rozwoju cuSCC, w przybliżeniu u 33% wystąpiło więcej niż 1 ognisko nowotworu, przy medianie czasu pomiędzy zdarzeniami wynoszącej 6 tygodni. Leczenie w przypadku cuSCC typowo obejmowało proste wycięcie, a pacjenci zazwyczaj kontynuowali leczenie bez modyfikacji dawki wemurafenibu (patrz punkty 4.2 oraz 4.4).

Nowe pierwotne ognisko czerniaka

W badaniach klinicznych zaobserwowano przypadki wystąpienia nowego pierwotnego ogniska czerniaka. Postępowanie obejmowało wycięcie zmiany, a pacjenci kontynuowali leczenie bez modyfikacji dawki produktu leczniczego. Badanie uwzględniające zmiany skórne należy przeprowadzać zgodnie z wytycznymi z punktu 4.4.

Reakcje nadwrażliwości ^(d)

Zgłaszano przypadki ciężkich reakcji nadwrażliwości, w tym anafilaksji, związane ze stosowaniem wemurafenibu. Ciężkie reakcje nadwrażliwości mogą obejmować zespół Stevensa-Johnsona, uogólnioną wysypkę, rumień lub niedociśnienie tętnicze. U pacjentów, u których doszło do ciężkiej reakcji nadwrażliwości, należy ostatecznie zakończyć leczenie wemurafenibem (patrz punkt 4.4).

Reakcje skórne ^(e)

W zasadniczym badaniu klinicznym zgłaszano przypadki ciężkich reakcji skórnych u pacjentów stosujących wemurafenib, w tym rzadkie przypadki zespołu Stevensa-Johnsona i rozplywnej martwicy naskórka. U pacjentów, u których doszło do ciężkiej reakcji skórnej, należy ostatecznie zakończyć leczenie wemurafenibem.

Wydłużenie odstępu QT

Centralna analiza danych z EKG pochodzących z dodatkowej analizy dotyczącej odstępu QT u 132 pacjentów otrzymujących wemurafenib w dawce 960 mg dwa razy na dobę w przebiegu otwartego, niekontrolowanego badania II fazy (NP22657) wykazała wydłużenie odstępu QTc zależne od ekspozycji. Średni wpływ na długość QTc pozostawał stały po pierwszym miesiącu leczenia i wynosił 12-15 ms, a największe średnie wydłużenie odstępu QTc (15,1 ms; górne 95% CI: 17,7 ms) obserwowano w czasie pierwszych 6 miesięcy leczenia (n = 90 pacjentów). U dwóch (1,5%) pacjentów zaobserwowano, związane z leczeniem, wartości QTc powyżej 500 ms (CTC stopień 3), a u jednego pacjenta (0,8%) zmiana QTc, w stosunku do wartości początkowej, wyniosła powyżej 60 ms (patrz punkt 4.4).

Specjalne populacje

Podeszły wiek

W badaniu III fazy z zastosowaniem wemurafenibu w grupie 336 chorych na nieresekcyjnego lub uogólnionego czerniaka, 94 pacjentów (28%) było w wieku ≥ 65 lat. U pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 lat) może istnieć większe prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych, w tym rozwoju cuSCC, pogorszenia apetytu oraz zaburzeń dotyczących serca.

Płeć

Podczas badań klinicznych dotyczących stosowania wemurafenibu zgłaszano częściej u kobiet niż u mężczyzn następujące działania niepożądane stopnia 3.: wysypka, bóle stawów oraz nadwrażliwość na światło.

4.9 Przedawkowanie

Nie ma swoistej odtrutki w przypadku przedawkowania wemurafenibu. Pacjenci, u których wystąpią zdarzenia niepożądane, powinni otrzymać odpowiednie leczenie objawowe. W badaniach klinicznych wemurafenibu nie zaobserwowano przypadków przedawkowania. W razie podejrzenia przedawkowania produktu należy wstrzymać podawanie wemurafenibu oraz rozpocząć leczenie podtrzymujące.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inhibitor kinazy białkowej, kod ATC: L01XE15

Mechanizm działania i skutki farmakodynamiczne

Wemurafenib jest drobnocząsteczkowym, stosowanym doustnie inhibitorem kinazy serynowo-treoninowej BRAF. Mutacje genu BRAF dotyczące kodonu 600 (walina) powodują konstytutywną aktywację białek BRAF, co może prowadzić do proliferacji komórki, przy nieobecności czynników wzrostu niezbędnych w prawidłowych warunkach.

Dane przedkliniczne uzyskane na drodze analizy biochemicznej wykazały, że wemurafenib może silnie hamować kinazy BRAF z aktywującymi mutacjami w kodonie 600 (Tabela 4).

Tabela 4. Aktywność hamująca wemurafenibu wobec różnych kinaz BRAF

Kinaza	Oczekiwana częstość występowania wśród czerniaków z mutacją BRAF V600 ^(f)	Stężenie hamujące 50 (nM)
BRAF ^{V600E}	93,2%	10
BRAF ^{V600K}	5,6%	7
BRAF ^{V600R}	1%	9
BRAF ^{V600D}	<0,1%	7
BRAF ^{V600G}	<0,1%	8
BRAF ^{V600M}	<0,1%	7
BRAF ^{V600A}	0	14
BRAF ^{WT}	NA	39

(f) Oszacowane na podstawie 2099 przypadków czerniaka z podaną mutacją BRAF w kodonie 600, zawartych w publicznej bazie danych COSMIC, publikacja 54 (lipiec 2011).

Efekt hamowania potwierdzono w testach fosforylacji ERK oraz komórkowej anty-prolifracji na dostępnych liniach komórkowych czerniaka wykazujących mutacje BRAF V600. W testach stężenie hamujące 50 (IC50) proliferację linii komórkowych ze stwierdzoną mutacją V600 (V600E, V600R,

V600D i V600K) mieściło się w zakresie od 0,016 do 1,131 μM , natomiast stężenie hamujące 50 dla linii komórkowych bez mutacji BRAF (BRAF wild type) wynosiło odpowiednio 12,06 i 14,32 μM .

Określenie mutacji BRAF

Przed rozpoczęciem leczenia wemurafenibem należy potwierdzić za pomocą zwalidowanego testu obecność mutacji BRAF V600 w komórkach nowotworowych pacjenta. W badaniach klinicznych II oraz III fazy, pacjentów spełniających kryteria włączenia do badania identyfikowano przy użyciu testu reakcji łańcuchowej polimerazy w czasie rzeczywistym (Cobas[®] 4800 BRAF V600 Mutation Test). Test ten ma oznaczenie CE i jest stosowany do oceny stanu mutacji BRAF w DNA izolowanym z utrwalonych formaliną i zatopionych w parafinie (ang. *formalin-fixed, paraffin-embedded, FFPE*) tkanek nowotworowych. Test został zaprojektowany do wykrywania dominującej mutacji V600E BRAF z dużą czułością (do 5% sekwencji V600E na tle sekwencji dzikiego typu w DNA z tkanek nowotworowych FFPE). Badania niekliniczne oraz kliniczne z retrospektywną oceną mutacji przy pomocy sekwencjonowania wykazały, że test ten wykrywa również z mniejszą czułością rzadziej występujące mutacje BRAF V600D oraz V600K. Żadna z dostępnych z badań nieklinicznych i klinicznych (n=467) próbek z mutacją stwierdzoną przy pomocy testu cobas nie została zidentyfikowana jako nieposiadająca mutacji (wild type) w sekwencjonowaniu zarówno metodą Sangera i 454.

Skuteczność kliniczna oraz bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność wemurafenibu oceniono w badaniu klinicznym III fazy obejmującym 336 pacjentów (NO25026) oraz w badaniu klinicznym II fazy, w którym uczestniczyło 132 pacjentów (NP 22657). Warunkiem zakwalifikowania do badania był zaawansowany czerniak z mutacją BRAF V600 w komórkach nowotworowych stwierdzoną przy użyciu testu cobas 4800 BRAF V600 Mutation Test.

Wyniki badania III fazy (NO25026) w grupie pacjentów wcześniej nieleczonych

Wyniki otwartego, wielośrodkowego, międzynarodowego, randomizowanego badania III fazy przemawiają za stosowaniem wemurafenibu u wcześniej nieleczonych chorych na nieresekcyjnego lub uogólnionego czerniaka wykazującego mutację *BRAF* V600E. Pacjentów randomizowano do leczenia wemurafenibem (960 mg dwa razy na dobę) lub dakarbazyną (1000 mg/m² w dniu 1. co 3 tygodnie).

Łącznie 675 pacjentom losowo przydzielono leczenie wemurafenibem (n = 337) lub dakarbazyną (n = 338). W grupie pacjentów uczestniczących w badaniu większość stanowili mężczyźni (56%) oraz przedstawiciele rasy kaukaskiej (99%), mediana wieku wynosiła 54 lata (24% w wieku ≥ 65 lat), wszyscy pacjenci charakteryzowali się stanem sprawności według ECOG wynoszącym 0 lub 1 i w większości przypadków nowotwór scharakteryzowano jako M1c (65%). Pierwszorzędowymi punktami końcowymi badania dotyczącymi skuteczności leczenia był całkowity czas przeżycia (ang. *overall survival, OS*) oraz czas przeżycia wolnego od progresji choroby (ang. *progression-free survival, PFS*).

W prospektywnie zaplanowanej analizie w czasie trwania badania z datą odcięcia danych 30 grudnia 2010, stwierdzono istotną poprawę w zakresie głównych punktów końcowych, czyli OS ($p < 0,0001$) oraz PFS ($p < 0,0001$) (niestratyfikowany logarytmiczny test rang). Zgodnie z rekomendacją komisji monitorującej bezpieczeństwo (ang. *Data Safety Monitoring Board*) dane te upubliczniono w styczniu 2011, a badanie zostało zmodyfikowane, tak aby pacjenci w grupie otrzymującej dakarbazynę mogli otrzymać wemurafenib (ang. *cross over*). Wyniki późniejszych analiz przeżycia przedstawiono w Tabeli 5.

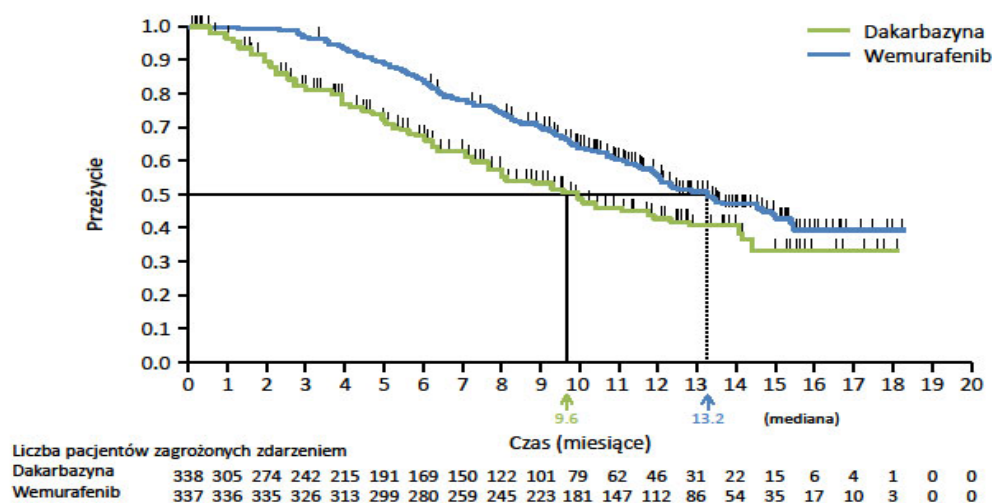
Tabela 5. Całkowity czas przeżycia w grupie uprzednio nieleczonych chorych na czerniaka wykazującego mutację BRAF V600 z uwzględnieniem daty odcięcia danych (N=338 dakarbazyna, N=337 wemurafenib)

Data odcięcia danych	Leczenie	Liczba zgonów (%)	Współczynnik ryzyka (95% CI)	Liczba pacjentów z grupy dakarbazyny otrzymujących wemurafenib (%)
30 grudnia 2010	dakarbazyna	75 (22)	0,37 (0,26, 0,55)	0
	wemurafenib	43 (13)		
31 marca 2011	dakarbazyna	122 (36)	0,44 (0,33, 0,59) ^(g)	50 (15%)
	wemurafenib	78 (23)		
3 października 2011	dakarbazyna	175 (52)	0,62 (0,49, 0,77) ^(g)	81 (24%)
	wemurafenib	159 (47)		

^(g) wyniki cenzorowane w czasie zmiany leczenia (*cross over*)

Wyniki bez cenzorowania w czasie zmiany leczenia (*cross over*): 31 marzec: HR (95% CI) = 0,47 (0,35, 0,62); 3 października: HR (95% CI) = 0,67 (0,54, 0,84)

Rycina 1. Krzywe Kaplana-Meiera dla całkowitego czasu przeżycia – pacjenci wcześniej nieleczeni (odcięcie danych 3 października 2011)



W Tabeli 6. przedstawiono efekt leczenia w zależności od uprzednio zdefiniowanych cech klinicznych uznawanych za czynniki prognostyczne.

Tabela 6. Całkowity czas przeżycia w grupie uprzednio nieleczonych chorych na czerniaka wykazującego mutację BRAF V600 w zależności od wartości LDH, stopnia zaawansowania nowotworu i stanu sprawności według ECOG (data odcięcia danych 3 października 2011, dane cenzorowane w czasie zmiany leczenia (cross over))

Zmienna różnicująca	N	Współczynnik ryzyka	95% przedział ufności
LDH w granicach normy	391	0,65	0,46; 0,91
LDH >ULN	284	0,50	0,37; 0,67
Stopień IIIc/M1A/M1B	234	0,87	0,56; 1,34
Stopień MIC	441	0,52	0,40; 0,67
ECOG PS=0	459	0,64	0,47; 0,86
ECOG PS=1	216	0,52	0,37; 0,73

LDH: dehydrogenaza mleczanowa, ECOG PS: *Eastern Oncology Group Performance Status*

W Tabeli 7. przedstawiono całkowity wskaźnik odpowiedzi i czas przeżycia wolnego od progresji choroby w grupie uprzednio nieleczonych chorych na czerniaka wykazującego mutację BRAF V600.

Tabela 7. Całkowity wskaźnik odpowiedzi i czas przeżycia wolnego od progresji w grupie uprzednio nieleczonych chorych na czerniaka wykazującego mutację BRAF V600 (data odcięcia danych 30 grudnia 2010)

	wemurafenib (N=336)	dakarbazylna (N=336)	Wartość p ^(h)
Czas przeżycia wolnego od progresji choroby Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,26 (0,20, 0,33)		<0,0001
Mediana PFS (miesiące) (95% CI)	5,32 (4,86, 6,57)	1,61 (1,58, 1,74)	-
Całkowity wskaźnik odpowiedzi	48,4% (95% CI: 41,6%, 55,2%)	5,5% (95% CI: 2,8%, 9,3%)	<0,0001

^(h) niestratyfikowany logarytmiczny test rang dla PFS oraz test chi-kwadrat dla całkowitego wskaźnika odpowiedzi.

Ocena PFS była możliwa u 549 pacjentów, zaś całkowitego wskaźnika odpowiedzi – w grupie 439 pacjentów.

Retrospektywne określenie sekwencji genów DNA z tkanek nowotworowych pobranych od 220 pacjentów pozwoliło na identyfikację 19 przypadków mutacji V600K w badaniu NO25026. Analiza skuteczności leczenia pacjentów z nowotworem wykazującym mutację V600K wskazywała na istnienie korzyści z leczenia wemurafenibem w zakresie OS, PFS oraz potwierdzonej całkowitej najlepszej odpowiedzi. Brak dostępnych danych dla populacji chorych na czerniaka wykazującego mutację BRAF V600 inna niż V600E i V600K.

Wyniki badania II fazy (NP22657) w grupie pacjentów z niepowodzeniem przynajmniej jednego wcześniejszego schematu leczenia

W międzynarodowym, wielośrodkowym, jednoramiennym badaniu II fazy uczestniczyło 132 chorych na uogólnionego czerniaka z mutacją BRAF V600 stwierdzoną przy użyciu testu cobas 4800 BRAF V600 Mutation Test, którzy otrzymali wcześniej przynajmniej jeden schemat leczenia. Mediana wieku wynosiła 52 lata, wiek 19% pacjentów przekraczał 65 lat. Większość pacjentów stanowili mężczyźni (61%), przedstawiciele rasy kaukaskiej (99%) oraz pacjenci ze stopniem zaawansowania choroby M1c (61%). U 49% pacjentów zastosowano uprzednio co najmniej 2 schematy leczenia zakończone niepowodzeniem.

Mediana czasu trwania obserwacji wynosiła 12,9 miesiąca (zakres od 0,6 do 20,1 miesiąca). Będący głównym punktem końcowym potwierdzony odsetek najlepszych odpowiedzi ogólnych (ang. *Complete Response + Partial Response*) w ocenie niezależnej komisji wynosił 53% (95% CI: 44%, 62%). Mediana całkowitego czasu przeżycia wynosiła 15,9 miesięcy (95% CI: 11,6, 18,3). Odsetek przeżyć 6-miesięcznych wynosił 77% (95% CI: 70%, 85%) a 12- miesięcznych - 58% (95% CI: 49%, 67%).

Spośród 132 pacjentów objętych badaniem NP22657 u 9 nowotwór wykazywał mutację V600K, według retrospektywnego sekwencjonowania metodą Sangera. Pośród powyższych pacjentów u 3 uzyskano odpowiedź częściową (ang. *Partial Response*), u 3 stabilizację choroby (ang. *Stable Disease*), u 2 progresję choroby (ang. *Progressive Disease*), a u jednego nie można było ocenić wyników leczenia.

Europejska Agencja Leków (ang. *European Medicines Agency*) odstąpiła od konieczności podania wyników stosowania wemurafenibu we wszystkich podgrupach dzieci i młodzieży chorych na czerniaka (patrz punkt 4.2 odnośnie stosowania produktu u dzieci i młodzieży).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Według kryteriów *Biopharmaceutics Classification System* wemurafenib jest substancją IV klasy (niska rozpuszczalność i przepuszczalność). Właściwości farmakokinetyczne wemurafenibu określono z zastosowaniem analizy nieprzedziałowej (ang. *non compartmental analysis*) przeprowadzonej w ramach badań I oraz III fazy (20 pacjentów po 15 dniach przyjmowania produktu w dawce 960 mg dwa razy na dobę oraz 204 pacjentów ze stabilnym stężeniem w dniu 22) jak również analizy farmakokinetycznej populacji przy zastosowaniu zbiorczych danych dla 458 pacjentów. Pośród tych pacjentów 457 stanowili przedstawiciele rasy białej.

Wchłanianie

Całkowita biodostępność 240 mg tabletki wemurafenibu jest nieznaną.

Wemurafenib podawany dwa razy na dobę w dawce 960 mg ulega wchłanianiu z medianą czasu T_{max} wynoszącą w przybliżeniu 4 godziny. Wemurafenib wykazuje znaczną zmienność parametrów pomiędzy pacjentami. W badaniu II fazy AUC_{0-8h} oraz C_{max} w dniu 1. wynosiły odpowiednio $22,1 \pm 12,7 \mu g \times h/ml$ oraz $4,1 \pm 2,3 \mu g/ml$. Kumulacja leku występuje przy wielokrotnym podawaniu wemurafenibu dwa razy na dobę. W analizie nieprzedziałowej z użyciem 960 mg wemurafenibu podawanego dwa razy na dobę proporcja dzień 15./dzień 1. wynosiła w stanie stacjonarnym od 15 do 17 dla AUC oraz od 13 do 14 dla C_{max} , z wartościami AUC_{0-8h} i C_{max} wynoszącymi odpowiednio $380,2 \pm 143,6 \mu g \times h/ml$ oraz $56,7 \pm 21,8 \mu g/ml$.

Wpływ pożywienia na wchłanianie wemurafenibu jest obecnie nieznaną. Ekspozycja na lek może być zmienna w zależności od składu, objętości i pH płynu zawartego w przewodzie pokarmowym, jak również nasilenia perystaltyki i czasu pasażu oraz składu żółci.

W stanie stacjonarnym średnia ekspozycja na wemurafenib w osoczu jest stabilna przy 24-godzinnych odstępach między dawkami, na co wskazuje proporcja średnich, 1,13 między stężeniami wemurafenibu w osoczu przed dawką poranną oraz 2-4 godziny po jej podaniu.

Szacunkowo, po doustnym podawaniu produktu stały współczynnik wchłaniania dla populacji chorych na uogólnionego czerniaka wynosi $0,19 \text{ godz.}^{-1}$ (zmienność między pacjentami 101%).

Dystrybucja

Szacunkowa pozorna objętość dystrybucji (ang. *apparent volume of distribution*) wemurafenibu w populacji chorych na uogólnionego czerniaka wynosi 91 l (zmienność między pacjentami 64,8%). Lek w dużym stopniu wiąże się z białkami osocza w warunkach *in vitro* (>99%).

Metabolizm

Względne proporcje wemurafenibu i jego metabolitów określono na podstawie badania równowagi masy u ludzi (ang. *human mass balance study*) z użyciem podanej doustnie pojedynczej dawki wemurafenibu znakowanego węglem ^{14}C . W warunkach *in vitro* głównym enzymem odpowiedzialnym za metabolizm wemurafenibu jest CYP3A4. U ludzi wykryto także metabolity sprzężone (glukuronidacja i glikolizacja). Jednakże, związek macierzysty był głównym (95%) związkiem występującym w osoczu. Chociaż metabolizm nie wydaje się skutkować obecnością

istotnych ilości metabolitów w osoczu, jednak nie można wykluczyć wpływu metabolizmu na wydalanie leku.

Wydalanie

Szacunkowy pozorny klirens (ang. *apparent clearance*) wemurafenibu w populacji chorych na uogólnionego czerniaka wynosi 29,3 l/dobę (przy zmienności między pacjentami 31,9%). Szacunkowy czas półtrwania wemurafenibu w populacji wynosi 51,6 godziny (zakres dla 5 oraz 95 percentyla dla indywidulanego szacunku okresu półtrwania wynosi od 29,8 do 119,5 godziny) według populacyjnej analizy PK.

W badaniu równowagi masy u ludzi w okresie 18 dni odzyskano średnio 95% dawki wemurafenibu podanego doustnie. Większość pochodnych wemurafenibu (94%) została wydalona z kałem a <1% z moczem. Wydalanie niezmienionego związku z żółcią może być istotną drogą eliminacji. Jednak przy nieznanej całkowitej biodostępności wemurafenibu, znaczenie wydalania wątrobowego i nerkowego dla klirensu wemurafenibu jest nieustalone. W warunkach *in vitro* wemurafenib jest substratem i inhibitorem P-gp.

Specjalne populacje pacjentów

Podeszły wiek

Na podstawie populacyjnej analizy właściwości farmakokinetycznych stwierdzono, że wiek nie ma statystycznie istotnego wpływu na farmakokinetykę wemurafenibu.

Płeć

Populacyjna analiza właściwości farmakokinetycznych wykazała większy o 17% klirens pozorny (CL/F) oraz większą o 48% pozorną objętość dystrybucji (V/F) u mężczyzn niż u kobiet. Nie wiadomo, czy jest to efekt płci czy wielkości masy ciała. Jednakże różnice w ekspozycji nie są wystarczająco duże, aby różnicować dawkę produktu w oparciu o masę ciała czy płeć.

Zaburzenie czynności nerek

W populacyjnej analizie farmakokinetycznej wykorzystującej dane z badań klinicznych z udziałem chorych na uogólnionego czerniaka nie stwierdzono wpływu łagodnej ani umiarkowanej niewydolności nerek (klirens kreatyniny > 40 ml/min) na pozorny klirens wemurafenibu. Brak jest danych dotyczących pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Zaburzenie czynności wątroby

Na podstawie danych przedklinicznych i wyników badania równowagi masy u ludzi stwierdzono, że znaczna część wemurafenibu jest eliminowana przez wątrobę. W populacyjnej analizie farmakokinetycznej wykorzystującej dane z badań klinicznych z udziałem chorych na uogólnionego czerniaka nie stwierdzono wpływu zwiększenia AspAT ani AlAT (do trzykrotności górnej granicy zakresu normy) na pozorny klirens wemurafenibu. Dostępne dane są niewystarczające dla określenia wpływu niewydolności wątroby (metabolicznej lub wydzielniczej) na farmakokinetykę wemurafenibu (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Dzieci i młodzież

Nie przeprowadzono badań nad farmakokinetyką wemurafenibu u dzieci i młodzieży.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Przedkliniczny profil bezpieczeństwa stosowania wemurafenibu został oceniony w badaniach na szczurach, psach oraz królikach.

Badania toksykologiczne z użyciem powtarzanych dawek pozwoliły zidentyfikować wątrobę oraz szpik kostny jako narządy narażone u psów. W 13-tygodniowym badaniu u psów zaobserwowano w obrębie wątroby odwracalny efekt toksyczności (martwica i degeneracja komórek wątroby), po ekspozycji poniżej oczekiwanej ekspozycji klinicznej (na podstawie porównania AUC).

W przedwcześnie przerwany, 39-tygodniowym badaniu BID u psów zaobserwowano jeden przypadek ogniskowej martwicy szpiku, po ekspozycji zbliżonej do oczekiwanej ekspozycji klinicznej (na podstawie porównania AUC). W badaniu *in vitro* cytotoksyczności szpiku kostnego, w klinicznie istotnych stężeniach obserwowano nieznaczną cytotoksyczność wobec niektórych limfohematopoetycznych populacji komórek szczura, psa oraz człowieka.

Wykazano właściwości fototoksyczne wemurafenibu *in vitro* wobec hodowli mysich fibroblastów po napromienieniu UVA, ale nie *in vivo* w badaniu na szczurach przy dawkach do 450 mg/kg/dobę (ekspozycja poniżej oczekiwanej ekspozycji klinicznej na podstawie porównania AUC). Nie przeprowadzono swoistych badań na zwierzętach, by określić wpływ wemurafenibu na płodność. Jednak w badaniach toksyczności powtarzanych dawek nie stwierdzono zmian histopatologicznych w narządach rozrodczych samców i samic szczurów oraz psów po dawkach do 450 mg/kg/dobę (ekspozycja poniżej oczekiwanej ekspozycji klinicznej na podstawie porównania AUC). Nie obserwowano teratogenności w badaniach nad rozwojem zarodka i płodu u szczurów i królików, po dawkach odpowiednio do 250 mg/kg/dobę i do 450 mg/kg/dobę, powodujących ekspozycję poniżej oczekiwanej ekspozycji klinicznej na podstawie porównania AUC. Jednak narażenia w badaniach nad rozwojem zarodka i płodu były poniżej klinicznej ekspozycji na podstawie porównania AUC, zatem, trudno jest określić, na ile te wyniki można ekstrapolować na ludzi. W związku z tym, nie można wykluczyć wpływu wemurafenibu na płód. Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu wemurafenibu na rozwój w okresie pre- i postnatalnym.

W badaniach wemurafenibu *in vitro* nie stwierdzono cech genotoksyczności (mutacje bakteryjne [test Ames] i aberracje chromosomów ludzkich limfocytów), ani też *in vivo* w teście mikrojąderekowym w komórkach szpiku kostnego szczura.

Nie przeprowadzono badań dotyczących właściwości rakotwórczych wemurafenibu

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Kroskarmeloza sodowa
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian
Hydroksypropyloceluloza

Otoczka tabletki

Alkohol poliwinylowy
Tytanu dwutlenek (E171)
Makrogol 3350
Talk
Żelaza tlenek czerwony (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry perforowane podzielne na dawki pojedyncze, z folii Aluminium/Aluminium
Wielkość opakowania: 56 × 1 tabletek powlekanych (7 blisterów po 8 x 1 tabletki)

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Wielka Brytania

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA(Y) ODPOWIEDZIALNY(I) ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

A. WYTWÓRCA(Y) ODPOWIEDZIALNY(I) ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy(ów) odpowiedzialnego(ych) za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

System nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych

Podmiot odpowiedzialny musi zapewnić, by system nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych, przedstawiony w module 1.8.1 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, był zorganizowany i prawidłowo funkcjonował przed dopuszczeniem i po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu.

Plan Zarządzania Ryzykiem (RMP)

Podmiot odpowiedzialny podejmie działania wyszczególnione w planie nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych, zgodnie z wersją RMP (ang. *Risk Management Plan*), przedstawioną w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i wszelkimi jego kolejnymi aktualizacjami uzgodnionymi z Komitetem ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP, ang. *Committee for Medicinal Products for Human Use*).

Zgodnie z wytycznymi CHMP, dotyczącymi Systemów Zarządzania Ryzykiem dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi, uaktualniony RMP należy złożyć jednocześnie z kolejnym okresowym raportem o bezpieczeństwie (PSUR, ang. *Periodic Safety Update Report*).

Ponadto uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- jeśli uzyskano nowe informacje, które istotnie wpływają na aktualną specyfikację dotyczącą bezpieczeństwa, plan monitorowania bezpieczeństwa lub działania służące ograniczeniu ryzyka;
- w ciągu 60 dni od uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka;
- na żądanie Europejskiej Agencji Leków.

• WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU

Nie dotyczy.

• ZOBOWIĄZANIE DO WYKONANIA CZYNNOŚCI PO WPROWADZENIU DO OBROTU

Podmiot odpowiedzialny wykona, w określonych ramach czasowych, następujące czynności:

Opis	Termin
Uaktualnione analizy przeżycia z zasadniczego badania NO25026	31.05.2012

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

TEKTUROWE PUDEŁKO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zelboraf 240 mg tabletki powlekane
wemurafenib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletki powlekana zawiera 240 mg wemurafenibu (koprecypitat wemurafenibu octano-
bursztynianu hypromelozy).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

56 × 1 tabletki powlekana

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku
Podanie doustne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO
PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI
WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Wielka Brytania

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/0/00/000/000

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

zelboraf

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER PERFOROWANY I PODZIELNY NA DAWKI POJEDYNCZE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zelboraf 240 mg tabletki
wemurafenib

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Roche Registration Ltd.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Zelboraf 240 mg tabletki powlekane wemurafenib

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza w razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest Zelboraf i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Zelboraf
3. Jak stosować Zelboraf
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać Zelboraf
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest Zelboraf i w jakim celu się go stosuje

Zelboraf jest lekiem przeciwnowotworowym, który zawiera substancję czynną wemurafenib. Lek stosuje się w leczeniu dorosłych chorych na czerniaka, który rozprzestrzenił się do innych części ciała lub nie może zostać usunięty chirurgicznie.

Lek można stosować tylko u pacjentów, u których nowotwór wykazuje zmianę (mutację) w genie „BRAF”. Taka zmiana mogła doprowadzić do rozwoju czerniaka.

Zelboraf działa na białka powstałe w wyniku zmodyfikowanego genu i spowalnia lub zatrzymuje rozwój nowotworu.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Zelboraf

Kiedy nie stosować leku Zelboraf

- jeśli pacjent ma **uczulenie** (nadwrażliwość) na wemurafenib lub którykolwiek z pozostałych składników leku Zelboraf (wymienionych w punkcie 6. ulotki). Objawy reakcji alergicznej mogą obejmować obrzęk twarzy, warg lub języka, trudności w oddychaniu, wysypkę lub wrażenie omdlenia.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Należy porozmawiać z lekarzem prowadzącym przed zastosowaniem leku Zelboraf.

Reakcje alergiczne

- **W trakcie przyjmowania leku Zelboraf mogą wystąpić reakcje alergiczne, które mogą być ciężkie.** Należy przerwać przyjmowanie leku Zelboraf i natychmiast zwrócić się po pomoc medyczną, jeśli wystąpi którykolwiek z objawów reakcji alergicznej, jak obrzęk twarzy, warg lub języka, trudności w oddychaniu, wysypka lub wrażenie omdlenia.

Ciężkie reakcje skórne

- **W trakcie przyjmowania leku Zelboraf mogą wystąpić ciężkie reakcje skórne.** Jeżeli wystąpi wysypka z którymkolwiek poniższych objawów, należy przerwać przyjmowanie leku

Zelboraf i natychmiast zwrócić się po pomoc medyczną: pęcherze na skórze, pęcherze lub rany w jamie ustnej, łuszczenie skóry, gorączka, zaczerwienienie lub obrzęk twarzy, rąk lub stóp.

Zaburzenia serca

- **Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent ma zaburzenia serca, takie jak zmiany aktywności elektrycznej serca określane jako „wydłużenie odstępu QT”.** Przed rozpoczęciem i w czasie leczenia lekiem Zelboraf lekarz będzie wykonywał badania sprawdzające, czy serce pracuje właściwie. W razie potrzeby, lekarz może podjąć decyzję o czasowym przerwaniu lub zakończeniu leczenia.

Zaburzenia oka

- **Podczas przyjmowania leku Zelboraf lekarz powinien badać oczy pacjenta.** Jeśli podczas leczenia wystąpi ból oczu, obrzęk, zaczerwienienie, niewyraźne widzenie lub inne zaburzenia widzenia należy natychmiast powiadomić o tym lekarza.

Sprawdzenie skóry przed, podczas oraz po leczeniu

- **Jeżeli w trakcie przyjmowania leku pacjent zauważy jakiegokolwiek zmiany skórne, należy powiadać lekarza najszybciej, jak będzie to możliwe.**
- Systematycznie w czasie leczenia oraz do 6 miesięcy po jego zakończeniu, lekarz będzie badał skórę pacjenta w celu wykrycia nowotworu o nazwie „rak kolczystokomórkowy skóry”.
- Zmiana ta zazwyczaj występuje na skórze uszkodzonej przez światło słoneczne, ma charakter miejscowy, a wyleczenie uzyskuje się poprzez chirurgiczne wycięcie zmiany.
- Jeżeli lekarz rozpozna taki typ nowotworu skóry, rozpocznie leczenie lub skieruje pacjenta do innego lekarza.
- Ponadto, lekarz powinien badać głowę, szyję, jamę ustną, węzły chłonne pacjenta i systematycznie wykonywać badanie metodą tomografii komputerowej. Są to środki ostrożności w razie rozwoju raka kolczystokomórkowego w organizmie. Zaleca się także badanie ginekologiczne (u kobiet) i badanie odbytu przed i po zakończeniu leczenia.
- Podczas przyjmowania leku Zelboraf mogą wystąpić nowe ogniska czerniaka. Takie zmiany są zazwyczaj usuwane chirurgicznie i pacjenci kontynuują leczenie. Monitorowanie tych zmian powinno odbywać się jak opisano powyżej dla raka kolczystokomórkowego skóry.

Zaburzenia nerek lub wątroby

- **Należy powiadomić lekarza, jeżeli u pacjenta stwierdzono zaburzenia nerek lub wątroby.** Może to wpływać na działanie leku Zelboraf. Lekarz wykona badania krwi pozwalające ocenić czynność wątroby.

Ochrona przed słońcem

- Podczas przyjmowania leku Zelboraf może zwiększyć się wrażliwość na światło słoneczne i może dojść do poważnych oparzeń słonecznych. Podczas leczenia **należy unikać przebywania na słońcu.**
- Przed wyjściem na światło słoneczne:
 - należy założyć odzież chroniącą skórę, w tym głowę, twarz, ramiona oraz nogi;
 - należy stosować balsam do ust oraz filtr przeciwsłoneczny o szerokim zakresie ochrony (wskaźnik ochrony przeciwsłonecznej minimum 30, stosowany co 2 do 3 godzin).
- Powyższe postępowanie pomoże uniknąć oparzeń słonecznych.

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania leku Zelboraf u dzieci i młodzieży. Skutki leku Zelboraf u osób w wieku poniżej 18 lat są nieznane.

Inne leki i Zelboraf

Przed rozpoczęciem leczenia należy poinformować lekarza o innych przyjmowanych obecnie lub ostatnio lekach (w tym kupionych samodzielnie w aptece, supermarkecie lub drogerii). Jest to szczególnie ważne, ponieważ przyjmowanie więcej niż jednego leku w tym samym czasie może nasilać lub osłabiać działanie leków.

W szczególności należy powiadomić lekarza, jeżeli pacjent przyjmuje:

- leki o których wiadomo, że wpływają na czynność serca:
 - leki stosowane w zaburzeniach rytmu serca (np. chinidyna, amiodaron);
 - leki stosowane w depresji (np. amitryptylina, imipramina);
 - leki stosowane w zakażeniach bakteryjnych (np. azytromycyna, klarytromycyna);
 - leki stosowane w nudnościach i wymiotach (np. ondansetron, domperydon);
- leki usuwane głównie przez białka metabolizujące zwane CYP1A2 (np. kofeina, olanzapina, teofilina) lub CYP3A4 (np. niektóre doustne środki antykoncepcyjne);
- leki, które wpływają na białko o nazwie glikoproteina-P (np. werapamil, klarytromycyna, cyklosporyna, rytonawir, chinidyna, dronedaron, amiodaron, itrakonazol, ranolazyna, amitryptylina, cisplatina);
- leki, które pobudzają metabolizujące białka o nazwie CYP3A4 lub proces metaboliczny zwany glukuronidacją (np. ryfampicyna, ryfabutyna, karbamazepina, fenytoina lub ziele dziurawca);
- lek zapobiegający krzepnięciu krwi o nazwie warfaryna,

W przypadku stosowania któregośkolwiek z powyższych leków (lub wątpliwości dotyczących stosowania innych leków), należy porozmawiać z lekarzem przed zastosowaniem leku Zelboraf.

Ciąża i karmienie piersią

- **Należy stosować odpowiednią metodę antykoncepcji podczas leczenia** i przez przynajmniej 6 miesięcy po zakończeniu leczenia. Zelboraf może zmniejszać skuteczność doustnej antykoncepcji. Należy poinformować lekarza o stosowaniu doustnej antykoncepcji.
- Nie zaleca się stosowania leku Zelboraf w czasie ciąży, chyba, że według lekarza korzyści dla matki przeważają nad ryzykiem dla dziecka. Nie ma danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku Zelboraf u ciężarnych kobiet. Należy powiadomić lekarza, jeżeli pacjentka jest ciężą lub planuje ciążę.
- Nie wiadomo, czy składniki leku Zelboraf przenikają do mleka. Nie zaleca się karmienia piersią podczas stosowania leku Zelboraf.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Nie wiadomo, czy Zelboraf ma wpływ na zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn. Należy zachować ostrożność w razie zmęczenia i zaburzeń widzenia, które mogą uniemożliwić prowadzenie pojazdów.

3. Jak stosować Zelboraf

Zelboraf należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.

Ile tabletek należy przyjąć

- Zazwyczaj stosowana dawka to 4 tabletki przyjmowane dwa razy na dobę (w sumie 8 tabletek).
- Należy połączyć 4 tabletki rano, a następnie 4 tabletki wieczorem, po upływie około 12 godzin.
- Jeżeli wystąpią działania niepożądane, lekarz może zdecydować o kontynuowaniu leczenia zmniejszoną dawką leku. Zelboraf należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza.
- W przypadku wystąpienia wymiotów należy kontynuować przyjmowanie leku Zelboraf bez żadnych modyfikacji oraz nie przyjmować dodatkowej dawki leku.

Przyjmowanie tabletek

- Zelboraf należy przyjmować zawsze w ten sam sposób, tzn. albo w trakcie posiłku albo bez niego.
- Tabletki należy połykać w całości, popijając szklanką wody.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Zelboraf

W przypadku przyjęcia większej niż zalecana dawka leku Zelboraf, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem. Przyjęcie zbyt dużej dawki leku Zelboraf może zwiększyć prawdopodobieństwo

wystąpienia działań niepożądanych i ich nasilenie. Nie odnotowano przypadków przedawkowania leku Zelboraf.

Pominięcie przyjęcia leku Zelboraf

- Jeżeli pacjent zapomniał przyjąć dawkę i czas do kolejnej dawki przekracza 4 godziny, należy przyjąć dawkę leku, jak tylko pacjent sobie o niej przypomni. Następną dawkę należy przyjąć w normalnym czasie.
- Jeżeli czas do kolejnej dawki wynosi mniej niż 4 godziny, należy pominąć zapomnianą dawkę. Następną dawkę należy przyjąć w normalnym czasie.
- Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie stosowania leku Zelboraf

Ważne jest, aby przyjmować Zelboraf tak długo, jak zaleca to lekarz. W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Ciężkie reakcje alergiczne

W przypadku wystąpienia któregokolwiek z poniższych objawów:

- obrzęk twarzy, warg lub języka;
- trudności w oddychaniu;
- wysypka;
- omdlenie;

należy natychmiast skontaktować się z lekarzem. Nie należy przyjmować kolejnych dawek leku Zelboraf do momentu rozmowy z lekarzem.

Należy skontaktować się z lekarzem jak tylko będzie to możliwe, w razie zauważenia jakichkolwiek zmian na skórze.

Poniżej wymieniono działania niepożądane według ich częstości występowania:

Działania niepożądane występujące bardzo często (u więcej niż 1 na 10 osób):

- wysypka, świąd, sucha lub łuszcząca skóra;
- zmiany skórne, w tym brodawki;
- rodzaj raka skóry (rak kolczystokomórkowy skóry);
- oparzenie słoneczne, nadwrażliwość na światło słoneczne;
- zmniejszenie apetytu;
- ból głowy;
- zmiany smaku;
- biegunka;
- zaparcia;
- nudności, wymioty;
- łysienie;
- bóle stawów lub mięśni, bóle mięśniowo-kostne;
- bóle kończyn;
- ból pleców;
- uczucie zmęczenia;
- gorączka;
- obrzęki najczęściej w obrębie nóg (obrzęki obwodowe);
- nieprawidłowe wyniki testów oceniających czynność wątroby (zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy);
- kaszel.

Działania niepożądane występujące często (od 1 do 10 osób na 100):

- rodzaj raka skóry (rak podstawnokomórkowy);
- zespół erytrodystezji dłoniowo-podeszwowej (zaczerwienienie, łuszczenie skóry lub występowanie pęcherzy na rękach i stopach);
- zapalenie oka (zapalenie naczyńówki oka);
- porażenie nerwu twarzonego (postać porażenia twarzy, które jest często odwracalne);
- uczucie mrowienia i pieczenia rąk i stóp;
- zapalenie stawów;
- zapalenie cebulek włosów;
- utrata masy ciała;
- nieprawidłowe wyniki testów oceniających czynność wątroby (zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, fosfatazy zasadowej i stężenia bilirubiny).

Działania niepożądane występujące niezbyt często (od 1 do 10 osób na 1000):

- reakcje alergiczne obejmujące obrzęk twarzy oraz trudności w oddychaniu;
- zahamowanie przepływu krwi w części oka (niedrożność żyły siatkówki);
- zaburzenia ze strony nerwów mogące powodować ból, utratę czucia oraz (lub) osłabienie mięśni (neuropatie obwodowe);
- zapalenie naczyń krwionośnych;
- nieprawidłowe wyniki badań oceniających czynność wątroby (zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej).

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi.

5. Jak przechowywać Zelboraf

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i blisterze po skrócie termin ważności (EXP). Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Zelboraf

- Substancją czynną leku jest wemurafenib. Każda powlekana tabletką zawiera 240 miligramów (mg) wemurafenibu (koprecypitat wemurafenibu i octano-bursztynianu hypromelozy).
- Ponadto lek zawiera:
 - Krzemionkę koloidalną bezwodną, kroskarmelozę sodową, hydroksypropylocelulozę i magnezu stearynian.
 - Otoczkę tabletki: żelaza tlenek czerwony (E172), makrogol 3350, alkohol poliwinylowy, talk i tytanu dwutlenek (E171).

Jak wygląda lek Zelboraf i co zawiera opakowanie

Powlekane tabletki leku Zelboraf 240 mg mają barwę blad różową do blad pomarańczową. Mają kształt owalny z napisem „VEM” wytłoczonym po jednej stronie.

Są dostępne w perforowanych, podzielnych na dawki pojedyncze blisterach z aluminium w opakowaniach po 56 × 1 tabletek.

Podmiot odpowiedzialny
Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Wielka Brytania

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

Luxembourg/Luxemburg
(Voir/siehe Belgique/Belgien)

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Magyarország
Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 23 446 800

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

Malta
(see United Kindom)

Danmark
Roche a/s
Tlf: +45 - 36 39 99 99

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

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

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

Eesti
Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

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

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

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

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

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

France
Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

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

Ireland

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

Ísland

Roche 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

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

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

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu/>.