

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Zelboraf 240 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει 240 mg βεμουραφενίμπης (ως προϊόν συγκαθίζησης βεμουραφενίμπης και οξικής-ηλεκτρικής υπρομελλόζης).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο (δισκίο).

Υπορόδινα λευκά έως πορτοκαλόχροα λευκά, ωοειδή, αμφίκυρτα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, διαμέτρου περίπου 19 mm, με την ένδειξη 'VEM' χαραγμένη στη μία πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Η βεμουραφενίμπη ενδείκνυται ως μονοθεραπεία για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με θετικό στη μετάλλαξη BRAF V600 ανεγχείρητο ή μεταστατικό μελάνωμα (βλ. παράγραφο 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία με βεμουραφενίμπη θα πρέπει να ξεκινάει και να επιβλέπεται από ιατρό με εμπειρία στη χρήση αντικαρκινικών φαρμακευτικών προϊόντων.

Πριν τη λήψη βεμουραφενίμπης, οι ασθενείς θα πρέπει να έχουν θετικό στη μετάλλαξη BRAF V600 μελάνωμα, επιβεβαιωμένο με επικυρωμένη δοκιμασία (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση της βεμουραφενίμπης είναι 960 mg (4 δισκία των 240 mg) δύο φορές την ημέρα (ισοδυναμεί με συνολική ημερήσια δόση 1.920 mg). Η βεμουραφενίμπη μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς φαγητό, αλλά η σταθερή πρόσληψη των δύο ημερήσιων δόσεων με άδειο στομάχι πρέπει να αποφεύγεται (βλ. παράγραφο 5.2).

Διάρκεια θεραπείας

Η θεραπεία με βεμουραφενίμπη θα πρέπει να συνεχιστεί έως την εξέλιξη της νόσου ή την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας (βλ. πίνακες 1 και 2 παρακάτω).

Παράλειψη δόσεων

Εάν παραλειφθεί μία δόση, μπορεί να ληφθεί έως και 4 ώρες πριν την επόμενη δόση ώστε να διατηρηθεί το δοσολογικό σχήμα των δύο δόσεων ημερησίως. Δεν πρέπει να λαμβάνονται και οι δύο δόσεις μαζί.

Έμετος

Σε περίπτωση εμέτου μετά τη χορήγηση βεμουραφενίμπης ο ασθενής δεν θα πρέπει να πάρει μία επιπλέον δόση του φαρμακευτικού προϊόντος αλλά η θεραπεία θα πρέπει να συνεχιστεί κανονικά.

Δοσολογικές ρυθμίσεις

Η διαχείριση των ανεπιθύμητων ενεργειών του φαρμάκου ή της επιμήκυνσης του διαστήματος QTc ενδέχεται να απαιτεί τη μείωση της δόσης, την προσωρινή παύση και/ή τη διακοπή της θεραπείας (βλ. πίνακες 1 και 2). Δεν συνιστώνται δοσολογικές ρυθμίσεις, που να έχουν ως αποτέλεσμα δόση κάτω των 480 mg δύο φορές ημερησίως.

Στην περίπτωση που ο ασθενής αναπτύξει Δερματικό Καρκίνωμα από Πλακώδες Επιθήλιο (cuSCC), συνιστάται η συνέχιση της θεραπείας χωρίς τροποποίηση της δόσης της βεμουραφενίμπης (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8).

Πίνακας 1: Πρόγραμμα τροποποίησης δόσης με βάση το βαθμό οποιασδήποτε Ανεπιθύμητης Ενέργειας (ΑΕ)

Βαθμός (σύμφωνα με κριτήρια CTC-AE) ^(a)	Συνιστώμενη τροποποίηση δόσης
Βαθμός 1 ή Βαθμός 2 (ανεκτή)	Διατήρηση της δόσης βεμουραφενίμπης στα 960 mg δύο φορές ημερησίως.
Βαθμός 2 (μη ανεκτή) ή Βαθμός 3	
1 ^η εμφάνιση οποιασδήποτε ΑΕ βαθμού 2 ή 3	Παύση θεραπείας έως βαθμό 0 - 1. Επαναχορηγήστε σε δοσολογία 720 mg δύο φορές ημερησίως (ή 480 mg δύο φορές ημερησίως, εάν η δόση έχει ήδη μειωθεί).
2 ^η εμφάνιση οποιασδήποτε ΑΕ βαθμού 2 ή 3 ή επιμονή μετά τη διακοπή της θεραπείας	Παύση θεραπείας έως βαθμό 0 - 1. Επαναχορηγήστε σε δοσολογία 480 mg δύο φορές ημερησίως (ή διακόψτε οριστικά εάν η δόση έχει ήδη μειωθεί στα 480 mg δύο φορές ημερησίως).
3 ^η εμφάνιση οποιασδήποτε ΑΕ βαθμού 2 ή 3 ή επιμονή μετά τη 2 ^η μείωση της δόσης	Διακόψτε οριστικά.
Βαθμός 4	
1 ^η εμφάνιση οποιασδήποτε ΑΕ βαθμού 4	Διακόψτε οριστικά ή αναστείλατε τη θεραπεία βεμουραφενίμπης έως βαθμό 0 - 1. Επαναχορηγήστε σε δοσολογία 480 mg δύο φορές ημερησίως (ή διακόψτε οριστικά εάν η δόση έχει ήδη μειωθεί στα 480 mg δύο φορές ημερησίως).
2 ^η εμφάνιση οποιασδήποτε ΑΕ βαθμού 4 ή επιμονή οποιασδήποτε ΑΕ βαθμού 4 μετά την 1 ^η μείωση της δόσης	Διακόψτε οριστικά.

^(a) Η ένταση των κλινικών ανεπιθύμητων ενεργειών σύμφωνα με τα Κριτήρια Συνήθους Ορολογίας για Ανεπιθύμητες Ενέργειες, v4.0 (CTC-AE).

Σε μία μη ελεγχόμενη, ανοικτού σχεδιασμού, φάσης II μελέτη σε ασθενείς με μεταστατικό μελάνωμα που έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία, παρατηρήθηκε επιμήκυνση του διαστήματος QT που εξαρτάται από την έκθεση στο φάρμακο. Η διαχείριση της επιμήκυνσης του διαστήματος QTc ενδέχεται να απαιτεί ειδικά μέτρα παρακολούθησης (βλ. παράγραφο 4.4).

Πίνακας 2: Πρόγραμμα τροποποίησης δόσης με βάση την επιμήκυνση του διαστήματος QT

Τιμή QTc	Συνιστώμενη τροποποίηση δόσης
QTc>500 ms στην έναρξη της θεραπείας	Δεν συνιστάται η θεραπεία.
Η αύξηση QTc επιφέρει αλλαγή στις τιμές της τάξης των > 500 ms και > 60 ms σε σχέση με τις τιμές πριν από τη θεραπεία	Διακόψτε οριστικά.
1 ^η εμφάνιση του QTc>500 ms κατά τη διάρκεια της θεραπείας και αλλαγή σε σχέση με τις τιμές πριν τη θεραπεία που παραμένει <60 ms	Διακόψτε προσωρινά τη θεραπεία μέχρι το QTc να μειωθεί κάτω των 500 ms. Βλέπε μέτρα παρακολούθησης στην παράγραφο 4.4. Επαναχορηγήστε σε δοσολογία 720 mg δύο φορές ημερησίως (ή 480 mg δύο φορές ημερησίως εάν η δόση έχει ήδη μειωθεί).
2 ^η εμφάνιση του QTc>500 ms κατά τη διάρκεια της θεραπείας και αλλαγή σε σχέση με τις τιμές πριν από τη θεραπεία που παραμένει <60 ms	Διακόψτε προσωρινά τη θεραπεία μέχρι το QTc να μειωθεί κάτω των 500 ms. Βλέπε μέτρα παρακολούθησης στην παράγραφο 4.4. Επαναχορηγήστε σε δοσολογία 480 mg δύο φορές ημερησίως (ή διακόψτε οριστικά εάν η δόση έχει ήδη μειωθεί στα 480 mg δύο φορές ημερησίως).
3 ^η εμφάνιση του QTc>500 ms κατά τη διάρκεια της θεραπείας και αλλαγή σε σχέση με τις τιμές πριν τη θεραπεία που παραμένει <60 ms	Διακόψτε οριστικά.

Ειδικός πληθυσμός

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται ειδική προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς ηλικίας > 65 ετών.

Νεφρική δυσλειτουργία

Τα διαθέσιμα δεδομένα είναι περιορισμένα σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία.

Δεν μπορεί να αποκλειστεί ο κίνδυνος για αυξημένη έκθεση σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία. Οι ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Τα διαθέσιμα δεδομένα είναι περιορισμένα σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Καθώς η βεμουραφενίμπη αποβάλλεται από το ήπαρ, οι ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία μπορεί να έχουν αυξημένη έκθεση και θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά (βλ παραγράφους 4.4 και 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της βεμουραφενίμπης δεν έχουν τεκμηριωθεί σε παιδιά ηλικίας μικρότερης των 18 ετών. Τα διαθέσιμα προς το παρόν δεδομένα περιγράφονται στις παραγράφους 4.8, 5.1 και 5.2, ωστόσο δεν μπορεί να γίνει καμία σύσταση για τη δοσολογία.

Μη Καυκάσιοι ασθενείς

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της βεμουραφενίμπης δεν έχουν τεκμηριωθεί σε μη Καυκάσιους ασθενείς. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Η βεμουραφενίμπη είναι για από του στόματος χρήση. Τα δισκία θα πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα με νερό. Δεν θα πρέπει να μασώνται ή να συνθλίβονται.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Πριν τη λήψη βεμουραφενίμπης, οι ασθενείς θα πρέπει να έχουν θετικό στη μετάλλαξη BRAF V600 όγκο, ο οποίος να έχει επιβεβαιωθεί από επικυρωμένη δοκιμασία. Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της βεμουραφενίμπης σε ασθενείς με όγκους που εκφράζουν σπάνιες BRAF V600 μεταλλάξεις άλλες εκτός από V600E και V600K δεν έχουν πειστικά αποδειχθεί (βλ. παράγραφο 5.1). Η βεμουραφενίμπη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με άγριου τύπου BRAF κακόηθες μελάνωμα.

Αντίδραση υπερευαισθησίας

Αναφέρθηκαν σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένης και αναφυλαξίας, που σχετίζονται με τη βεμουραφενίμπη (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.8). Οι σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας ενδέχεται να περιλαμβάνουν το σύνδρομο Stevens-Johnson, γενικευμένο εξάνθημα, ερύθημα ή υπόταση. Σε ασθενείς που εμφανίζουν σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας, η θεραπεία με βεμουραφενίμπη θα πρέπει να διακόπτεται οριστικά.

Δερματολογικές αντιδράσεις

Σοβαρές δερματολογικές αντιδράσεις έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν βεμουραφενίμπη, συμπεριλαμβανομένων σπάνιων περιπτώσεων συνδρόμου Stevens-Johnson και τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης στη βασική κλινική δοκιμή. Έχει αναφερθεί μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου φαρμακευτική αντίδραση με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS) που σχετίζεται με τη βεμουραφενίμπη (βλ. παράγραφο 4.8). Σε ασθενείς που παρουσιάζουν σοβαρή δερματολογική αντίδραση, η θεραπεία με βεμουραφενίμπη πρέπει να διακοπεί οριστικά.

Ενίσχυση της τοξικότητας από ακτινοβολία

Έχουν αναφερθεί περιστατικά αναμνηστικής ακτινοβολίας και ευαισθητοποίησης από ακτινοβολία σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε ακτινοθεραπεία είτε πριν, ή κατά τη διάρκεια, είτε μετά από θεραπεία με βεμουραφενίμπη. Τα περισσότερα περιστατικά ήταν δερματικής φύσης, αλλά ορισμένα περιστατικά που αφορούσαν σε σπλαγχνικά όργανα είχαν θανατηφόρο έκβαση (βλ. παραγράφους 4.5 και 4.8). Η βεμουραφενίμπη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή όταν χορηγείται ταυτόχρονα ή διαδοχικά με ακτινοθεραπεία.

Επιμήκυνση του διαστήματος QT

Σε μία μη ελεγχόμενη, ανοικτού σχεδιασμού, φάσης II μελέτη σε ασθενείς με μεταστατικό μελάνωμα που έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία, παρατηρήθηκε επιμήκυνση του διαστήματος QT που εξαρτάται από την έκθεση στο φάρμακο (βλ. παράγραφο 4.8). Η επιμήκυνση του διαστήματος QT μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης κοιλιακής αρρυθμίας, συμπεριλαμβανομένης και κοιλιακής ταχυκαρδίας δίκην ριπιδίου (Torsade de Pointes). Η θεραπεία με βεμουραφενίμπη δεν συνιστάται σε ασθενείς με μη ελεγχόμενες ανωμαλίες ηλεκτρολυτών (συμπεριλαμβανομένου και του μαγνησίου), σύνδρομο μακρού QT, ή σε ασθενείς που λαμβάνουν φαρμακευτικά προϊόντα που αποδεδειγμένα προκαλούν επιμήκυνση του διαστήματος QT.

Το ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ) και οι ηλεκτρολύτες (συμπεριλαμβανομένου του μαγνησίου) θα πρέπει να παρακολουθούνται σε όλους τους ασθενείς πριν τη χορήγηση της θεραπείας με βεμουραφενίμπη, μετά από ένα μήνα θεραπείας καθώς και μετά από τροποποίηση της δόσης. Περαιτέρω παρακολούθηση συνιστάται ιδιαίτερος σε ασθενείς με μέτρια ως σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία μηνιαίως στη διάρκεια των πρώτων 3 μηνών θεραπείας και κατόπιν ανά 3 μήνες ή συχνότερα όπως ενδείκνυται κλινικά. Η έναρξη της θεραπείας με βεμουραφενίμπη δεν συνιστάται σε ασθενείς με διάστημα QTc > 500 milliseconds (ms). Εάν στη διάρκεια της θεραπείας, το QTc υπερβεί το όριο των 500 ms, η θεραπεία με βεμουραφενίμπη θα πρέπει να διακοπεί προσωρινά, θα πρέπει να

διορθωθούν οι μη φυσιολογικές τιμές των ηλεκτρολυτών (συμπεριλαμβανομένου του μαγνησίου) καθώς και να ελεγχθούν οι παράγοντες καρδιακού κινδύνου για επιμήκυνση του QT (π.χ. συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, βραδυαρρυθμίες). Η επανέναρξη της θεραπείας θα πρέπει να γίνει μόλις το QTc μειωθεί κάτω από το όριο των 500 ms, και σε χαμηλότερη δόση όπως περιγράφεται στον πίνακα 2. Η οριστική διακοπή της θεραπείας με βεμουραφενίμη συνιστάται εφόσον η αύξηση του QTc αποκτήσει τιμές τόσο >500 ms όσο και μεταβολή >60 ms σε σύγκριση με τις τιμές προ θεραπείας.

Οφθαλμολογικές αντιδράσεις

Έχουν αναφερθεί σοβαρές οφθαλμολογικές αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένων ραγοειδίτιδας, ιρίτιδας και απόφραξης φλέβας του αμφιβληστροειδούς. Παρακολουθήστε τους ασθενείς σε τακτική βάση για οφθαλμολογικές αντιδράσεις.

Δερματικό Καρκίνωμα από Πλακώδες Επιθήλιο (cuSCC)

Έχουν αναφερθεί περιστατικά δερματικού SCC (συμπεριλαμβανομένων και περιπτώσεων που κατηγοριοποιούνται ως κερατοακάνθωμα ή μικτός υπότυπος κερατοακανθώματος) σε ασθενείς που λαμβάνουν βεμουραφενίμη (βλ. παράγραφο 4.8). Συνιστάται η διενέργεια δερματολογικής αξιολόγησης για όλους τους ασθενείς πριν την έναρξη της θεραπείας καθώς και τακτικής παρακολούθησης κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Οποιοσδήποτε ύποπτες δερματικές αλλοιώσεις θα πρέπει να αφαιρεθούν, να σταλούν για παθολογοανατομική εξέταση δέρματος και να θεραπευθούν σύμφωνα με τα τοπικά θεραπευτικά πρότυπα. Ο ιατρός που συνταγογραφεί το φάρμακο θα πρέπει να εξετάζει τον ασθενή μηνιαίως στη διάρκεια της χορήγησης αλλά και έως έξι μήνες μετά τη θεραπεία για καρκίνωμα CuSCC. Σε ασθενείς που αναπτύσσουν δερματικό SCC, συνιστάται η συνέχιση της θεραπείας χωρίς προσαρμογή της δόσης. Η παρακολούθηση θα συνεχιστεί για 6 μήνες μετά τη διακοπή της βεμουραφενίμης ή έως την έναρξη άλλης αντινεοπλασματικής θεραπείας. Οι ασθενείς θα λάβουν οδηγίες να ενημερώνουν τον ιατρό τους για οποιαδήποτε αλλαγή στο δέρμα τους.

Μη Δερματικό Καρκίνωμα από Πλακώδες Επιθήλιο (non-cuSCC)

Έχουν αναφερθεί περιστατικά μη δερματικού SCC σε κλινικές μελέτες στις οποίες οι ασθενείς λάμβαναν βεμουραφενίμη.

Οι ασθενείς θα πρέπει να υποβληθούν σε εξέταση κεφαλής και αυχένα, η οποία αποτελείται από τουλάχιστον έναν οπτικό έλεγχο του στοματικού βλεννογόνου και ψηλάφηση των λεμφαδένων πριν την έναρξη της θεραπείας, καθώς και ανά 3 μήνες κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Επιπλέον, οι ασθενείς θα πρέπει να υποβάλλονται σε Αξονική Τομογραφία θώρακος πριν την έναρξη της θεραπείας καθώς και κάθε 6 μήνες κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Εξετάσεις του πρωκτού και της πυέλου (για τις γυναίκες) συνιστώνται πριν και μετά τη λήξη της θεραπείας ή όταν θεωρείται ότι ενδείκνυται κλινικά.

Μετά τη διακοπή της βεμουραφενίμης, η παρακολούθηση για την ανίχνευση μη δερματικού SCC θα πρέπει να συνεχιστεί για 6 μήνες ή έως την έναρξη άλλης αντινεοπλασματικής θεραπείας. Τα παθολογικά ευρήματα θα πρέπει να αντιμετωπίζονται σύμφωνα με την κλινική πρακτική.

Νέο πρωτοπαθές κακόηθες μελάνωμα

Έχει αναφερθεί η ύπαρξη νέων πρωτοπαθών κακόηθων μελανωμάτων σε κλινικές δοκιμές. Τα περιστατικά αντιμετωπίστηκαν με εκτομή και οι ασθενείς συνέχισαν τη θεραπεία τους χωρίς προσαρμογή της δόσης. Η παρακολούθηση για τυχόν δερματικές αλλοιώσεις θα πρέπει να διενεργείται όπως περιγράφεται ανωτέρω για το δερματικό καρκίνωμα από πλακώδες επιθήλιο.

Άλλες κακοήθειες

Με βάση τον μηχανισμό δράσης, η βεμουραφενίμη ενδέχεται να προκαλέσει εξέλιξη σε κακοήθεις όγκους που σχετίζονται με μεταλλάξεις RAS (βλ. παράγραφο 4.8). Αξιολογήστε προσεκτικά τα οφέλη και τους κινδύνους πριν από τη χορήγηση της βεμουραφενίμης σε ασθενείς με προϋπάρχοντα ή συνυπάρχοντα κακόηθη όγκο που σχετίζεται με μετάλλαξη RAS.

Παγκρεατίτιδα

Έχει αναφερθεί παγκρεατίτιδα σε ασθενείς υπό θεραπεία με βεμουραφενίμη. Το ανεξήγητο κοιλιακό άλγος θα πρέπει να διερευνάται άμεσα (συμπεριλαμβανομένης της μέτρησης της αμυλάσης και της

λιπάσης ορού). Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά κατά την επανέναρξη της βεμουραφενίμπης μετά από ένα επεισόδιο παγκρεατίτιδας.

Ηπατική βλάβη

Έχει αναφερθεί ηπατική βλάβη, συμπεριλαμβανομένων περιστατικών σοβαρής ηπατικής βλάβης, με τη βεμουραφενίμπη (βλ. παράγραφο 4.8). Τα ηπατικά ένζυμα (τρανσαμινάσες και αλκαλική φωσφατάση) καθώς και η χολερυθρίνη, θα πρέπει να μετρώνται πριν από την έναρξη της θεραπείας καθώς και να παρακολουθούνται μηνιαίως στη διάρκεια της θεραπείας, ή ως ενδείκνυται κλινικά. Οι παθολογικές εργαστηριακές τιμές θα πρέπει να αντιμετωπισθούν με μείωση της δόσης, προσωρινή παύση της θεραπείας ή διακοπή της θεραπείας (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8).

Νεφρική τοξικότητα

Νεφρική τοξικότητα, η οποία κυμαινόταν από αυξήσεις της κρεατινίνης ορού έως οξεία διάμεση νεφρίτιδα και οξεία σωληνιακή νέκρωση, έχει αναφερθεί με βεμουραφενίμπη. Η κρεατινίνη ορού θα πρέπει να μετράται πριν από την έναρξη της θεραπείας και να παρακολουθείται κατά τη διάρκεια της θεραπείας όπως ενδείκνυται κλινικά (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8).

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται τροποποίηση της αρχικής δόσης σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Οι ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία εξαιτίας ηπατικών μεταστάσεων χωρίς υπερχολερυθριναιμία μπορούν να παρακολουθούνται σύμφωνα με τις γενικές συστάσεις. Υπάρχουν μόνο πολύ περιορισμένα δεδομένα σε ασθενείς με μέτρια ως σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. Οι ασθενείς με μέτρια ως σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία μπορεί να έχουν αυξημένη έκθεση (βλ. παράγραφο 5.2). Συνεπώς είναι απαραίτητη η στενή παρακολούθηση ειδικά μετά τις πρώτες λίγες εβδομάδες θεραπείας καθώς μπορεί να παρουσιαστεί συσσώρευση μετά από μια παρατεταμένη χρονική περίοδο (μερικών εβδομάδων). Επιπλέον, συνιστάται παρακολούθηση του ΗΚΓ κάθε μήνα κατά τη διάρκεια των τριών πρώτων μηνών.

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται τροποποίηση της αρχικής δόσης σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Υπάρχουν μόνο περιορισμένα δεδομένα διαθέσιμα για ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2). Η βεμουραφενίμπη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία και οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά.

Φωτοευαισθησία

Σε κλινικές μελέτες, αναφέρθηκε ήπια έως σοβαρή φωτοευαισθησία σε ασθενείς που λάμβαναν βεμουραφενίμπη (βλ. παράγραφο 4.8). Όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να αποφεύγουν την έκθεση στον ήλιο στο διάστημα χορήγησης της βεμουραφενίμπης. Στη διάρκεια λήψης του φαρμακευτικού προϊόντος, στους ασθενείς θα πρέπει να συστήνεται να φορούν προστατευτική ένδυση και να χρησιμοποιούν αντιηλιακή προστασία ευρέος φάσματος UVA/UVB για το σώμα και τα χείλη (SPF \geq 30) όταν βρίσκονται σε εξωτερικό χώρο, ώστε να προστατευθούν από τα ηλιακά εγκαύματα. Για ανεπιθύμητες ενέργειες από φωτοευαισθησία βαθμού 2 (μη ανεκτές) ή παραπάνω, συνιστάται τροποποίηση της δόσης (βλ. παράγραφο 4.2).

Ρίκνωση παλαμιαίας απονεύρωσης (Dupuytren) και ίνωση της πελματιαίας απονεύρωσης

Ρίκνωση παλαμιαίας απονεύρωσης (Dupuytren) και ίνωση της πελματιαίας απονεύρωσης έχουν αναφερθεί με βεμουραφενίμπη. Η πλειοψηφία των περιστατικών ήταν βαθμού 1 ή 2, ωστόσο έχουν επίσης αναφερθεί περιστατικά ρίκνωσης παλαμιαίας απονεύρωσης (Dupuytren) βαριάς μορφής, τα οποία μπορούν να προκαλέσουν αναπηρία (βλ. παράγραφο 4.8).

Τα συμβάντα θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με μείωση της δόσης, προσωρινή διακοπή της θεραπείας ή οριστική διακοπή της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.2).

Επιδράσεις της βεμουραφενίμπης σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Η βεμουραφενίμπη μπορεί να αυξήσει την έκθεση στο πλάσμα φαρμακευτικών προϊόντων που μεταβολίζονται κυρίως από το CYP1A2 και να μειώσει την έκθεση στο πλάσμα φαρμάκων που μεταβολίζονται κυρίως από το CYP3A4, συμπεριλαμβανομένων των από του στόματος

αντισυλληπτικών. Θα πρέπει να εξεταστούν πιθανές τροποποιήσεις της δόσης για φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται κυρίως μέσω του CYP1A2 ή του CYP3A4, βάσει των θεραπευτικών παραθύρων προ της συγχορήγησης με βεμουραφενίμη (βλ. παραγράφους 4.5 και 4.6).

Επιδείξτε τη δέουσα προσοχή και εξετάστε την πιθανότητα επιπρόσθετης παρακολούθησης της Διεθνούς Ομαλοποιημένης Σχέσης (INR) κατά τη συγχορήγηση βεμουραφενίμης και βαρφαρίνης.

Η βεμουραφενίμη μπορεί να αυξήσει την έκθεση στο πλάσμα των φαρμακευτικών προϊόντων που είναι υποστρώματα της P-gr. Θα πρέπει να δίνεται προσοχή, να εξετάζεται η πιθανότητα μείωσης της δόσης και/ή επιπρόσθετης παρακολούθησης των επιπέδων του φαρμάκου για φαρμακευτικά προϊόντα με στενό θεραπευτικό δείκτη (NTI), τα οποία είναι υποστρώματα της P-gr (π.χ. διγοξίνη, ετεξιλική δαβιγατράνη, αλισκιρένη) εάν αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα με βεμουραφενίμη (βλ. ενότητα 4.5).

Επίδραση λοιπών φαρμακευτικών προϊόντων στη βεμουραφενίμη

Η φαρμακοκινητική της βεμουραφενίμης μπορεί να επηρεαστεί από φάρμακα που αναστέλλουν ή επηρεάζουν την P-γλυκοπρωτεΐνη (P-gr) (π.χ. βεραπαμίλη, κλαριθρομυκίνη, κυκλοσπορίνη, ριτοναβίρη, κινιδίνη, δρονεδαρόνη, αμιωδαρόνη, ιτρακοναζόλη, ρανολαζίνη) (βλ. παράγραφο 4.5).

Η συγχορήγηση ισχυρών επαγωγέων της P-gr, της γλυκουρονίδωσης, του CYP3A4 (π.χ. ριφαμπικίνη, ριφαμπουτίνη, καρβαμαζεπίνη, φαινυτοΐνη ή βαλσαμόχορτο (υπερισίνη)) θα πρέπει να αποφεύγονται όταν είναι δυνατόν (βλ. παράγραφο 4.5). Θα πρέπει να εξετασθεί η πιθανότητα εναλλακτικής θεραπείας με μικρότερο επαγωγικό δυναμικό ώστε να διατηρηθεί η αποτελεσματικότητα της βεμουραφενίμης.

Ταυτόχρονη χορήγηση με ipilimumab

Σε μια μελέτη Φάσης I, αναφέρθηκαν αυμπτωματικές βαθμού 3 αυξήσεις των τρανσαμινασών (ALT/AST >5 x ULN) και της χολερυθρίνης (ολική χολερυθρίνη >3x ULN) με ταυτόχρονη χορήγηση ipilimumab (3 mg / kg) και βεμουραφενίμης (960 mg δύο φορές ημερησίως ή 720 mg δύο φορές ημερησίως). Με βάση αυτά τα προκαταρκτικά στοιχεία, η ταυτόχρονη χορήγηση του ipilimumab και της βεμουραφενίμης δεν συνιστάται.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Επιδράσεις της βεμουραφενίμης στα υποστρώματα CYP

Η βεμουραφενίμη είναι ένας μέτριος αναστολέας του CYP1A2. Οι επαναλαμβανόμενες δόσεις βεμουραφενίμης των 960 mg δύο φορές ημερησίως αύξησαν τις C_{max} και AUC_{inf} μίας εφάπαξ δόσης 2 mg τιζανιδίνης (ευαίσθητο υπόστρωμα CYP1A2) περίπου κατά 2,2 φορές (γεωμετρικός μέσος λόγος, εύρος 0,7-4,9 φορές) και κατά 4,7 φορές (γεωμετρικός μέσος λόγος, εύρος 0,9-16 φορές), αντίστοιχα. Σε μία άλλη κλινική δοκιμή όπου συγχορηγήθηκε μία εφάπαξ δόση καφεΐνης μετά την επαναλαμβανόμενη χορήγηση βεμουραφενίμης για 15 ημέρες, παρατηρήθηκε μία μέση αύξηση κατά 2,6 φορές (μέγιστη έως 10 φορές) της έκθεσης της καφεΐνης στο πλάσμα μετά τη θεραπεία με βεμουραφενίμη. Η βεμουραφενίμη ενδέχεται κατά συνέπεια να αυξήσει την έκθεση στο πλάσμα ουσιών που μεταβολίζονται κυρίως από το CYP1A2 (π.χ. αγομελατίνη, αλοσετρόνη, ντουλοξετίνη, μελατονίνη, ραμελτεόνη, τακρίνη, τιζανιδίνη, θεοφυλλίνη) και μπορεί να εξετάζεται η πιθανότητα προσαρμογών της δόσης, εάν ενδείκνυται κλινικά.

Η επαγωγή του CYP3A4 παρατηρήθηκε σε μία κλινική δοκιμή κατά τη συγχορήγηση μίας εφάπαξ δόσης μιδαζολάμης μετά την επαναλαμβανόμενη χορήγηση βεμουραφενίμης για 15 ημέρες. Το παραπάνω είχε ως αποτέλεσμα μια μέση μείωση 39% (μέγιστη ως 80%) στην έκθεση στο πλάσμα της μιδαζολάμης μετά τη θεραπεία με βεμουραφενίμη. Η βεμουραφενίμη ενδέχεται να μειώσει την έκθεση στο πλάσμα ουσιών που μεταβολίζονται κυρίως από το CYP3A4. Υπό αυτή τη συνθήκη, η αποτελεσματικότητα των αντισυλληπτικών χαπιών που μεταβολίζονται από το CYP3A4 ενδεχομένως να μειωθεί από τη συγχορήγηση βεμουραφενίμης. Μπορεί να εξετάζονται προσαρμογές της δόσης για υποστρώματα του CYP3A4 με στενό θεραπευτικό εύρος, εάν ενδείκνυται κλινικά (βλ. παράγραφοι 4.4 και 4.6).

Ήπια επαγωγή του CYP2B6 από τη βεμουραφενίμη παρατηρήθηκε *in vitro* σε συγκεντρώσεις βεμουραφενίμης 10 μM . Δεν είναι επί του παρόντος γνωστό εάν η βεμουραφενίμη σε επίπεδα πλάσματος 100 μM που παρατηρούνται σε ασθενείς σε σταθεροποιημένη κατάσταση (περίπου 50 $\mu\text{g/ml}$) μπορεί να μειώσει τα επίπεδα πλάσματος συγχωρηγούμενων υποστρωμάτων του CYP2B6, όπως η βουπροπρόνη.

Κατά τη συγχωρήγηση μίας εφάπαξ δόσης βαρφαρίνης μετά την επαναλαμβανόμενη χορήγηση βεμουραφενίμης για 15 ημέρες, ορισμένοι ασθενείς παρουσίασαν αυξημένη έκθεση στη βαρφαρίνη (μέσος όρος 18%) (βλ. παράγραφο 4.4). Θα πρέπει να δοθεί η δέουσα προσοχή κατά τη συγχωρήγηση βεμουραφενίμης και βαρφαρίνης (CYP2C9) σε ασθενείς με μελάνωμα.

Η βεμουραφενίμη ανέστειλε το CYP2C8 *in vitro*. Η *in vivo* σημασία αυτού του ευρήματος είναι άγνωστη, αλλά ο κίνδυνος για μία κλινικά σημαντική επίδραση στη συγχωρήγηση υποστρωμάτων CYP2C8 δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Εξαιτίας του μεγάλου χρόνου ημιζωής της βεμουραφενίμης, η πλήρης ανασταλτική επίδραση της βεμουραφενίμης στα συγχωρηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα μπορεί να μην παρατηρηθεί νωρίτερα από 8 ημέρες θεραπείας με βεμουραφενίμη.

Μετά τη διακοπή της θεραπείας με βεμουραφενίμη, μπορεί να είναι απαραίτητη περίοδος έκπλυσης 8 ημερών ώστε να αποφευχθεί αλληλεπίδραση με την επόμενη θεραπεία.

Ακτινοθεραπεία

Έχει αναφερθεί ενίσχυση της τοξικότητας από ακτινοθεραπεία σε ασθενείς που λαμβάνουν βεμουραφενίμη (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8). Στην πλειοψηφία των περιστατικών, οι ασθενείς έλαβαν σχήματα ακτινοθεραπείας μεγαλύτερα από ή ίσα με 2 Gy/ημέρα (υποκλασματοποιημένα σχήματα).

Αλληλεπίδραση της βεμουραφενίμης με τα συστήματα μεταφοράς φαρμάκων

Μελέτες *in vitro* έχουν καταδείξει ότι η βεμουραφενίμη είναι αναστολέας των μεταφορέων εκροής φαρμάκων, της P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp) και της πρωτεΐνης αντίστασης στον καρκίνο του μαστού (BCRP).

Μία κλινική μελέτη αλληλεπίδρασης φαρμάκων κατέδειξε ότι πολλαπλές από του στόματος δόσεις της βεμουραφενίμης (960 mg δις ημερησίως) αύξησαν την έκθεση της μίας από του στόματος δόσης του υποστρώματος της P-gp, της διγοξίνης, περίπου κατά 1,8 και 1,5 φορές της AUC_{last} και της C_{max} της διγοξίνης, αντίστοιχα.

Θα πρέπει να δίνεται προσοχή όταν χορηγείται δόση βεμουραφενίμης ταυτόχρονα με υποστρώματα της P-gp (π.χ. αλισκιρένη, αμπρισεντάνη, κολχικίνη, ετεξιλική δαβιγατράνη, διγοξίνη, εβερόλιμους, φεξοφενιδίνη, λαπατινίμη, μαραβιρόκη, νιλοτινίμη, ποσακοναζόλη, ρανολαζίνη, σιρόλιμους, σιταγλιπτίνη, ταλινολόλη, τοποτεκάνη) και μπορεί να εξετάζεται η πιθανότητα μείωσης της δόσης του συγχωρηγούμενου φαρμακευτικού προϊόντος, εάν ενδείκνυται κλινικά. Εξετάστε την πιθανότητα επιπρόσθετης παρακολούθησης των επιπέδων του φαρμάκου για τα φαρμακευτικά προϊόντα με στενό θεραπευτικό δείκτη (NTI), τα οποία είναι υποστρώματα της P-gp (π.χ. διγοξίνη, ετεξιλική δαβιγατράνη, αλισκιρένη) (βλ. παράγραφο 4.4).

Δεν είναι γνωστές οι επιδράσεις της βεμουραφενίμης σε φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία είναι υποστρώματα της BCRP. Δεν μπορεί να αποκλειστεί η περίπτωση ότι η βεμουραφενίμη ενδέχεται να αυξήσει την έκθεση φαρμάκων που μεταφέρονται από την BCRP (π.χ. μεθοτρεξάτη, μιτοξαντρόνη, ροσουβαστατίνη).

Πολλά αντικαρκινικά φαρμακευτικά προϊόντα είναι υποστρώματα της BCRP και επομένως υπάρχει ένας θεωρητικός κίνδυνος για την αλληλεπίδραση με βεμουραφενίμη.

Η πιθανή επίδραση της βεμουραφενίμης σε άλλα συστήματα μεταφοράς είναι επί του παρόντος άγνωστη.

Επιδράσεις συγχορηγούμενων φαρμάκων στη βεμουραφενίμη

Μελέτες *in vitro* υποδηλώνουν ότι ο μεταβολισμός μέσω του CYP3A4 και η γλυκουρονιδίωση είναι υπεύθυνα για το μεταβολισμό της βεμουραφενίμης. Η χολική απέκκριση φαίνεται να είναι άλλη μία σημαντική οδός αποβολής. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα που να δείχνουν την επίδραση των ισχυρών αναστολέων του CYP3A4 και / ή τη δραστηριότητα της πρωτεΐνης μεταφοράς στην έκθεση της βεμουραφενίμης. Η βεμουραφενίμη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε συνδυασμό μεισχυρούς αναστολείς του CYP3A4, γλυκουρονιδίωση και / ή πρωτεΐνες μεταφοράς (π.χ. ριτοναβίρη, σακουιναβίρη, τελιθρομυκίνη, κετοκοναζόλη, ιτρακοναζόλη, βορικοναζόλη, ποσακοναζόλη, νεφαζοδόνη, αταζαναβίρη).

Σε μία κλινική μελέτη, η συχορήγηση εφάπαξ δόσης 960 mg βεμουραφενίμης με ριφαμπικίνη, μείωσε σημαντικά την έκθεση της βεμουραφενίμης στο πλάσμα περίπου κατά 40%, με αποτέλεσμα ένα γεωμετρικό μέσο λόγο AUC_{last} (με/χωρίς ριφαμπικίνη) 0,61 (90%CI: 0,48-0,78).

Η ταυτόχρονη χορήγηση ισχυρών επαγωγέων της P-gr, η γλυκουρονιδίωση, και / ή το CYP3A4 (π.χ. ριφαμπικίνη, ριφαμπουτίνη, καρβαμαζεπίνη, φαινυτοΐνη ή St John's Wort/υπερικό [*Hypericum perforatum*]) μπορεί να οδηγήσει σε υποέκθεση σε βεμουραφενίμη και θα πρέπει να αποφεύγεται.

In vitro μελέτες επέδειξαν ότι η βεμουραφενίμη είναι υπόστρωμα των μεταφορέων εκροής, P-gr και BCRP. Οι επιδράσεις των επαγωγέων και αναστολέων P-gr και BCRP στην έκθεση της βεμουραφενίμης είναι άγνωστες. Δεν μπορεί να αποκλειστεί ότι η φαρμακοκινητική της βεμουραφενίμης θα μπορούσε να επηρεαστεί από τα φάρμακα που επηρεάζουν την P-gr (π.χ. βεραπαμίλη, κυκλοσπορίνη, ριτοναβίρη, κινιδίνη, ιτρακοναζόλη) ή την BCRP (π.χ. κυκλοσπορίνη, γεφιτινίμη).

Είναι προς το παρόν άγνωστο εάν η βεμουραφενίμη είναι ένα υπόστρωμα και σε άλλες πρωτεΐνες μεταφοράς.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία / Αντισύλληψη σε γυναίκες

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας, καθώς και για διάστημα τουλάχιστον 6 μηνών μετά τη θεραπεία. Η βεμουραφενίμη ενδέχεται να μειώσει την αποτελεσματικότητα των ορμονικών αντισυλληπτικών (βλ. παράγραφο 4.5).

Κύηση

Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τη χρήση της βεμουραφενίμης σε έγκυες γυναίκες. Η βεμουραφενίμη δεν έχει ενδείξεις τερατογένεσης σε έμβρυα ποντικών ή κονίκλων (βλ. παράγραφο 5.3). Σε μελέτες σε ζώα, η βεμουραφενίμη βρέθηκε ότι διαπερνά τον πλακούντα. Η βεμουραφενίμη δεν θα πρέπει να χορηγείται σε έγκυες γυναίκες εκτός και εάν το πιθανό όφελος για τη μητέρα υπερέρχει του πιθανού κινδύνου για το έμβρυο.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η βεμουραφενίμη εκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Δεν μπορεί να αποκλειστεί πιθανός κίνδυνος σε νεογνά / βρέφη. Θα πρέπει να ληφθεί η απόφαση σχετικά με τη διακοπή του θηλασμού ή τη διακοπή της βεμουραφενίμης, δεδομένου του οφέλους του θηλασμού για το παιδί αλλά και του οφέλους της θεραπείας για τη γυναίκα.

Γονιμότητα

Δεν έχουν διενεργηθεί ειδικές μελέτες σε ζώα για την αξιολόγηση της επίδρασης της βεμουραφενίμης στη γονιμότητα. Ωστόσο, σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενης δόσης σε ποντικούς και σκύλους, δεν έχουν βρεθεί ιστοπαθολογικά ευρήματα που να σχετίζονται με το αναπαραγωγικό σύστημα (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η βεμουραφενίμπη έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Θα πρέπει να τονισθεί στους ασθενείς η πιθανότητα εμφάνισης κόπωσης ή οφθαλμικών προβλημάτων, που μπορεί να αποτελέσουν λόγο για την αποφυγή της οδήγησης.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις φαρμάκου (ADR) (>30%) που αναφέρθηκαν για τη βεμουραφενίμπη, περιλαμβάνουν αρθραλγία, κόπωση, εξάνθημα, αντίδραση φωτοευαισθησίας, ναυτία, αλωπεκία και κνησμό. Το δερματικό καρκίνωμα από πλακώδες επιθήλιο (CuSCC) αναφέρθηκε πολύ συχνά και ως επί το πλείστον αντιμετωπίζεται με τοπική εκτομή. Ενίσχυση της τοξικότητας από ακτινοβολία: Έχει παρατηρηθεί αναμνηστική ακτινοβολία και ευαισθητοποίηση από ακτινοβολία σύμφωνα με πηγές μετά από την κυκλοφορία του φαρμάκου. Ωστόσο, δεν είναι γνωστή η συχνότητα αυτής της ανεπιθύμητης αντίδρασης, καθώς οι πληροφορίες σχετικά με την ακτινοθεραπεία, συμπεριλαμβανομένων των πληροφοριών για τη δόση της ακτινοβολίας, δεν συλλέγονται συστηματικά σε αυθόρμητες αναφορές ασφαλείας.

Σύνοψη ανεπιθύμητων αντιδράσεων σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις φαρμάκου (ADR) που αναφέρθηκαν σε ασθενείς με μελάνωμα, αναφέρονται παρακάτω σύμφωνα με την κατηγορία οργανικό σύστημα κατά MedDRA, τη συχνότητα και το βαθμό σοβαρότητας. Χρησιμοποιήθηκε η ακόλουθη συνθήκη για την κατηγοριοποίηση της συχνότητας:

Πολύ συχνές $\geq 1/10$

Συχνές $\geq 1/100$ ως $< 1/10$

Όχι συχνές $\geq 1/1.000$ ως $< 1/100$

Σπάνιες $\geq 1/10.000$ ως $< 1/1.000$

Πολύ σπάνιες $< 1/10.000$

Στην παράγραφο αυτή, οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις φαρμάκου βασίζονται σε αποτελέσματα τυχαιοποιημένης μελέτης, ανοικτού σχεδιασμού, φάσης III σε 468 ενήλικες ασθενείς με θετικό στη μετάλλαξη BRAF V600 ανεγχείρητο ή σταδίου IV μελάνωμα, καθώς και σε μελέτη φάσης II, μονού θεραπευτικού σκέλους σε ασθενείς με θετικό στη μετάλλαξη BRAF V600 σταδίου IV μελάνωμα, που προηγουμένως δεν είχαν επιτυχία σε τουλάχιστον μία προηγούμενη συστηματική θεραπεία (βλ. παράγραφο 5.1). Επιπλέον, έχουν αναφερθεί ανεπιθύμητες αντιδράσεις φαρμάκου που προέρχονται από αναφορές ασφαλείας σε όλες τις κλινικές δοκιμές και από πηγές μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου. Όλοι οι όροι που περιλαμβάνονται στη μελέτη βασίζονται στο υψηλότερο ποσοστό που παρατηρήθηκε στις κλινικές δοκιμές φάσης II και φάσης III. Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις φαρμάκου παρουσιάζονται κατά φθίνουσα σοβαρότητα και αναφέρθηκαν με χρήση των κριτηρίων συνήθους τοξικότητας του Εθνικού Αντικαρκινικού Ινστιτούτου (NCI-CTCAE) έκδοση 4.0, για την αξιολόγηση της τοξικότητας.

Πίνακας 3: Ανεπιθύμητες αντιδράσεις φαρμάκου που εμφανίστηκαν σε ασθενείς υπό θεραπεία με βεμουραφενίμη σε μελέτες φάσης II ή φάσης III και αντιδράσεις* που προέρχονται από αναφορές ασφάλειας σε όλες τις κλινικές δοκιμές^{(1)*} και από πηγές μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου^{(2)#}.

Κατηγορία οργανικού συστήματος	<u>Πολύ Συχνές</u>	<u>Συχνές</u>	<u>Όχι συχνές</u>	<u>Σπάνιες</u>
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις		Θυλακίτιδα		
Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)	Δερματικό SCC ⁽⁶⁾ , σηγγατορροϊκή κεράτωση, θήλωμα του δέρματος	Βασικοκυτταρικό καρκίνωμα, νέο πρωτοπαθές μελάνωμα ⁽³⁾	Μη δερματικό SCC ⁽¹⁾⁽³⁾	Χρόνια μυελομονοκυτταρική λευχαιμία ⁽²⁾⁽⁴⁾ , αδενοκαρκίνωμα παγκρέατος ⁽⁵⁾
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος			Ουδετεροπενία	
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Μειωμένη όρεξη			
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία, δυσγευσία	Παράλυση VII νεύρου, ζάλη	Περιφερειακή νευροπάθεια	
Οφθαλμικές διαταραχές		Ραγοειδίτιδα	Απόφραξη φλέβας αμφιβληστροειδούς	
Αγγειακές διαταραχές			Αγγειίτιδα	
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Βήχας			
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Διάρροια, έμετος, ναυτία, δυσκοιλιότητα		Παγκρεατίτιδα ⁽²⁾	
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων			Ηπατική βλάβη ^{(1)(2)(c)}	
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Αντίδραση φωτοευαισθησίας, ακτινική κεράτωση, εξάνθημα, κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα, βλατιδώδες εξάνθημα, κνησμός, υπερκεράτωση, ερύθημα, αλωπεκία, ξηροδερμία, έγκαυμα από ηλιακή ακτινοβολία	Σύνδρομο παλαμο-πελματιαίας ερυθροδυσαισθησίας, υποδερματίτιδα (συμπεριλαμβανομένου του οζώδους ερυθήματος), τριχώδης κεράτωση	Τοξική επιδερμική νεκρόλυση ^(e) , σύνδρομο Stevens-Johnson ^(στ)	Φαρμακευτική αντίδραση με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα ⁽¹⁾⁽²⁾

Κατηγορία οργανικού συστήματος	<u>Πολύ Συχνές</u>	<u>Συχνές</u>	<u>Όχι συχνές</u>	<u>Σπάνιες</u>
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Αρθραλγία, μυαλγία, άλγος στα άκρα, μυοσκελετικό άλγος, οσφυαλγία	Αρθρίτιδα, <u>Ρίκνωση παλαμιαίας απονεύρωσης (Dupuytren)</u> ⁽¹⁾⁽²⁾	<u>Ίνωση της πελματιαίας απονεύρωσης</u> ⁽¹⁾⁽²⁾	
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών				Οξεία διάμεση νεφρίτιδα ^{(1)(2)(η)} , οξεία σωληναριακή νέκρωση ^{(1)(2)(η)}
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Κόπωση, πυρεξία, περιφερικό οίδημα, εξασθένηση			
Παρακλινικές εξετάσεις	Αυξημένη γ-γλουταμυλτρανσφεράση (GGT) ⁽⁷⁾	Αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (ALT) ⁽⁷⁾ , αυξημένη αλκαλική φωσφατάση ⁽⁷⁾ , αυξημένη χολερυθρίνη ⁽⁶⁾ , μείωση σωματικού βάρους, επιμήκυνση QT, αυξημένη κρεατινίνη αίματος ^{(1)(2)(η)}	Αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST) ⁽⁷⁾	

⁽¹⁾ Συμβάντα που προέρχονται από αναφορές ασφάλειας σε όλες τις κλινικές δοκιμές.

⁽²⁾ Συμβάντα που προέρχονται από πηγές μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου.

⁽³⁾ Η αιτιώδης σχέση μεταξύ του φαρμακευτικού προϊόντος και της ανεπιθύμητης ενέργειας αποτελεί τουλάχιστον μια εύλογη πιθανότητα.

⁽⁴⁾ Εξέλιξη προϋπάρχουσας χρόνιας μυελομονοκυτταρικής λευχαιμίας με μετάλλαξη -NRAS.

⁽⁵⁾ Εξέλιξη προϋπάρχοντος αδενοκαρκινώματος παγκρέατος με μετάλλαξη -KRAS.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων φαρμάκου

Αύξηση των ηπατικών ενζύμων⁽⁷⁾

Οι διαταραχές των ηπατικών ενζύμων που αναφέρθηκαν στην κλινική μελέτη φάσης III αναφέρονται παρακάτω ως το ποσοστό των ασθενών στους οποίους παρουσιάστηκε μεταβολή των ηπατικών ενζύμων από την αρχική τιμή σε βαθμού 3 ή 4 παθολογική τιμή:

- Πολύ συχνές: γ-γλουταμυλτρανσφεράση (GGT)
- Συχνές: αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (ALT), αλκαλική φωσφατάση, χολερυθρίνη
- Όχι συχνές: ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST)

Δεν αναφέρθηκαν αυξήσεις στο βαθμό 4 για την αμινοτρανσφεράση της αλανίνης, την αλκαλική φωσφατάση ή τη χολερυθρίνη.

Ηπατική βλάβη ^(c)

Με βάση τα κριτήρια για την προκαλούμενη από φάρμακο ηπατική βλάβη, τα οποία αναπτύχθηκαν από μία διεθνή ομάδα εργασίας εμπειρογνομόνων κλινικών ιατρών και επιστημόνων, η ηπατική βλάβη ορίστηκε ως οποιαδήποτε από τις ακόλουθες παθολογικές εργαστηριακές τιμές:

- $\geq 5x$ ανώτατη φυσιολογική τιμή (ULN) για την αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (ALT)
- $\geq 2x$ ανώτατη φυσιολογική τιμή (ULN) για την αλκαλική φωσφατάση (ALP) (χωρίς άλλη αιτιολογία για αύξηση της ALP)
- $\geq 3x$ ανώτατη φυσιολογική τιμή (ULN) για την αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (ALT) με ταυτόχρονη αύξηση της συγκέντρωσης της χολερυθρίνης $> 2x$ ανώτατη φυσιολογική τιμή (ULN)

Δερματικό Καρκίνωμα από Πλακώδες Επιθήλιο ^(d) (cuSCC)

Έχουν αναφερθεί περιστατικά δερματικού SCC σε ασθενείς που λάμβαναν βεμουραφενίμπη. Η επίπτωση του δερματικού SCC σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία βεμουραφενίμπης στις διάφορες μελέτες ήταν περίπου 20%. Η πλειονότητα των εκτομών αξιολογήθηκε από ανεξάρτητο κεντρικό δερματολογικό-παθολογοανατομικό εργαστήριο και ταξινομήθηκαν ως υποτύπος SCC-κερατοακανθώματος ή με μικτά χαρακτηριστικά κερατοακανθώματος (52%). Οι περισσότερες αλλοιώσεις που ταξινομήθηκαν ως "άλλες" (43%) ήταν καλοήθεις δερματικές αλλοιώσεις (π.χ. κοινή μυρμηκία, ακτινική κεράτωση, καλοήθης κεράτωση, κύστη/καλοήθης κύστη). Το δερματικό SCC συνήθως εμφανιζόταν στην αρχή της θεραπείας με διάμεσο χρόνο πρώτης εμφάνισης 7 έως 8 εβδομάδες. Από τους ασθενείς στους οποίους εμφανίστηκε δερματικό SCC, περίπου το 33% είχε >1 συμβάν με διάμεσο χρόνο μεταξύ των συμβάντων τις 6 εβδομάδες. Τα περιστατικά δερματικού SCC συνήθως αντιμετωπιζόνταν με απλή εκτομή, ενώ γενικά οι ασθενείς συνέχιζαν τη θεραπεία χωρίς τροποποίηση της δόσης (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Μη δερματικό καρκίνωμα από Πλακώδες Επιθήλιο (non-cuSCC)

Έχουν αναφερθεί περιστατικά μη δερματικού SCC σε ασθενείς που λάμβαναν βεμουραφενίμπη ενώ συμμετείχαν σε κλινικές δοκιμές. Η παρακολούθηση για μη δερματικό SCC θα πρέπει να διενεργείται όπως περιγράφεται στην παράγραφο 4.4.

Νέο πρωτοπαθές κακόηθες μελάνωμα

Έχει αναφερθεί η ύπαρξη νέων πρωτοπαθών κακοήθων μελανωμάτων σε κλινικές μελέτες. Τα περιστατικά αυτά αντιμετωπίστηκαν με εκτομή και οι ασθενείς συνέχισαν τη θεραπεία τους χωρίς προσαρμογή της δόσης. Η παρακολούθηση για τυχόν δερματικές αλλοιώσεις θα πρέπει να διενεργείται όπως περιγράφεται στην παράγραφο 4.4.

Ενίσχυση της τοξικότητας από ακτινοβολία

Τα περιστατικά που αναφέρθηκαν περιλαμβάνουν φαινόμενο αναμνηστικής ακτινοβολίας, μετακινική κάκωση δέρματος, πνευμονίτιδα από ακτινοβολία, οισοφαγίτιδα από ακτινοβολία, πρωκτίτιδα από ακτινοβολία, ηπατίτιδα από ακτινοβολία, κυστίτιδα από ακτινοβολία και νέκρωση από ακτινοβολία.

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας ^(e)

Αναφέρθηκαν σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένης και αναφυλαξίας, που σχετίζονται με τη βεμουραφενίμπη. Οι σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας ενδέχεται να περιλαμβάνουν το σύνδρομο Stevens-Johnson, γενικευμένο εξάνθημα, ερύθημα ή υπόταση. Σε ασθενείς που εμφανίζουν σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας, η θεραπεία με βεμουραφενίμπη θα πρέπει να διακόπτεται οριστικά (βλ. παράγραφο 4.4).

Δερματολογικές αντιδράσεις ^(στ)

Σοβαρές δερματολογικές αντιδράσεις έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν βεμουραφενίμπη, συμπεριλαμβανομένων σπάνιων περιπτώσεων συνδρόμου Stevens-Johnson και τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης στη βασική κλινική δοκιμή. Σε ασθενείς που παρουσιάζουν σοβαρή δερματολογική αντίδραση, η θεραπεία με βεμουραφενίμπη πρέπει να διακοπεί οριστικά.

Επιμήκυνση διαστήματος QT

Η ανάλυση κεντροποιημένων δεδομένων ΗΚΓ από υπό μελέτη ανοικτού σχεδιασμού, μη ελεγχόμενη Φάσης II για το διάστημα QT, σε 132 ασθενείς που ελάμβαναν βεμουραφενίμπη 960 mg δύο φορές

ημερησίως (NP22657) κατέδειξε μία επιμήκυνση του διαστήματος QTc που εξαρτάται από την έκθεση. Η μέση επίδραση στο QTc παρέμεινε σταθερή μεταξύ των 12-15 ms πέρα από τον πρώτο μήνα θεραπείας, ενώ η μεγαλύτερη επιμήκυνση του διαστήματος QTc (15,1 ms, ανώτερο 95% CI: 17,7 ms) παρατηρήθηκε εντός των πρώτων 6 μηνών (n=90 ασθενείς). Δύο ασθενείς (1,5%) ανέπτυξαν απόλυτες τιμές QTc που σχετίζονται με τη θεραπεία > 500ms (CTC Βαθμός 3), και μόνο ένας ασθενής (0,8%) εμφάνισε μεταβολή του QTc από την αρχική τιμή >60 ms (βλ παράγραφο 4.4).

Οξεία νεφρική βλάβη ⁽ⁿ⁾

Έχουν αναφερθεί περιστατικά νεφρικής τοξικότητας με βεμουραφενίμπη, κυμαινόμενα από αυξήσεις της κρεατινίνης έως οξεία διάμεση νεφρίτιδα και οξεία σωληναριακή νέκρωση, με ορισμένα να παρατηρήθηκαν στο πλαίσιο συμβαμάτων αφυδάτωσης. Οι αυξήσεις της κρεατινίνης ορού ήταν κυρίως ήπιες (>1-1,5x ULN) έως μέτριες (>1,5-3x ULN) και παρατηρήθηκαν να είναι εκ φύσεως αναστρέψιμες (βλ. πίνακα 4).

Πίνακας 4: Μεταβολές της κρεατινίνης από την έναρξη στη μελέτη φάσης III

	Βεμουραφενίμπη (%)	Δακαρβαζίνη (%)
Μεταβολή ≥ 1 βαθμού από την έναρξη έως όλους τους βαθμούς	27,9	6,1
Μεταβολή ≥ 1 βαθμού από την έναρξη έως βαθμό 3 ή μεγαλύτερο	1,2	1,1
• Έως βαθμό 3	0,3	0,4
• Έως βαθμό 4	0,9	0,8

Πίνακας 5: Περιστατικά οξείας νεφρικής βλάβης στη μελέτη φάσης III

	Βεμουραφενίμπη (%)	Δακαρβαζίνη (%)
Περιστατικά οξείας νεφρικής βλάβης*	10,0	1,4
Περιστατικά οξείας νεφρικής βλάβης σχετιζόμενα με συμβάντα αφυδάτωσης	5,5	1,0
Τροποποιημένη δόση για οξεία νεφρική βλάβη	2,1	0

Όλα τα ποσοστά εκφράζονται ως περιστατικά από το σύνολο των ασθενών οι οποίοι εκτέθηκαν σε κάθε φαρμακευτικό προϊόν.

* Συμπεριλαμβάνει οξεία νεφρική βλάβη, νεφρική δυσλειτουργία και εργαστηριακές μεταβολές συμβατές με οξεία νεφρική βλάβη.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Στη μελέτη φάσης III, ενενήντα τέσσερις (28%) από τους 336 ασθενείς με ανεγχείρητο ή μεταστατικό μελάνωμα που έλαβαν θεραπεία βεμουραφενίμπης ήταν ηλικίας ≥ 65 ετών. Οι ηλικιωμένοι ασθενείς (≥ 65 ετών) μπορεί να έχουν αυξημένες πιθανότητες εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών, συμπεριλαμβανομένου του δερματικού SCC, μειωμένης όρεξης και καρδιακών διαταραχών.

Φύλο

Στη διάρκεια κλινικών δοκιμών με βεμουραφενίμπη, οι ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 3 που αναφέρθηκαν πιο συχνά στις γυναίκες από ό,τι στους άνδρες ήταν το εξάνθημα, η αρθραλγία και η φωτοευαισθησία.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια της βεμουραφενίμπης σε παιδιά και εφήβους δεν έχει τεκμηριωθεί. Δεν παρατηρήθηκαν νέα σήματα ασφαλείας σε μία κλινική μελέτη με έξι εφήβους ασθενείς.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να

αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχει συγκεκριμένο αντίδοτο για την υπερδοσολογία από βεμουραφενίμη. Οι ασθενείς που εμφανίζουν ανεπιθύμητες ενέργειες θα πρέπει να ακολουθήσουν την κατάλληλη συμπτωματική θεραπεία. Δεν έχει παρατηρηθεί κανένα περιστατικό υπερδοσολογίας σε κλινικές δοκιμές με βεμουραφενίμη. Σε περίπτωση υποψίας υπερδοσολογίας, η βεμουραφενίμη θα πρέπει να διακοπεί και να παρασχεθεί υποστηρικτική φροντίδα.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλασματικοί παράγοντες, αναστολέας πρωτεϊνικής κινάσης, κωδικός ATC: L01XE15

Μηχανισμός δράσης και φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η βεμουραφενίμη είναι ένας αναστολέας της BRAF κινάσης σερίνης-θρεονίνης. Οι μεταλλάξεις στο γονίδιο BRAF έχουν ως αποτέλεσμα την ιδιοσυστατική ενεργοποίηση των πρωτεϊνών BRAF, οι οποίες μπορεί να προκαλέσουν τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό απουσία αυξητικών παραγόντων. Προκλινικά δεδομένα από βιοχημικές δοκιμές κατέδειξαν ότι η βεμουραφενίμη μπορεί να αναστέλλει ισχυρώς τις κινάσες BRAF με ενεργές μεταλλάξεις στο κωδικόνιο 600 (πίνακας 6).

Πίνακας 6: Ανασταλτική δραστηριότητα κινάσης της βεμουραφενίμης έναντι διαφορετικών κινάσεων BRAF

Κινάση	Εκτιμώμενη συχνότητα σε θετικό στη μετάλλαξη V600 μελάνωμα ^(†)	Ανασταλτική Συγκέντρωση IC50 (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}	Δεν εφαρμόζεται	39

^(†) Εκτιμήσεις από 16.403 περιπτώσεις μελανώματος με σημειωμένες μεταλλάξεις στο κωδικόνιο 600 BRAF που βρίσκονται στη δημόσια βάση δεδομένων COSMIC, έκδοση 71 (Νοέμβριος 2014).

Αυτή η ανασταλτική δράση επιβεβαιώθηκε στις δοκιμασίες φωσφορυλίωσης ERK και κυτταρικού αντι-πολλαπλασιασμού στις διαθέσιμες κυτταρικές σειρές του μελανώματος που εκφράζουν BRAF με μετάλλαξη V600. Στις αναλύσεις κυτταρικού αντι-πολλαπλασιασμού, η ανασταλτική συγκέντρωση 50 (IC50) κατά των μεταλλαγμένων κυτταρικών σειρών V600 (V600E, V600R, V600D και V600K μεταλλαγμένες κυτταρικές σειρές) κυμάνθηκε από 0,016 έως 1,131 μM ενώ η IC50 κατά των άγριων κυτταρικών τύπων BRAF ήταν 12,06 και 14,32 μM, αντίστοιχα.

Καθορισμός της κατάστασης μετάλλαξης BRAF

Πριν τη λήψη βεμουραφενίμης, οι ασθενείς θα πρέπει να έχουν θετικό όγκο στη μετάλλαξη BRAF V600, ο οποίος να έχει επιβεβαιωθεί από επικυρωμένη δοκιμασία. Στις δοκιμές φάσης II και φάσης III, οι κατάλληλοι ασθενείς εντοπίστηκαν με τη χρήση δοκιμής αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης σε πραγματικό χρόνο (τεστ ανίχνευσης μετάλλαξης cobas 4800 BRAF V600). Η δοκιμή αυτή έχει έγκριση CE και χρησιμοποιείται για την αξιολόγηση της κατάστασης μετάλλαξης BRAF σε DNA που απομονώθηκε από σταθεροποιημένα ιστοτεμάχια όγκου με φορμαλίνη, εμβυθισμένα σε παραφίνη (FFPE). Έχει σχεδιαστεί για να ανιχνεύει την κυρίαρχη μετάλλαξη BRAF V600E με μεγάλη

ευαισθησία (μέχρι και 5% αλληλουχία V600E σε μία άγριου τύπου αλληλουχία από FFPE που προέρχονται από DNA). Μη κλινικές και κλινικές μελέτες με αναδρομικές αναλύσεις αλληλουχίας καταδεικνύουν ότι η δοκιμή αυτή ανιχνεύει επίσης και τις λιγότερο συχνές μεταλλάξεις BRAF V600D και V600K με χαμηλότερη ευαισθησία. Από τα διαθέσιμα δείγματα από τις μη κλινικές και κλινικές μελέτες (n=920) που είχαν θετική μετάλλαξη με τη δοκιμή Cobas και αναλύθηκαν επιπλέον για τον προσδιορισμό της αλληλουχίας, δεν αναγνωρίστηκε κανένα δείγμα ως άγριου τύπου αλληλουχία κατά Sanger και 454.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η αποτελεσματικότητα της βεμουραφενίμπης έχει αξιολογηθεί σε 336 ασθενείς οι οποίοι συμμετείχαν σε κλινική δοκιμή φάσης III (NO25026) και σε 278 ασθενείς από δύο κλινικές δοκιμές φάσης II (NP 22657 και MO25743). Όλοι οι ασθενείς έπρεπε να έχουν προχωρημένο μελάνωμα με μεταλλάξεις του BRAF V600, σύμφωνα με τη δοκιμασία cobas 4800 BRAF V600 Mutation Test.

Αποτελέσματα της μελέτης Φάσης III (NO25026) σε ασθενείς χωρίς προηγούμενη θεραπεία

Μία ανοιχτού σχεδιασμού, πολυκεντρική, διεθνής, τυχαιοποιημένη φάσης III μελέτη υποστηρίζει τη χρήση βεμουραφενίμπης σε ασθενείς χωρίς προηγούμενη θεραπεία με θετικό στη μετάλλαξη BRAF V600E ανεγχείρητο ή μεταστατικό μελάνωμα. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε θεραπεία με βεμουραφενίμπη (960 mg δύο φορές ημερησίως) ή δακαρβαζίνη (1000 mg/m² την ημέρα 1 κάθε 3 εβδομάδες).

Συνολικά τυχαιοποιήθηκαν 675 ασθενείς σε βεμουραφενίμπη (n=337) ή δακαρβαζίνη (n=338). Οι περισσότεροι ασθενείς ήταν άνδρες (59%) και Καυκάσιοι (99%), με διάμεση ηλικία 54 ετών (24% ήταν ≥ 65 ετών). Όλοι οι ασθενείς είχαν κατάσταση απόδοσης κατά ECOG 0 ή 1 και η πλειονότητα των ασθενών είχε νόσο σταδίου M1c (65%). Τα δύο κύρια καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας της μελέτης ήταν η συνολική επιβίωση (OS) και η επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS).

Στην προκαθορισμένη ενδιάμεση ανάλυση με καταληκτική ημερομηνία συλλογής δεδομένων στις 30 Δεκεμβρίου 2010, παρατηρήθηκαν σημαντικές βελτιώσεις στα συν-πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία της συνολικής επιβίωσης OS (p <0,0001) και της επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου PFS (p <0,0001) (μη στρωματοποιημένο log-rank test). Μετά τη σύσταση παρακολούθησης των δεδομένων Διοικητικού Συμβουλίου Ασφαλείας (ΕΠΑΔ), τα αποτελέσματα αυτά κυκλοφόρησαν τον Ιανουάριο του 2011 και η μελέτη τροποποιήθηκε για να επιτρέψει στους ασθενείς με δακαρβαζίνη να λάβουν βεμουραφενίμπη (cross over). Εκ των υστέρων αναλύσεις επιβίωσης έγιναν στη συνέχεια, όπως περιγράφεται στον πίνακα 7.

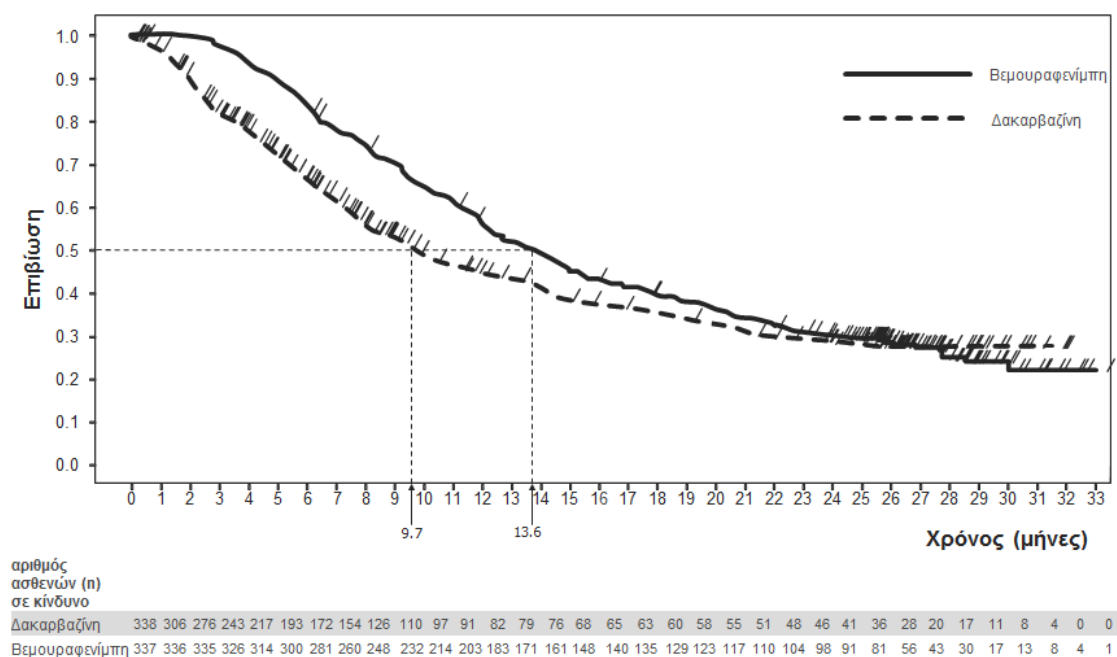
Πίνακας 7: Συνολική επιβίωση σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με θετικό στη μετάλλαξη BRAF V600 μελάνωμα σύμφωνα με μελέτη των καταληκτικών ημερομηνιών συλλογής δεδομένων (N=338 δακαρβαζίνη, N=337 βεμουραφενίμη)

Καταληκτικές ημερομηνίες συλλογής δεδομένων	Θεραπεία	Αριθμός θανάτων (%)	Hazard Ratio (λόγος κινδύνου) (95% ΔΕ)	Αριθμός ασθενών της ομάδας της δακαρβαζίνης που έλαβαν βεμουραφενίμη (%)
30 Δεκεμβρίου, 2010	δακαρβαζίνη	75 (22)	0,37 (0,26, 0,55)	0 (δεν εφαρμόζεται)
	βεμουραφενίμη	43 (13)		
31 Μαρτίου, 2011	δακαρβαζίνη	122 (36)	0,44 (0,33, 0,59) ^(ω)	50 (15%)
	βεμουραφενίμη	78 (23)		
3 Οκτωβρίου, 2011	δακαρβαζίνη	175 (52)	0,62 (0,49, 0,77) ^(ω)	81 (24%)
	βεμουραφενίμη	159 (47)		
1 Φεβρουαρίου, 2012	δακαρβαζίνη	200 (59)	0,70 (0,57, 0,87) ^(ω)	83 (25%)
	βεμουραφενίμη	199 (59)		
20 Δεκεμβρίου, 2012	δακαρβαζίνη	236 (70)	0,78 (0,64, 0,94) ^(ω)	84 (25%)
	βεμουραφενίμη	242 (72)		

^(ω) Αποτελέσματα που αποκόπηκαν τυχαία (censored) κατά το cross-over

Αποτελέσματα που δεν αποκόπηκαν τυχαία (non-censored) κατά το cross-over: 31 Μαρτίου 2011: HR (95% ΔΕ) = 0,47 (0,35, 0,62), 3 Οκτωβρίου 2011: HR (95% ΔΕ) = 0,67 (0,54, 0,84), 1 Φεβρουαρίου 2012: HR (95% ΔΕ) = 0,76 (0,63, 0,93), 20 Δεκεμβρίου 2012: HR (95% ΔΕ) = 0,79 (0,66, 0,95)

Εικόνα 1: Καμπύλες Kaplan-Meier για τη συνολική επιβίωση - ασθενείς χωρίς προηγούμενη θεραπεία (καταληκτική ημερομηνία συλλογής δεδομένων 20 Δεκεμβρίου 2012)



Ο Πίνακας 8 δείχνει την επίδραση της θεραπείας για όλες τις προκαθορισμένες μεταβλητές στρωματοποίησης που έχουν καθορισθεί ως προγνωστικοί παράγοντες.

Πίνακας 8: Συνολική επιβίωση σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με θετικό στη μετάλλαξη BRAF V600 μελάνωμα ανά LDH, στάδιο όγκου και κατάσταση ECOG (καταληκτική ημερομηνία συλλογής δεδομένων (post-hoc ανάλυση, καταληκτική ημερομηνία συλλογής δεδομένων 20 Δεκεμβρίου 2012, αποτελέσματα που κρίθηκαν τη στιγμή του cross-over)

Μεταβλητή στρωματοποίησης	N	Λόγος Κινδύνου (Hazard Ratio)	95% Διάστημα Εμπιστοσύνης
Φυσιολογική LDH	391	0,88	0,67, 1,16
LDH >ULN	284	0,57	0,44, 0,76
Στάδιο IIIc/M1A/M1B	234	1,05	0,73, 1,52
Στάδιο MIC	441	0,64	0,51, 0,81
ECOG PS=0	459	0,86	0,67, 1,10
ECOG PS=1	216	0,58	0,42, 0,9

LDH: Γαλακτική αφυδρογονάση, ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status

Ο πίνακας 9 παρουσιάζει το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης και την επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με θετικό στη μετάλλαξη BRAF V600 μελάνωμα.

Πίνακας 9: Συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης και επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με θετικό στη μετάλλαξη BRAF V600 μελάνωμα

	βεμουραφενίμπη	δακαρβαζίνη	τιμή p ^(φ)
30 Δεκεμβρίου 2010, καταληκτική ημερομηνία συλλογής δεδομένων ^(ζ)			
Συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης (95% ΔΕ)	48,4% (41,6%, 55,2%)	5,5% (2,8%, 9,3%)	<0,0001
Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου Λόγος Κινδύνου (95% ΔΕ)	0,26 (0,20, 0,33)		<0,0001
Αριθμός περιστατικών (%)	104 (38%)	182 (66%)	
Διάμεση PFS (μήνες) (95% ΔΕ)	5,32 (4,86, 6,57)	1,61 (1,58, 1,74)	
01 Φεβρουαρίου 2012, καταληκτική ημερομηνία συλλογής δεδομένων ^(ψ)			
Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου Λόγος Κινδύνου (95% ΔΕ)	0,38 (0,32, 0,46)		<0,0001
Αριθμός περιστατικών (%)	277 (82%)	273 (81%)	
Διάμεση PFS (μήνες) (95% ΔΕ)	6,87 (6,14, 6,97)	1,64 (1,58, 2,07)	

^(φ) Μη στρωματοποιημένο log-rank test για την PFS και Chi-squared test για το Συνολικό Ποσοστό Ανταπόκρισης.

^(ζ) Από τις 30 Δεκεμβρίου του 2010, συνολικά 549 ασθενείς αξιολογήθηκαν ως προς την PFS και 439 ασθενείς αξιολογήθηκαν ως προς το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης.

^(ψ) Από την 1 του Φεβρουαρίου του 2012, συνολικά 675 ασθενείς αξιολογήθηκαν για την αναθεωρημένη post-hoc ανάλυση της PFS.

Συνολικά 57 ασθενείς από τους 673 των οποίων οι όγκοι είχαν αναλυθεί αναδρομικά με αλληλουχία, αναφέρθηκαν με θετικό στη μετάλλαξη BRAF V600K μελάνωμα στη NO25026. Μολονότι περιορισμένες εξαιτίας του μικρού αριθμού των ασθενών, οι αναλύσεις της αποτελεσματικότητας

μεταξύ αυτών των ασθενών με θετικούς όγκους V600K υπέδειξαν το θεραπευτικό όφελος της βεμουραφενίμπης όσον αφορά στα OS, PFS και την επιβεβαιωμένη βέλτιστη συνολική ανταπόκριση. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σε ασθενείς με μελάνωμα και σπάνιες μεταλλάξεις BRAF V600 εκτός από τις μεταλλάξεις V600E και V600K.

Αποτελέσματα της μελέτης φάσης II (NP22657) σε ασθενείς που απέτυχαν τουλάχιστον σε μία προηγούμενη θεραπεία

Μία πολυεθνική μελέτη φάσης II, μονού θεραπευτικού σκέλους, πολυκεντρική, διεξήχθη σε 132 ασθενείς που είχαν θετικό στη μετάλλαξη BRAF V600E μεταστατικό μελάνωμα σύμφωνα με τη Δοκιμασία Cobas 4800 BRAF V600 Mutation Test και είχαν λάβει τουλάχιστον μία προηγούμενη θεραπεία. Η διάμεση ηλικία ήταν 52 έτη με 19% των ασθενών ηλικίας άνω των 65 ετών. Η πλειονότητα των ασθενών ήταν άνδρες (61%), Καυκάσιοι (99%) και είχαν νόσο σταδίου μετάστασης M1c (61%). Το σαράντα εννέα τοις εκατό των ασθενών είχε ≥ 2 προηγούμενες αποτυχημένες θεραπείες.

Με μία διάμεση περίοδο παρακολούθησης των 12,9 μηνών (εύρος 0,6 έως 20,1), το κύριο καταληκτικό σημείο του καλύτερου επιβεβαιωμένου ποσοστού συνολικής ανταπόκρισης (Πλήρης Ανταπόκριση + Μερική Ανταπόκριση), όπως αξιολογείται από ανεξάρτητη επιτροπή δεοντολογίας (IRC) ήταν 53% (95% ΔΕ : 44%, 62%). Η διάμεση συνολική επιβίωση ήταν 15,9 μήνες (95% ΔΕ: 11,6, 18,3). Το συνολικό ποσοστό επιβίωσης στους 6 μήνες ήταν 77% (95% ΔΕ: 70%, 85%) και στους 12 μήνες ήταν 58% (95% ΔΕ: 49%, 67%).

Εννέα εκ των 132 ασθενών που συμμετείχαν στη μελέτη NP22657 είχαν όγκους θετικούς σε μετάλλαξη V600K σύμφωνα με την αναδρομική αλληλουχία Sanger. Μεταξύ αυτών, 3 εμφάνισαν Μερική Ανταπόκριση, οι 3 είχαν Σταθεροποιημένη Νόσο, οι 2 είχαν Προοδευτική Νόσο και ο ένας δεν ήταν αξιολογήσιμος.

Αποτελέσματα από τη μελέτη φάσης II (MO25743) σε ασθενείς με εγκεφαλικές μεταστάσεις

Μία πολυκεντρική μελέτη μονού θεραπευτικού σκέλους (N = 146) της βεμουραφενίμπης διενεργήθηκε σε ενήλικες ασθενείς με ιστολογικά επιβεβαιωμένο μεταστατικό μελάνωμα με μετάλλαξη BRAF V600 (σύμφωνα με τη δοκιμασία cobas 4800 BRAF V600 Mutation Test) και με εγκεφαλικές μεταστάσεις. Η μελέτη συμπεριλάμβανε δύο κοορτές ταυτόχρονης ένταξης:

- Κοορτή 1 με ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία (N = 90): Ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία για εγκεφαλικές μεταστάσεις. Επιτρεπόταν η προηγούμενη συστηματική θεραπεία για το μεταστατικό μελάνωμα, εξαιρουμένων των αναστολέων BRAF και των αναστολέων MEK.
- Κοορτή 2 με ασθενείς που είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία (N = 56): Ασθενείς που είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία για τις εγκεφαλικές τους μεταστάσεις και είχαν εξέλξει της νόσου μετά από αυτή τη θεραπεία. Για ασθενείς που υποβλήθηκαν σε στερεοτακτική ακτινοθεραπεία (SRT) ή χειρουργική επέμβαση, μία νέα αξιολογίσιμη κατά RECIST εγκεφαλική βλάβη πρέπει να είχε αναπτυχθεί μετά από αυτή την προηγούμενη θεραπεία.

Συνολικά 146 ασθενείς εντάχθηκαν. Η πλειοψηφία των ασθενών ήταν άνδρες (61,6%) και Καυκάσιοι (92,5%) και η διάμεση ηλικία ήταν 54 έτη (εύρος 26 έως 83 έτη), κατανεμημένοι ομοιόμορφα ανάμεσα στις δύο κοορτές. Ο διάμεσος αριθμός των εγκεφαλικών βλαβών-στόχων κατά την έναρξη ήταν 2 (εύρος 1 έως 5) και στις δύο κοορτές.

Ο κύριος στόχος της μελέτης ως προς την αποτελεσματικότητα ήταν το ποσοστό βέλτιστης συνολικής ανταπόκρισης (BORR) στον εγκέφαλο ασθενών με μεταστατικό μελάνωμα με μη προθεραπευμένες εγκεφαλικές μεταστάσεις, όπως αξιολογήθηκε από μία ανεξάρτητη επιτροπή αξιολόγησης (IRC).

Οι δευτερεύοντες στόχοι συμπεριλάμβαναν μία αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της βεμουραφενίμπης χρησιμοποιώντας το BORR στον εγκέφαλο ασθενών που είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία, τη διάρκεια της ανταπόκρισης (DOR), την επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) και τη συνολική επιβίωση (OS) σε ασθενείς με μελάνωμα με μετάσταση στον εγκέφαλο (βλ. πίνακα 9).

Πίνακας 10: Αποτελεσματικότητα της βεμουραφενίμπης σε ασθενείς με εγκεφαλικές μεταστάσεις

	Κοορτή 1 Χωρίς προηγούμενη θεραπεία n = 90	Κοορτή 2 Με προηγούμενη θεραπεία n = 56	Σύνολο n = 146
BORR ^α σε Ανταποκριθέντες στον Εγκέφαλο n(%) (95% CI) ^β	16 (17,8%) (10,5, 27,3)	10 (17,9%) (8,9, 30,4)	26 (17,8%) (12,0, 25,0)
DOR ^γ στον εγκέφαλο (n) Διάμεση (μήνες) (95% CI) ^δ	(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 εξωκρανιακό n (%)	26 (32,9%)	9 (22,5%)	35 (29,4%)
PFS - συνολική Διάμεση (μήνες) ^ε (95% CI) ^δ	3,7 (3,6, 3,7)	3,7 (3,6, 5,5)	3,7 (3,6, 3,7)
PFS – εγκέφαλος μόνο Διάμεση (μήνες) ^ε (95% CI) ^δ	3,7 (3,6, 4,0)	4,0 (3,6, 5,5)	3,7 (3,6, 4,2)
OS Διάμεση (μήνες) (95% CI) ^δ	8,9 (6,1, 11,5)	9,6 (6,4, 13,9)	9,6 (6,9, 11,5)

^α Επιβεβαιωμένο ποσοστό βέλτιστης συνολικής ανταπόκρισης (BORR) όπως αξιολογήθηκε από μία Ανεξάρτητη Επιτροπή Αξιολόγησης (IRC), αριθμός ανταποκριθέντων n (%)

^β Αμφίπλευρο (two-sided) 95% Clopper-Pearson Διάστημα Εμπιστοσύνης (CI)

^γ Διάρκεια της ανταπόκρισης όπως αξιολογήθηκε από μία Ανεξάρτητη Επιτροπή Αξιολόγησης

^δ Kaplan-Meier εκτίμηση (estimate)

^ε Αξιολογήθηκε από ερευνητή

Παιδιατρικός πληθυσμός

Αποτελέσματα από τη μελέτη φάσης I (NO25390) σε παιδιατρικούς ασθενείς

Διενεργήθηκε μία μελέτη φάσης I κλιμάκωσης της δόσης για την αξιολόγηση της χρήσης της βεμουραφενίμπης σε έξι εφήβους ασθενείς με θετικό στη μετάλλαξη BRAF V600 μελάνωμα σταδίου III ή IV. Όλοι οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία ήταν ηλικίας τουλάχιστον 15 ετών και είχαν βάρος τουλάχιστον 45 kg. Τρεις ασθενείς έλαβαν θεραπεία με βεμουραφενίμπη 720 mg δύο φορές ημερησίως και τρεις ασθενείς έλαβαν θεραπεία με βεμουραφενίμπη 960 mg δύο φορές ημερησίως. Η μέγιστη ανεκτή δόση δεν μπόρεσε να προσδιοριστεί. Παρόλο που παρατηρήθηκαν παροδικές υποτροφές του όγκου, το βέλτιστο συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης (BORR) ήταν 0% (95% CI: 0%, 46%) με βάση τις επιβεβαιωμένες ανταποκρίσεις. Η μελέτη τερματίστηκε λόγω του χαμηλού ρυθμού ένταξης ασθενών. Βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η βεμουραφενίμπη είναι μία ουσία Τάξης IV (χαμηλή διαλυτότητα και διαπερατότητα), βάσει των κριτηρίων που περιγράφονται στο Σύστημα Βιοφαρμακευτικής Ταξινόμησης φαρμάκων. Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι για τη βεμουραφενίμπη καθορίστηκαν με χρήση μη διαμερισματικής

ανάλυσης στις μελέτες φάσης I και φάσης III (20 ασθενείς μετά από 15 ημέρες χορήγησης δόσης 960 mg δυο φορές ημερησίως και 204 ασθενείς σε σταθεροποιημένη κατάσταση την ημέρα 22) καθώς και στη φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού με χρήση συγκεντρωτικών στοιχείων από 458 ασθενείς. Μεταξύ των ασθενών αυτών, οι 457 ήταν Καυκάσιας φυλής.

Απορρόφηση

Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα του δισκίου βεμουραφενίμπης 240 mg δεν είναι γνωστή.

Η βεμουραφενίμπη απορροφάται με διάμεσο χρόνο T_{max} περίπου 4 ωρών μετά από μία δόση 960 mg (τέσσερα δισκία των 240 mg). Η βεμουραφενίμπη εμφανίζει υψηλή ποικιλότητα μεταξύ των ασθενών. Στη μελέτη φάσης II, η AUC_{0-8h} και η C_{max} την ημέρα 1 ήταν $22,1 \pm 12,7 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ και $4,1 \pm 2,3 \mu\text{g}/\text{mL}$. Η συσσώρευση συμβαίνει με πολλαπλές δόσεις βεμουραφενίμπης δύο φορές την ημέρα. Στη μη διαμερισματική ανάλυση, μετά τη χορήγηση δόσης 960 mg βεμουραφενίμπης δύο φορές την ημέρα, η αναλογία Ημέρα 15 / Ημέρα 1 κυμαίνονταν από 15 ως 17 φορές για την AUC , και 13 ως 14 φορές για τη C_{max} , δίνοντας ως αποτέλεσμα AUC_{0-8h} και C_{max} $380,2 \pm 143,6 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ και $56,7 \pm 21,8 \mu\text{g}/\text{mL}$, αντίστοιχα, σε σταθερές συνθήκες.

Οι τροφές (υψηλές σε λιπαρά) αυξάνουν τη σχετική βιοδιαθεσιμότητα μίας εφάπαξ δόσης βεμουραφενίμπης 960 mg. Η αναλογία των γεωμετρικών μέσων μεταξύ μη νηστείας και κατάστασης νηστείας για τη C_{max} και AUC ήταν 2,5 και 4,6 έως 5,1 φορές, αντίστοιχα. Η διάμεση T_{max} αυξήθηκε από 4 σε 7,5 ώρες όταν εφάπαξ δόση βεμουραφενίμπης ελήφθη με τροφή. Η επίδραση της τροφής στην έκθεση της βεμουραφενίμπης σε σταθεροποιημένη κατάσταση δεν είναι επί του παρόντος γνωστή. Η σταθερή πρόσληψη της βεμουραφενίμπης με άδειο στομάχι μπορεί να οδηγήσει σε σημαντικά χαμηλότερη έκθεση σε σταθεροποιημένη κατάσταση από ό,τι η σταθερή πρόσληψη βεμουραφενίμπης κατά τη διάρκεια ή σε σύντομο χρονικό διάστημα μετά το γεύμα. Η περιστασιακή πρόσληψη βεμουραφενίμπης με άδειο στομάχι αναμένεται να έχει περιορισμένη επίδραση στην έκθεση σε σταθεροποιημένη κατάσταση λόγω της μεγάλης συσσώρευσης βεμουραφενίμπης σε σταθερή κατάσταση. Τα στοιχεία ασφάλειας και αποτελεσματικότητας από πιλοτικές μελέτες συλλέχθηκαν από ασθενείς που λάμβαναν βεμουραφενίμπη με ή χωρίς τροφή.

Η μεταβλητότητα στην έκθεση μπορεί επίσης να συμβεί λόγω των διαφορών ως προς το περιεχόμενο, τους όγκους, το pH, την κινητικότητα, τον χρόνο μετάβασης του γαστρεντερικού σωλήνα και τη σύνθεση της χολής.

Σε σταθεροποιημένη κατάσταση, η μέση έκθεση βεμουραφενίμπης στο πλάσμα είναι σταθερή στη διάρκεια διαστήματος 24 ωρών, όπως καταδεικνύεται από τη μέση αναλογία 1,13 μεταξύ των συγκεντρώσεων στο πλάσμα πριν, και 2-4 ώρες μετά την πρωινή δόση.

Μετά τη χορήγηση από του στόματος, η σταθερά του ποσοστού απορρόφησης για τον πληθυσμό ασθενών με μεταστατικό μελάνωμα εκτιμάται ότι είναι $0,19 \text{ hr}^{-1}$ (με 101% μεταβλητότητα μεταξύ ασθενών).

Κατανομή

Ο φαινομενικός όγκος κατανομής της βεμουραφενίμπης σε ασθενείς με μεταστατικό μελάνωμα εκτιμάται ότι είναι 91 L (με 64,8% μεταβλητότητα μεταξύ των ασθενών). Υπάρχει ισχυρή δέσμευση από τις πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος *in vitro* (>99%).

Βιομετασχηματισμός

Οι σχετικές αναλογίες της βεμουραφενίμπης και των μεταβολιτών της χαρακτηρίστηκαν σε μελέτη ισοστάθμισης μάζας στον άνθρωπο με εφάπαξ δόση βεμουραφενίμπης ^{14}C -επισημασμένης με από του στόματος χορήγηση. Το κύριο ένζυμο που ευθύνεται για το μεταβολισμό της βεμουραφενίμπης *in vitro* είναι το CYP3A4. Συζευγμένοι μεταβολίτες (γλυκουρονιδίωση και γλυκοζυλίωση) έχουν επίσης ανιχνευθεί στον άνθρωπο. Ωστόσο, η μητρική ουσία ήταν το βασικό συστατικό (95%) στο πλάσμα. Αν και ο μεταβολισμός δεν φαίνεται να έχει ως αποτέλεσμα τη σχετική ποσότητα μεταβολιτών στο πλάσμα, η σημασία του μεταβολισμού στην απέκκριση δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Αποβολή

Η φαινομενική κάθαρση βεμουραφενίμπης στους ασθενείς με μεταστατικό μελάνωμα εκτιμάται ότι είναι 29,3 L/ημέρα (με 31,9% μεταβλητότητα μεταξύ ασθενών). Η ημίσεια ζωή αποβολής στον πληθυσμό που εκτιμάται από την ΦΚ ανάλυση της βεμουραφενίμπης είναι 51,6 ώρες (το εύρος 5ου και 95ου εκατοστημορίου της ατομικής εκτίμησης ημίσειας ζωής είναι 29,8 - 119,5 ώρες).

Στη μελέτη ισοζυγίου ανθρώπινης μάζας με τη βεμουραφενίμη να χορηγείται από του στόματος, κατά μέσο όρο 95% της δόσης ανακτήθηκε εντός 18 ημερών. Η πλειονότητα των σχετιζόμενων με τη βεμουραφενίμη υλικών (94%) ανακτήθηκε στα κόπρανα, ενώ <1% στα ούρα. Η χολική απέκκριση της αμετάβλητης ένωσης μπορεί να είναι μια σημαντική οδός αποβολής. Ωστόσο, λόγω της άγνωστης απόλυτης βιοδιαθεσιμότητας, η σημασία της ηπατικής και νεφρικής αποβολής για την κάθαρση της μητρικής ουσίας βεμουραφενίμης, δεν είναι σαφής. Η βεμουραφενίμη είναι υπόστρωμα και αναστολέας της P-gp *in vitro*.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Βάσει της φαρμακοκινητικής ανάλυσης πληθυσμού, η ηλικία δεν έχει στατιστικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της βεμουραφενίμης.

Φύλο

Η φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού έδειξε 17% μεγαλύτερη φαινομενική κάθαρση (CL/F) και 48% μεγαλύτερο φαινομενικό όγκο κατανομής (V/F) στους άνδρες σε σύγκριση με τις γυναίκες. Δεν είναι σαφές κατά πόσο αυτό είναι αποτέλεσμα του φύλου ή του μεγέθους του σώματος. Ωστόσο, οι διαφορές στην έκθεση δεν είναι αρκετά μεγάλες για να δικαιολογηθεί αναπροσαρμογή της δόσης ανάλογα με το μέγεθος του σώματος ή το φύλο.

Νεφρική δυσλειτουργία

Στην πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση χρησιμοποιώντας δεδομένα από κλινικές δοκιμές σε ασθενείς με μεταστατικό μελάνωμα, η ήπια και μέτρια νεφρική δυσλειτουργία δεν επηρέασαν τη φαινομενική κάθαρση της βεμουραφενίμης (κάθαρση κρεατινίνης > 40 ml/min). Δεν υπάρχουν δεδομένα σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Ηπατική δυσλειτουργία

Βάσει των προκλινικών δεδομένων και της μελέτης ισοζυγίου ανθρώπινης μάζας, σημαντικό τμήμα της βεμουραφενίμης αποβάλλεται μέσω του ήπατος. Στην πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση χρησιμοποιώντας δεδομένα από κλινικές δοκιμές σε ασθενείς με μεταστατικό μελάνωμα, οι αυξήσεις των ασπартικής αμινοτρανσφεράσης και αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης μέχρι και τρεις φορές το ανώτερο φυσιολογικό όριο δεν επηρέασαν τη φαινομενική κάθαρση της βεμουραφενίμης. Τα στοιχεία είναι ανεπαρκή για να καθορισθεί η επίδραση της μεταβολικής ή απεκκριτικής ηπατικής δυσλειτουργίας στη φαρμακοκινητική της βεμουραφενίμης (βλέπε παράγραφο 4.2 και 4.4).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Τα περιορισμένα φαρμακοκινητικά δεδομένα από έξι εφήβους ασθενείς ηλικίας μεταξύ 15 και 17 ετών με θετικό στη μετάλλαξη BRAF V600 μελάνωμα σταδίου III ή IV καταδεικνύουν ότι τα φαρμακοκινητικά χαρακτηριστικά της βεμουραφενίμης σε εφήβους είναι σε γενικές γραμμές παρόμοια με εκείνα σε ενήλικες. Βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Το προκλινικό προφίλ ασφάλειας της βεμουραφενίμης αξιολογήθηκε σε ποντικούς, σκύλους και κονίλους.

Μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενης δόσης προσδιόρισαν το ήπαρ και το μυελό των οστών ως τα όργανα στόχους στο σκύλο. Αναστρέψιμες τοξικές επιδράσεις (ηπατοκυτταρική νέκρωση και εκφυλισμός) στο ήπαρ σε εκθέσεις χαμηλότερου επιπέδου από την αναμενόμενη κλινική έκθεση (βάσει συγκρίσεων AUC) παρατηρήθηκαν στη μελέτη διάρκειας 13 εβδομάδων στους σκύλους. Εστιακή νέκρωση μυελού των οστών παρατηρήθηκε σε έναν σκύλο σε μία μελέτη για σκύλους BID διάρκειας 39 εβδομάδων που διακόπηκε πρόωρα, με εκθέσεις παρόμοιες με την αναμενόμενη κλινική έκθεση (βάσει συγκρίσεων AUC). Σε μία *in vitro* μελέτη κυτταροτοξικότητας στο μυελό των οστών,

παρατηρήθηκε ελαφρά κυτταροτοξικότητα σε λεμφοποιητικούς και αιμοποιητικούς κυτταρικούς πληθυσμούς σε ποντικούς, σκύλους και ανθρώπους σε κλινικά σχετικές συγκεντρώσεις.

Η βεμουραφενίμη αποδείχθηκε ότι είναι φωτοτοξική, *in vitro*, σε καλλιεργημένους ινοβλάστες ποντικών μετά από ακτινοβολία UVA, αλλά όχι *in vivo* σε μελέτη σε ποντικούς σε δόσεις έως 450 mg/kg/ημέρα (σε εκθέσεις κάτω από την αναμενόμενη κλινική έκθεση, βάσει συγκρίσεων AUC). Δεν έχουν διενεργηθεί ειδικές μελέτες με βεμουραφενίμη σε ζώα για την αξιολόγηση της επίδρασής της στη γονιμότητα. Ωστόσο, σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενης δόσης, δεν παρατηρήθηκαν ιστοπαθολογικά ευρήματα στα αναπαραγωγικά όργανα αρσενικών και θηλυκών ποντικών και σκύλων σε δόσεις έως 450 mg/kg/ημέρα (σε εκθέσεις κάτω από την αναμενόμενη κλινική έκθεση, βάσει συγκρίσεων AUC). Δεν παρατηρήθηκε τερατογένεση σε μελέτες εμβρυακής ανάπτυξης σε ποντικούς και σε κονίκλους σε δόσεις έως 250 mg/kg/ημέρα και 450 mg/kg/ημέρα, αντίστοιχα, που οδηγούν σε εκθέσεις κάτω από την αναμενόμενη κλινική έκθεση (βάσει της σύγκρισης AUC). Ωστόσο, οι εκθέσεις των μελετών ανάπτυξης εμβρύων ήταν κάτω από την κλινική έκθεση με βάση τη σύγκριση AUC, επομένως είναι δύσκολο να καθοριστεί σε ποιο βαθμό τα αποτελέσματα αυτά μπορούν να επεκταθούν στους ανθρώπους. Συνεπώς, η επίδραση της βεμουραφενίμης στο έμβρυο δεν μπορεί να αποκλειστεί. Δεν διενεργήθηκαν μελέτες σχετικά με την προγεννητική και τη μεταγεννητική ανάπτυξη.

Δεν εντοπίστηκαν σημεία γονοτοξικότητας σε δοκιμές *in vitro* (βακτηριακή μετάλλαξη [Δοκιμή AMES], ανθρώπινη χρωμοσωμική ανωμαλία λεμφοκυττάρων) ούτε στην *in vivo* δοκιμή μικροπυρήνων σε μυελό των οστών ποντικών, που διενεργήθηκαν με βεμουραφενίμη.

Δεν έχουν διενεργηθεί μελέτες καρκινογένεσης για τη βεμουραφενίμη.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου

Καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη
Κολλοειδές άνυδρο πυρίτιο
Στεατικό μαγνήσιο
Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη

Επικάλυψη με υμένιο

Πολυβινυλική αλκοόλη
Διοξείδιο του τιτανίου (E171)
Πολυαιθυλενογλυκόλη 3350
Τάλκης
Ερυθρό οξείδιο του σιδήρου (E172)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Διάτρητες κυψέλες μίας δόσης από αλουμίνιο/αλουμίνιο.

Μέγεθος συσκευασίας: 56 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (7 κυψέλες των 8 x 1 δισκίων)

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Ηνωμένο Βασίλειο

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/12/751/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 17 Φεβρουαρίου 2012

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 22 Σεπτεμβρίου 2016

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του(ων) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. Παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• Εκθέσεις Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας

Οι απαιτήσεις για την υποβολή εκθέσεων περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/EK και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού οργανισμού Φαρμάκων,
- οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Zelboraf 240 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
βεμουραφενίμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 240 mg βεμουραφενίμπης (ως προϊόν συγκαθίζησης βεμουραφενίμπης και οξικής- ηλεκτρικής υπρομελλόζης).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

56 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση
Από του στόματος χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία ώστε να προφυλάσσετε από την υγρασία

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Ηνωμένο Βασίλειο

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/12/751/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

zelboraf

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ ΒΛΙΣΤΕΡ Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ

ΔΙΑΤΡΗΤΗ ΚΥΨΕΛΗ ΜΕΜΟΝΩΜΕΝΩΝ ΔΟΣΕΩΝ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Zelboraf 240 mg δισκία
βεμουραφενίμπη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Roche Registration Ltd.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για το χρήστη

Zelboraf 240 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία βεμουραφενίμπη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα σημεία της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Zelboraf και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Zelboraf
3. Πώς να πάρετε το Zelboraf
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Zelboraf
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Zelboraf και ποια είναι η χρήση του

Το Zelboraf είναι ένα αντικαρκινικό φάρμακο που περιέχει τη δραστική ουσία βεμουραφενίμπη. Χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με μελάνωμα που έχει εξαπλωθεί και σε άλλα σημεία του σώματος ή δεν μπορεί να αφαιρεθεί χειρουργικά.

Μπορεί μόνο να χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς των οποίων ο καρκίνος έχει μία αλλαγή (μετάλλαξη) στο γονίδιο "BRAF". Η μεταβολή αυτή μπορεί να έχει προκαλέσει την ανάπτυξη μελανώματος.

Το Zelboraf στοχεύει τις πρωτεΐνες που δημιουργούνται από αυτό το μεταλλαγμένο γονίδιο και καθυστερεί ή σταματά την ανάπτυξη του καρκίνου σας.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Zelboraf

Μην πάρετε το Zelboraf:

- Σε περίπτωση **αλλεργίας** στη βεμουραφενίμπη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6 του παρόντος φύλλου οδηγιών χρήσης). Τα συμπτώματα των αλλεργικών αντιδράσεων μπορεί να περιλαμβάνουν πρήξιμο στο πρόσωπο, τα χείλη ή τη γλώσσα, δυσκολία στην αναπνοή, εξάνθημα ή αίσθημα λιποθυμίας.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στο γιατρό σας πριν πάρετε το Zelboraf.

Αλλεργικές αντιδράσεις

- **Με τη λήψη του Zelboraf μπορεί να παρουσιαστούν αλλεργικές αντιδράσεις, οι οποίες μπορεί να είναι σοβαρές.** Σταματήστε τη λήψη του Zelboraf και αναζητήστε ιατρική βοήθεια αμέσως αν εμφανίσετε κάποιο από αυτά τα συμπτώματα αλλεργικής αντίδρασης: πρήξιμο στο πρόσωπο, τα χείλη ή τη γλώσσα, δυσκολία στην αναπνοή, εξάνθημα ή αίσθημα λιποθυμίας.

Σοβαρές δερματικές αντιδράσεις

- **Σοβαρές δερματικές αντιδράσεις μπορούν να συμβούν κατά τη λήψη Zelboraf.** Σταματήστε να παίρνετε Zelboraf και συμβουλευτείτε το γιατρό σας αμέσως εάν εμφανίσετε δερματικό εξάνθημα με οποιοδήποτε από τα ακόλουθα συμπτώματα: φουσκάλες στο δέρμα, φουσκάλες ή πληγές στο στόμα σας, απολέπιση του δέρματος, πυρετός, ερυθρότητα ή οίδημα του προσώπου, των χεριών σας, ή στα πέλματα των ποδιών σας.

Προηγούμενο ιστορικό καρκίνου

- **Παρακαλούμε ενημερώστε τον γιατρό σας εάν είχατε καρκίνο διαφορετικού τύπου από μελάνωμα,** καθώς το Zelboraf μπορεί να προκαλέσει την εξέλιξη συγκεκριμένων τύπων καρκίνου.

Αντιδράσεις ακτινοθεραπείας

- **Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν είχατε υποβληθεί ή πρόκειται να υποβληθείτε σε ακτινοθεραπεία,** καθώς το Zelboraf μπορεί να επιδεινώσει τις ανεπιθύμητες ενέργειες της ακτινοθεραπείας.

Καρδιακή διαταραχή

- **Παρακαλούμε ενημερώστε τον γιατρό σας εάν έχετε κάποια καρδιακή διαταραχή, όπως είναι το ανώμαλο ηλεκτρικό σήμα που ονομάζεται "επιμήκυνση του διαστήματος QT".** Ο γιατρός σας θα κάνει τις απαραίτητες εξετάσεις για να ελέγξει εάν η καρδιά σας λειτουργεί κανονικά πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας με Zelboraf. Εάν είναι απαραίτητο, ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να διακόψει τη θεραπεία σας είτε προσωρινά είτε οριστικά.

Προβλήματα στα μάτια

- **Θα πρέπει ο γιατρός να εξετάζει τα μάτια σας όσο παίρνετε Zelboraf.** Ενημερώστε το γιατρό σας αμέσως εάν έχετε πόνο στο μάτι, οίδημα, ερυθρότητα, θολή όραση ή άλλες μεταβολές της όρασης κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Διαταραχή του Μυοσκελετικού/Συνδετικού Ιστού

- Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε ασυνήθιστη πάχυνση της παλάμης των χεριών σας, η οποία συνοδεύεται από κάμψη των δακτύλων προς τα μέσα ή οποιαδήποτε πάχυνση των πελμάτων των ποδιών η οποία μπορεί να είναι επώδυνη.

Έλεγχοι του δέρματός σας πριν, κατά τη διάρκεια και μετά τη θεραπεία

- **Εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε αλλαγή στο δέρμα σας όσο λαμβάνετε αυτό το φάρμακο, παρακαλούμε ενημερώστε το γιατρό σας το συντομότερο δυνατό.**
- Συχνά στη διάρκεια της θεραπείας σας και για 6 μήνες μετά τη θεραπεία, ο γιατρός σας θα πρέπει να ελέγχει το δέρμα σας για ένα είδος καρκίνου που ονομάζεται "δερματικό καρκίνωμα από πλακώδες επιθήλιο".
- Συνήθως, αυτή η αλλοίωση εμφανίζεται σε δέρμα που έχει ταλαιπωρηθεί από τον ήλιο, παραμένει τοπική και μπορεί να αντιμετωπιστεί με χειρουργική αφαίρεση.
- Εάν ο γιατρός σας βρει αυτό το είδος καρκίνου του δέρματος, θα το θεραπεύσει ή θα σας στείλει σε άλλον γιατρό για θεραπεία.
- Επιπλέον, θα πρέπει ο γιατρός σας να εξετάσει το κεφάλι σας, τον αυχένα σας, το στόμα σας, τους λεμφαδένες σας και να υποβάλλετε τακτικά σε αξονική τομογραφία. Αυτό είναι ένα προληπτικό μέτρο σε περίπτωση που μια βλάβη από πλακώδες καρκίνωμα θα αναπτύσσεται μέσα στο σώμα σας. Συνιστώνται επίσης εξετάσεις των γεννητικών οργάνων (στις γυναίκες) και πρωκτική εξέταση πριν και στο τέλος της θεραπείας σας.
- Μπορεί να αναπτυχθούν νέα μελανώματα ενώ λαμβάνετε Zelboraf. Αυτές οι βλάβες συνήθως αφαιρούνται με χειρουργική επέμβαση και οι ασθενείς συνεχίζουν τη θεραπεία τους. Η παρακολούθηση αυτών των μελανωμάτων γίνεται όπως περιγράφεται παραπάνω για το δερματικό καρκίνωμα από πλακώδες επιθήλιο.

Προβλήματα στους νεφρούς ή στο ήπαρ

- **Παρακαλούμε ενημερώστε το γιατρό σας εάν έχετε προβλήματα στους νεφρούς ή στο ήπαρ.** Μπορούν να επηρεάσουν τη δραστηριότητα του Zelboraf. Ο γιατρός σας θα πρέπει επίσης να σας κάνει κάποιες αιματολογικές εξετάσεις ώστε να ελέγχει τις λειτουργίες του ήπατος και των νεφρών σας πριν ξεκινήσετε να λαμβάνετε Zelboraf και κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Προστασία από τον ήλιο

- Αν λαμβάνετε Zelboraf, ίσως να γίνετε πιο ευαίσθητοι στον ήλιο και να εμφανίσετε ηλιακά εγκαύματα που ίσως να είναι σοβαρά. Στη διάρκεια της θεραπείας, **αποφύγετε την άμεση έκθεση του δέρματός σας στον ήλιο.**
- Εάν σκοπεύετε να βγείτε στον ήλιο:
 - φορέστε ρούχα που προστατεύουν το δέρμα σας, συμπεριλαμβανομένου του κεφαλιού και του προσώπου σας, των χεριών και των ποδιών σας
 - χρησιμοποιήστε κρέμα περιποίησης χειλιών και αντιηλιακό ευρέος φάσματος (με Δείκτη Αντιηλιακής Προστασίας (SPF) τουλάχιστον 30, ξαναβάζετε κάθε 2 με 3 ώρες).
- Αυτό θα βοηθήσει να προστατευθείτε από το ηλιακό έγκαυμα.

Παιδιά και έφηβοι

Το Zelboraf δεν ενδείκνυται για χορήγηση σε παιδιά και εφήβους. Η επίδραση του Zelboraf σε ασθενείς κάτω των 18 ετών δεν είναι ακόμη γνωστή.

Άλλα φάρμακα και Zelboraf

Πριν την έναρξη της θεραπείας, ενημερώστε το γιατρό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει, ή μπορεί να χρησιμοποιήσετε άλλα φάρμακα (συμπεριλαμβανομένων και όσων αγοράσατε μόνοι σας από φαρμακείο, σούπερ μάρκετ ή κατάστημα υγιεινών τροφών). Αυτό είναι πολύ σημαντικό, καθώς η χρήση παραπάνω από ενός φαρμάκου ταυτόχρονα, μπορεί να ενισχύσει ή να αποδυναμώσει την επίδραση των φαρμάκων.

Συγκεκριμένα, ενημερώστε το γιατρό σας αν λαμβάνετε:

- Φάρμακα που είναι γνωστό ότι επηρεάζουν τον τρόπο που χτυπάει η καρδιά σας:
 - φάρμακα για προβλήματα του καρδιακού ρυθμού (π.χ. κινιδίνη, αμιοδαρόνη)
 - φάρμακα για την κατάθλιψη (π.χ. αμιτριπτυλίνη, ιμιπραμίνη)
 - φάρμακα για βακτηριακές λοιμώξεις (π.χ. αζιθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη)
 - φάρμακα για τη ναυτία και τον έμετο (π.χ. ονδανσετρόνη, δομπεριδόνη).
- Φάρμακα που κυρίως μεταβολίζονται από τις πρωτεΐνες μεταβολισμού που ονομάζονται CYP1A2 (π.χ. καφεΐνη, ολανζαπίνη, θεοφυλλίνη), CYP3A4 (π.χ. ορισμένα από του στόματος αντισυλληπτικά) ή ονομάζονται CYP2C8.
- Φάρμακα που επηρεάζουν μια πρωτεΐνη που ονομάζεται P-gp ή BCRP (π.χ. βεραπαμίλη, κυκλοσπορίνη, ριτοναβίρη, κινιδίνη, ιτρακοναζόλη, γεφιτινίμη).
- Φάρμακα που θα μπορούσαν να επηρεαστούν από μια πρωτεΐνη που ονομάζεται P-gp (π.χ. αλυσκιδίνη, κολχικίνη, διγοξίνη, εβερόλιμους, φεξοφεναδίνη) ή μια πρωτεΐνη που ονομάζεται BCRP (π.χ. μεθοτρεξάτη, μιτοξαντρόνη, ροσουβαστατίνη).
- Φάρμακα που διεγείρουν το μεταβολισμό πρωτεϊνών που ονομάζονται CYP3A4 ή τη μεταβολική διαδικασία που ονομάζεται γλυκουρονιδίωση (π.χ. ριφαμπικίνη, ριφαμπουτίνη, καρβαμαζεπίνη, φαινυτοΐνη ή βαλσαμόχορτο).
- Ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για την πρόληψη του σχηματισμού θρόμβων στο αίμα και ονομάζεται βαρφαρίνη.
- Ένα φάρμακο που ονομάζεται ipilimumab, ένα άλλο φάρμακο για τη θεραπεία του μελανώματος. Ο συνδυασμός αυτού του φαρμάκου με το Zelboraf δεν συστήνεται εξαιτίας της αυξημένης τοξικότητας στο ήπαρ.

Εάν λαμβάνετε κάποιο από αυτά τα φάρμακα (ή αν δεν είστε σίγουρος/η), παρακαλούμε επικοινωνήστε με τον γιατρό σας πριν πάρετε το Zelboraf.

Κύηση και θηλασμός

- **Χρησιμοποιείτε κατάλληλη μέθοδο αντισύλληψης σε όλη τη διάρκεια της θεραπείας σας** και τουλάχιστον για 6 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας. Το Zelboraf μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητα ορισμένων από του στόματος αντισυλληπτικών. Παρακαλείστε να ενημερώσετε το γιατρό σας εάν παίρνετε κάποιο από του στόματος αντισυλληπτικό.
- Το Zelboraf δεν συνιστάται να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, εκτός αν ο γιατρός σας θεωρεί ότι το όφελος για τη μητέρα είναι σημαντικότερο από τον κίνδυνο που διατρέχει το έμβρυο. Δεν υπάρχουν στοιχεία σχετικά με την ασφάλεια του Zelboraf σε έγκυους. Ενημερώστε τον γιατρό σας αν είστε έγκυος ή αν σκοπεύετε να μείνετε έγκυος.
- Δεν είναι γνωστό εάν τα συστατικά που περιέχει το Zelboraf περνούν στο ανθρώπινο γάλα. Ο θηλασμός δεν ενδείκνυται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Zelboraf.

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας προτού πάρετε αυτό το φάρμακο.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Zelboraf έχει ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να επηρεάσουν την ικανότητά σας για οδήγηση ή χειρισμό μηχανημάτων. Προσέξτε τυχόν κόπωση ή οφθαλμικά προβλήματα, τα οποία μπορεί να αποτελέσουν λόγο αποφυγής της οδήγησης.

3. Πώς να πάρετε το Zelboraf

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό σας.

Πόσα δισκία θα πρέπει να λαμβάνετε

- Η συνιστώμενη δόση είναι 4 δισκία δύο φορές την ημέρα (8 δισκία συνολικά).
- Πάρτε 4 δισκία το πρωί. Έπειτα πάρετε 4 δισκία το βράδυ.
- Εάν εμφανίσετε ανεπιθύμητες ενέργειες, ο γιατρός μπορεί να μειώσει τη δόση σας ώστε να μπορέσετε να συνεχίσετε τη θεραπεία. Πάντοτε να λαμβάνετε το Zelboraf ακριβώς όπως σας είπε ο γιατρός σας.
- Σε περίπτωση εμέτου, συνεχίστε να λαμβάνετε κανονικά το Zelboraf και να μην πάρετε επιπρόσθετη δόση.

Λήψη των δισκίων σας

- Μην παίρνετε το Zelboraf τακτικά με άδειο στομάχι.
- Καταπίνετε τα δισκία ολόκληρα με ένα ποτήρι νερό. Μην μασάτε ή συνθλίβετε τα δισκία.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Zelboraf από την κανονική

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Zelboraf από την κανονική, επικοινωνήστε αμέσως με το γιατρό σας. Η λήψη υπερβολικά μεγάλης ποσότητας Zelboraf μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο και τη σοβαρότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών. Δεν έχει παρατηρηθεί κανένα περιστατικό υπερδοσολογίας με Zelboraf.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε Zelboraf

- Εάν ξεχάσετε μία δόση και έχετε ακόμη πάνω από 4 ώρες πριν την επόμενη δόση, απλώς πάρτε τη δόση αμέσως μόλις το θυμηθείτε. Πάρτε την επόμενη δόση στη συνηθισμένη ώρα.
- Εάν έχετε λιγότερες από 4 ώρες πριν την επόμενη δόση, παραλείψτε τη δόση που ξεχάσατε. Μετά πάρτε την επόμενη δόση στη συνηθισμένη ώρα.
- Μην πάρετε διπλή δόση για να αντισταθμίσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε Zelboraf

Είναι σημαντικό να συνεχίσετε να παίρνετε το Zelboraf για όσο διάστημα σας το συνταγογραφεί ο γιατρός σας. Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις

Αν εμφανίσετε κάποιο από τα παρακάτω:

- Πρήξιμο του προσώπου, των χειλιών ή της γλώσσας
- Δυσκολία στην αναπνοή
- Εξάνθημα
- Αίσθηση λιποθυμίας.

Καλέστε άμεσα γιατρό. Μην χρησιμοποιείτε άλλο Zelboraf μέχρι να μιλήσετε σε κάποιο γιατρό.

Μπορεί να συμβεί επιδείνωση των ανεπιθύμητων ενεργειών της ακτινοθεραπείας σε ασθενείς οι οποίοι υποβλήθηκαν σε ακτινοθεραπεία πριν, κατά τη διάρκεια ή μετά από τη θεραπεία με Zelboraf. Αυτό μπορεί να συμβεί στην περιοχή που υποβλήθηκε σε ακτινοθεραπεία, όπως το δέρμα, ο οισοφάγος, η ουροδόχος κύστη, το ήπαρ, το ορθό και οι πνεύμονες.

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν εκδηλώσετε κάποιο από τα ακόλουθα συμπτώματα:

- Δερματικό εξάνθημα, φουσκάλες, απολέπιση (ξεφλούδισμα) ή αποχρωματισμός του δέρματος
- Δύσπνοια, η οποία μπορεί να συνοδεύεται από βήχα, πυρετό ή ρίγη (πνευμονίτιδα)
- Δυσκολία ή πόνος κατά την κατάποση, πόνος στο θώρακα, αίσθημα καύσου (καούρα) ή παλινδρόμηση γαστρικού υγρού (οισοφαγίτιδα).

Παρακαλούμε μιλήστε στο γιατρό σας το συντομότερο δυνατό αν παρατηρήσετε αλλαγές στο δέρμα σας.

Οι παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρονται βάσει συχνότητας εμφάνισης:

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):

- Εξάνθημα, κνησμός, ξηρό δέρμα ή δέρμα που ξεφλουδίζει (φολιδώδες)
- Δερματικά προβλήματα, συμπεριλαμβανομένων και κονδυλωμάτων
- Ένα είδος καρκίνου του δέρματος (δερματικό καρκίνωμα από πλακώδες επιθήλιο)
- Ηλιακό έγκαυμα, μεγαλύτερη ευαισθησία στην ηλιακή ακτινοβολία
- Απώλεια όρεξης
- Πονοκέφαλος
- Αλλαγές στη γεύση
- Διάρροια
- Δυσκοιλιότητα
- Αίσθημα αδιαθεσίας (ναυτία), έμετος
- Τριχόπτωση
- Πόνος στις αρθρώσεις ή στους μύες, μυοσκελετικός πόνος
- Πόνος στα άκρα
- Πόνος στην πλάτη
- Κόπωση (αίσθημα κούρασης)
- Πυρετός
- Υπερβολικό υγρό (πρήξιμο) συνήθως στα πόδια (περιφερικό οίδημα)
- Αλλαγή στα αποτελέσματα των ηπατικών εξετάσεων (αύξηση της γ-γλουταμυλτρανσφεράσης)
- Βήχας.

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)

- Τύποι καρκίνου του δέρματος (βασικοκυτταρικό καρκίνωμα, νέο πρωτοπαθές μελάνωμα)
- Σύνδρομο παλάμης-πέλματος (π.χ. ερυθρότητα, απολέπιση του δέρματος ή φουσκάλες στα χέρια και τα πόδια)

- Πάχυνση των ιστών κάτω από την παλάμη του χεριού που ενδέχεται να προκαλέσει μόνιμη κάμψη των δακτύλων προς τα μέσα. Αυτό μπορεί να προκαλέσει αναπηρία εάν είναι βαριάς μορφής
- Φλεγμονή του οφθαλμού (ραγοειδίτιδα)
- Μία μορφή παράλυσης του προσώπου (παράλυση του Bell), η οποία είναι συχνά αναστρέψιμη
- Μυρμήγκιασμα ή αίσθημα καύσου στα χέρια και στα πόδια
- Φλεγμονή στις αρθρώσεις
- Φλεγμονή στη ρίζα της τρίχας
- Απώλεια σωματικού βάρους
- Αλλαγή στα αποτελέσματα των ηπατικών εξετάσεων (αύξηση αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης, αλκαλικής φωσφατάσης και χολερυθρίνης)
- Ζάλη
- Αλλαγές στην ηλεκτρική δραστηριότητα της καρδιάς (επιμήκυνση διαστήματος QT)
- Φλεγμονή του λιπώδους ιστού κάτω από το δέρμα
- Μη φυσιολογικά αποτελέσματα αιματολογικών εξετάσεων για τους νεφρούς (αυξημένη κρεατινίνη).

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα)

- Αλλεργικές αντιδράσεις, που μπορεί να περιλαμβάνουν πρήξιμο στο πρόσωπο και δυσκολία στην αναπνοή
- Απόφραξη ροής αίματος σε τμήμα του οφθαλμού (απόφραξη φλέβας του αμφιβληστροειδούς)
- Πρόβλημα στα νεύρα το οποίο μπορεί να προκαλέσει πόνο, απώλεια αίσθησης ή/και μυϊκή αδυναμία (περιφερική νευροπάθεια)
- Φλεγμονή στα αιμοφόρα αγγεία
- Φλεγμονή στο πάγκρεας
- Αλλαγή στα αποτελέσματα των ηπατικών εργαστηριακών εξετάσεων ή ηπατική βλάβη, συμπεριλαμβανομένης της σοβαρής ηπατικής βλάβης κατά την οποία το ήπαρ έχει υποστεί βλάβη σε τέτοιο βαθμό, ώστε να μην μπορεί να επιτελέσει πλήρως τη λειτουργία του
- Ένας τύπος καρκίνου (μη-δερματικό καρκίνωμα από πλακώδες επιθήλιο)
- Πάχυνση των εν τω βάθει ιστών κάτω από το πέλμα των ποδιών που μπορεί να προκαλέσει αναπηρία εάν είναι βαριάς μορφής
- Μειωμένα λευκοκύτταρα (ουδετεροπενία).

Σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 1.000 άτομα)

- Εξέλιξη ενός τύπου προϋπαρχόντων καρκίνων με μεταλλάξεις -RAS (Χρόνια Μυελομονοκυτταρική Λευχαιμία, Αδενοκαρκίνωμα παγκρέατος)
- Ένας τύπος σοβαρής δερματικής αντίδρασης που χαρακτηρίζεται από εξάνθημα συνοδευόμενο από πυρετό και φλεγμονή των εσωτερικών οργάνων όπως το ήπαρ και οι νεφροί
- Τύποι νεφρικής βλάβης που χαρακτηρίζονται από φλεγμονή (οξεία διάμεση νεφρίτιδα) ή βλάβη στα σωληνάκια του νεφρού (οξεία σωληνιακή νέκρωση).

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Zelboraf

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μην χρησιμοποιείτε το Zelboraf μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στην κυψέλη μετά τη ΛΗΞΗ (EXP). Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίματα. Ρωτήστε το φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Zelboraf

- Η δραστική ουσία είναι η βεμουραφενίμπη. Κάθε δισκίο επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο περιέχει 240 χιλιοστόγραμμα (mg) βεμουραφενίμπης (ως προϊόν συγκαθίζησης βεμουραφενίμπης με υπρομελλόζη οξική – ηλεκτρική).
- Τα άλλα συστατικά είναι:
 - Πυρήνας δισκίου: κολλοειδές άνυδρο πυρίτιο, καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη, υδροξυπροπυλοκυτταρίνη και στεατικό μαγνήσιο
 - Επικάλυψη δισκίου: ερυθρό οξείδιο του σιδήρου, πολυαιθυλενογλυκόλη 3350, πολυβινυλική αλκοόλη, τάλκης και διοξείδιο του τιτανίου.

Εμφάνιση του Zelboraf και περιεχόμενα της συσκευασίας

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Zelboraf 240 mg έχουν χρώμα υπορόδινο λευκό έως πορτοκαλόχρσο λευκό. Είναι ωσειδή (οβάλ) και έχουν χαραγμένο το "VEM" στη μία πλευρά. Διατίθενται σε διάτρητες κυψέλες μίας δόσης από αλουμίνιο σε συσκευασία των 56 x 1 δισκίων.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Ηνωμένο Βασίλειο

Παρασκευαστής

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Roche 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

Magyarország

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

Malta

(ara Renju Unit)

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙV

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΛΟΓΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ ΟΡΩΝ ΑΔΕΙΑΣ(-ΩΝ) ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Επιστημονικά πορίσματα

Λαμβάνοντας υπόψη την έκθεση αξιολόγησης της PRAC σχετικά με την (τις) Έκθεση(-εις) Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας (ΕΠΠΑ) για τη βεμουραφενίμη, τα επιστημονικά πορίσματα της CHMP είναι τα εξής:

Το σήμα Ρίκνωσης παλαμιαίας απονεύρωσης (Dupuytren)/Ίνωμάτωσης /Νόσου Peyronie αξιολογήθηκε από τον ΚΑΚ. Από μία εκτιμώμενη έκθεση 46.000 ασθενών, υπήρξαν συνολικά 11 περιστατικά ρίκνωσης παλαμιαίας απονεύρωσης (Dupuytren) και 4 περιστατικά ίνωσης της πελματιαίας απονεύρωσης όπου θεωρήθηκε πιθανή η συσχέτιση με τη θεραπεία με βεμουραφενίμη. Οι πληροφορίες του φαρμακευτικού προϊόντος έχουν επικαιροποιηθεί προκειμένου να παρέχουν προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση σε περίπτωση ρίκνωσης παλαμιαίας απονεύρωσης (Dupuytren) και ίνωσης της πελματιαίας απονεύρωσης. Αμφότερες οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις φαρμάκου έχουν συμπεριληφθεί στις Πληροφορίες του Φαρμακευτικού Προϊόντος με συχνότητα συχνή και όχι συχνή, αντίστοιχα.

Επομένως, ενόψει των δεδομένων που παρουσιάζονται στην αναθεωρημένη ΕΠΠΑ, η PRAC θεώρησε ότι οι αλλαγές στις πληροφορίες των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν βεμουραφενίμη είναι δικαιολογημένες.

Η CHMP συμφωνεί με τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC.

Λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για τη βεμουραφενίμη, η CHMP έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του (των) φαρμακευτικού(-ών) προϊόντος(-ων) που περιέχει(-ουν) βεμουραφενίμη παραμένει αμετάβλητη, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες του προϊόντος.

Η CHMP εισηγείται την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας.