

**PRILOG I.**  
**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

## **1. NAZIV LIJEKA**

Zelboraf 240 mg filmom obložene tablete.

## **2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV**

Jedna tableta sadrži 240 mg vemurafeniba (u obliku koprecipitata vemurafeniba i hipromeloze acetatsukcinata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## **3. FARMACEUTSKI OBLIK**

Filmom obložena tableta (tableta).

Ružičasto-bijele do narančasto-bijele, ovalne, bikonveksne, filmom obložene tablete veličine približno 19 mm, s utisnutom oznakom "VEM" na jednoj strani.

## **4. KLINIČKI PODACI**

### **4.1 Terapijske indikacije**

Vemurafenib je indiciran kao monoterapija u liječenju odraslih bolesnika s neoperabilnim ili metastatskim melanomom s pozitivnom mutacijom BRAF V600 (vidjeti dio 5.1).

### **4.2 Doziranje i način primjene**

Liječenje vemurafenibom mora započeti i nadzirati liječnik s iskustvom u primjeni lijekova protiv karcinoma.

Prije primjene vemurafeniba kod bolesnika se validiranim testom mora potvrditi da je tumor pozitivan na mutaciju BRAF V600 (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

#### Doziranje

Preporučena doza vemurafeniba je 960 mg (4 tablete od 240 mg) dvaput na dan (što odgovara ukupnoj dnevnoj dozi od 1920 mg). Vemurafenib se može uzimati s hranom ili bez nje, no treba izbjegavati stalno uzimanje obje dnevne doze na prazan želudac (vidjeti dio 5.2).

#### *Trajanje liječenja*

Liječenje vemurafenibom potrebno je nastaviti do progresije bolesti ili do razvoja neprihvatljive toksičnosti (vidjeti tablice 1 i 2 niže u tekstu).

#### *Propuštene doze*

Ako se doza propusti, može se uzeti do 4 sata prije vremena predviđenog za sljedeću dozu kako bi se održao raspored uzimanja dvaput na dan. Ne smiju se uzeti obje doze u isto vrijeme.

#### *Povraćanje*

Ako bolesnik povraća nakon primjene vemurafeniba, ne smije uzeti dodatnu dozu lijeka, već liječenje treba nastaviti prema uobičajenom rasporedu.

#### *Prilagodbe doziranja*

Liječenje nuspojava ili produljenja QTc-intervalu može zahtijevati smanjenje doze, privremeni prekid i/ili trajnu obustavu liječenja (vidjeti tablice 1 i 2). Ne preporučuju se prilagodbe doziranja koje bi rezultirale dozom manjom od 480 mg dvaput na dan.

U slučaju da se u bolesnika razvije planocelularni karcinom kože, preporučuje se nastaviti s liječenjem bez prilagodbe doze vemurafeniba (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

**Tablica 1: Raspored prilagodbe doze na temelju stupnja bilo koje nuspojave**

<b>Stupanj (CTC-AE) <sup>(a)</sup></b>	<b>Preporučena prilagodba doze</b>
<b>Stupanj 1 ili Stupanj 2 (podnošljivo)</b>	Održavati dozu vemurafeniba od 960 mg dvaput na dan.
<b>Stupanj 2 (nepodnošljivo) ili Stupanj 3</b>	
Prvi nastup bilo koje nuspojave stupnja 2 ili 3	Prekinuti liječenje dok se ne postigne stupanj 0 - 1. Nastaviti liječenje dozom od 720 mg dvaput na dan (ili 480 mg dvaput na dan ako je doza već smanjena).
Drugi nastup bilo koje nuspojave stupnja 2 ili 3, ili trajanje nuspojave nakon prekida liječenja	Prekinuti liječenje dok se ne postigne stupanj 0 - 1. Nastaviti liječenje dozom od 480 mg dvaput na dan (ili trajno obustaviti liječenje ako je doza već smanjena na 480 mg dvaput na dan).
Treći nastup bilo koje nuspojave stupnja 2 ili 3, ili trajanje nuspojave nakon drugog sniženja doze	Trajno obustaviti liječenje.
<b>Stupanj 4</b>	
Prvi nastup bilo koje nuspojave stupnja 4	Trajno obustaviti ili privremeno prekinuti liječenje vemurafenibom dok se ne postigne stupanj 0 - 1. Nastaviti liječenje dozom od 480 mg dvaput na dan (ili trajno obustaviti liječenje ako je doza već smanjena na 480 mg dvaput na dan).
Drugi nastup bilo koje nuspojave stupnja 4, ili trajanje bilo koje nuspojave stupnja 4 nakon prvog sniženja doze	Trajno obustaviti liječenje.

<sup>(a)</sup> Intenzitet kliničkih nuspojava stupnjevan prema Zajedničkim terminološkim kriterijima za nuspojave (Common Terminology Criteria for Adverse Events, verzija 4.0, CTC-AE).

U nekontroliranom otvorenom ispitivanju faze II u prethodno liječenih bolesnika s metastatskim melanomom opaženo je produljenje QT-intervala ovisno o izloženosti lijeku. U liječenju produljenja QTc-intervalu može biti potrebno primijeniti specifične mjere praćenja (vidjeti dio 4.4).

**Tablica 2: Raspored prilagodbe doze na temelju produljenja QT-interval**

<b>QTc-interval</b>	<b>Preporučena prilagodba doze</b>
QTc > 500 ms na početku liječenja	Liječenje se ne preporučuje.
Produljenje QTc na > 500 ms i promjena za > 60 ms u odnosu na vrijednosti prije liječenja	Trajno obustaviti liječenje.
Prvi nastup produljenja QTc na > 500 ms tijekom liječenja, a promjena u odnosu na vrijednosti prije liječenja ostaje < 60 ms	Privremeno prekinuti liječenje dok se QTc ne spusti ispod 500 ms. Vidjeti mjere praćenja u dijelu 4.4. Nastaviti liječenje dozom od 720 mg dvaput na dan (ili 480 mg dvaput na dan ako je doza već smanjena).
Drugi nastup produljenja QTc na > 500 ms tijekom liječenja, a promjena u odnosu na vrijednosti prije liječenja ostaje < 60 ms	Privremeno prekinuti liječenje dok se QTc ne spusti ispod 500 ms. Vidjeti mjere praćenja u dijelu 4.4. Nastaviti liječenje dozom od 480 mg dvaput na dan (ili trajno obustaviti liječenje ako je doza već smanjena na 480 mg dvaput na dan).
Treći nastup produljenja QTc na > 500 ms tijekom liječenja, a promjena u odnosu na vrijednosti prije liječenja ostaje < 60 ms	Trajno obustaviti liječenje.

### *Posebne populacije*

#### Starije osobe

Nije potrebno posebno prilagođavati dozu bolesnicima starijima od 65 godina.

#### Oštećenje bubrežne funkcije

Podaci u bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije su ograničeni. Ne može se isključiti rizik od povećane izloženosti lijeku u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije. Bolesnike s teškim oštećenjem bubrežne funkcije treba pomno nadzirati (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

#### Oštećenje jetrene funkcije

Podaci u bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije su ograničeni. Budući da se vemurafenib uklanja putem jetre, u bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem jetrene funkcije izloženost lijeku može biti povećana te ih treba pomno nadzirati (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

#### Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost vemurafeniba u djece mlađe od 18 godina nisu ustanovljene. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 4.8, 5.1 i 5.2, međutim nije moguće dati preporuku o doziranju.

#### Bolesnici koji nisu bijele rase

Nisu ustanovljene sigurnost i djelotvornost vemurafeniba u bolesnika koji nisu bijele rase. Nema dostupnih podataka.

#### Način primjene

Vemurafenib se primjenjuje kroz usta. Tablete je potrebno progutati cijele, s vodom. Ne smiju se žvakati niti drobiti.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

#### 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Prije primjene vemurafeniba u bolesnika se validiranim testom mora potvrditi da je tumor pozitivan na BRAF V600 mutaciju. Djelotvornost i sigurnost primjene vemurafeniba nisu s dovoljnom sigurnošću utvrđene u bolesnika koji imaju tumor s rijetkim BRAF V600 mutacijama koje nisu V600E i V600K (vidjeti dio 5.1). Vemurafenib se ne smije primjenjivati u bolesnika koji imaju maligni melanom s divljim tipom BRAF gena.

##### Reakcije preosjetljivosti

Kod liječenja vemurafenibom zabilježene su ozbiljne reakcije preosjetljivosti, uključujući anafilaksiju (vidjeti dijelove 4.3 i 4.8). Teške reakcije preosjetljivosti mogu uključivati Stevens-Johnsonov sindrom, generalizirani osip, eritem te hipotenziju. U bolesnika koji razviju tešku reakciju preosjetljivosti potrebno je trajno obustaviti liječenje vemurafenibom.

##### Dermatološke reakcije

U bolesnika liječenih vemurafenibom zabilježene su teške kožne reakcije, uključujući rijetke slučajeve Stevens-Johnsonovog sindroma i toksične epidermalne nekrolize u pivotalnom kliničkom ispitivanju. Nakon stavljanja lijeka u promet kod primjene vemurafeniba prijavljena je reakcija na lijek uz eozinofiliju i sustavne simptome (DRESS) (vidjeti dio 4.8). U bolesnika koji razviju tešku kožnu reakciju potrebno je trajno obustaviti liječenje vemurafenibom.

##### Pojačavanje radijacijske toksičnosti

U bolesnika liječenih radioterapijom prije, tijekom ili nakon liječenja vemurafenibom prijavljeni su slučajevi upalnih reakcija na ozračenom mjestu (engl. *radiation recall*) i pojačane osjetljivosti na zračenje. Većina slučajeva zahvaćala je kožu, ali pojedini slučajevi koji su uključivali visceralne organe imali su smrtni ishod (vidjeti dijelove 4.5 i 4.8). Potreban je oprez kod istodobne ili sekvencijske primjene vemurafeniba s radioterapijom.

##### Produljenje QT-interval

U nekontroliranom otvorenom kliničkom ispitivanju faze II u prethodno liječenih bolesnika s metastatskim melanomom opaženo je produljenje QT-interval ovisno o izloženosti lijeku (vidjeti dio 4.8). Produljenje QT-interval može dovesti do povećanog rizika za ventrikularne aritmije, uključujući Torsade de Pointes. Ne preporučuje se liječenje vemurafenibom u bolesnika s nepopravljivim poremećajima elektrolita (uključujući magnezij), sindromom produljenog QT-interval te u onih koji uzimaju lijekove za koje je poznato da produljuju QT-interval.

U svih se bolesnika mora kontrolirati elektrokardiogram (EKG) i elektrolite (uključujući magnezij) prije započinjanja liječenja vemurafenibom, nakon mjesec dana liječenja kao i nakon promjene doze. Dodatne kontrole preporučuju se osobito u bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem jetre, i to svaki mjesec u prva 3 mjeseca liječenja, a zatim svaka 3 mjeseca ili češće ako postoji klinička indikacija. Ne preporučuje se započeti liječenje vemurafenibom u bolesnika koji imaju  $QTc > 500$  milisekundi (ms). Ako tijekom liječenja  $QTc$ -interval premaši 500 ms, treba privremeno prekinuti liječenje vemurafenibom, korigirati poremećaje elektrolita (uključujući magnezij) te kontrolirati srčane čimbenike rizika za produljenje QT-interval (npr. kongestivno zatajenje srca, bradiaritmije). Liječenje se može ponovno započeti nakon što  $QTc$ -interval padne ispod 500 ms, i to uz nižu dozu, kako je prikazano u tablici 2. Ako je QT-interval  $> 500$  ms, a ujedno je produljen za  $> 60$  ms u odnosu na vrijednosti prije liječenja, preporučuje se trajno obustaviti liječenje vemurafenibom.

##### Oftalmološke reakcije

Zabilježene su teške oftalmološke reakcije, uključujući uveitis, iritis i okluziju vene mrežnice. Bolesnika je potrebno rutinski nadzirati kako bi se uočile oftalmološke reakcije.

##### Planocelularni karcinom kože

U bolesnika liječenih vemurafenibom zabilježeni su slučajevi planocelularnog karcinoma kože (koji uključuju one klasificirane kao keratoakantom ili podtipove miješanog keratoakantoma) (vidjeti dio 4.8). U svih se bolesnika preporučuje dermatološka procjena prije započinjanja liječenja te rutinski

nadzor tijekom terapije. Svaku sumnjivu kožnu leziju potrebno je kirurški odstraniti, poslati na dermatopatološku analizu i liječiti prema lokalnim standardnim metodama liječenja. Liječnik koji propisuje lijek mora mjesečno kontrolirati bolesnika tijekom, te do šest mjeseci po završetku liječenja planocelularnog karcinoma kože. U bolesnika koji razviju planocelularni karcinom kože preporučuje se nastaviti liječenje bez prilagođavanja doze. Nadzor je potrebno provoditi tijekom 6 mjeseci nakon prestanka liječenja vemurafenibom ili do započinjanja terapije nekim drugim lijekom za liječenje novotvorina. Bolesnike je potrebno savjetovati da svog liječnika obavijeste o svakoj promjeni na koži.

#### Planocelularni karcinom koji nije na koži

U kliničkim ispitivanjima u kojima su bolesnici primali vemurafenib zabilježeni su slučajevi planocelularnog karcinoma čije sjelo nije bilo na koži. Prije započinjanja te svaka 3 mjeseca tijekom liječenja kod bolesnika je potrebno napraviti pregled glave i vrata koji se minimalno mora sastojati od vizualnog pregleda sluznice usne šupljine i palpacije limfnih čvorova.

Osim toga, bolesnicima je potrebno napraviti kompjuteriziranu tomografiju (CT) prsnog koša prije te svakih 6 mjeseci tijekom liječenja.

Preporučuje se izvršiti pregled anusa i zdjelice (u žena) prije i po završetku liječenja ili kada se smatra da je klinički indicirano.

Nakon prestanka liječenja vemurafenibom, tijekom 6 mjeseci ili do započinjanja liječenja nekim drugim lijekom za liječenje novotvorina potrebno je provoditi nadzor radi otkrivanja eventualnog planocelularnog karcinoma čije sjelo nije na koži. Svako odstupanje od normalnih nalaza treba liječiti sukladno kliničkoj praksi.

#### Novi primarni melanom

U kliničkim su ispitivanjima zabilježeni slučajevi novih primarnih melanoma. Kirurški su odstranjeni, a bolesnici su nastavili liječenje bez prilagođavanja doze. Kontrole kožnih lezija potrebno je provoditi kako je prethodno navedeno za planocelularni karcinom kože.

#### Druge zloćudne bolesti

S obzirom na mehanizam djelovanja, vemurafenib može uzrokovati progresiju karcinoma povezanih s mutacijama RAS gena (vidjeti dio 4.8). Pomno razmotrite koristi i rizike prije nego primijenite vemurafenib bolesnicima s prijašnjim ili postojećim karcinomom povezanim s RAS mutacijom.

#### Pankreatitis

U ispitanika liječenih vemurafenibom prijavljen je pankreatitis. Neobjašnjiva bol u abdomenu hitno mora biti ispitana (uključujući određivanje vrijednosti serumske amilaze i lipaze). Bolesnici moraju biti pod strogim nadzorom kada ponovo započinju uzimanje vemurafeniba nakon epizode pankreatitisa.

#### Oštećenje tkiva jetre

Oštećenje tkiva jetre, uključujući slučajeve teškog oštećenja tkiva jetre, prijavljeno je pri liječenju vemurafenibom (vidjeti dio 4.8). Vrijednosti jetrenih enzima (transaminaza i alkalne fosfataze) i bilirubina potrebno je odrediti prije započinjanja liječenja i kontrolirati jednom mjesečno tijekom liječenja, ili prema kliničkoj indikaciji. Odstupanja od normalnih vrijednosti laboratorijskih testova potrebno je korigirati smanjenjem doze, privremenim prekidom ili trajnom obustavom liječenja (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8).

#### Toksičnost za bubrege

Kod liječenja vemurafenibom prijavljena je toksičnost za bubrege, koja se kretala u rasponu od povišene vrijednosti kreatinina u serumu do akutnog intersticijskog nefritisa i akutne tubularne nekroze. Potrebno je odrediti vrijednost kreatinina u serumu prije početka liječenja i kontrolirati ga tijekom liječenja sukladno kliničkoj indikaciji (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8).

#### Oštećenje jetrene funkcije

U bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije nije potrebna prilagodba početne doze. Bolesnici s blagim oštećenjem jetrene funkcije uslijed jetrenih metastaza, a bez hiperbilirubinemije, mogu se kontrolirati sukladno općim preporukama. Podaci u bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem jetrene funkcije su vrlo ograničeni. U bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem jetrene funkcije može doći do veće

izloženosti lijeku (vidjeti dio 5.2). Savjetuje se poman nadzor, osobito nakon prvih nekoliko tjedana liječenja, jer može doći do nakupljanja lijeka tijekom duljeg razdoblja (više tjedana). Osim toga, preporučuje se svaki mjesec kontrolirati EKG u prva tri mjeseca.

#### Oštećenje bubrežne funkcije

U bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije nije potrebna prilagodba početne doze. Podaci u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije su vrlo ograničeni (vidjeti dio 5.2). Vemurafenib je potrebno primjenjivati uz oprez u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije i takve bolesnike treba pomno nadzirati.

#### Fotosenzitivnost

U bolesnika koji su primali vemurafenib u kliničkim ispitivanjima zabilježena je blaga do umjerena fotosenzitivnost (vidjeti dio 4.8). Svim bolesnicima potrebno je savjetovati da izbjegavaju izlaganje suncu dok uzimaju vemurafenib. Bolesnicima je potrebno savjetovati da, dok uzimaju ovaj lijek, nose zaštitnu odjeću i koriste sredstvo za sunčanje i balzam za usne sa zaštitom protiv širokog spektra ultraljubičastih A i ultraljubičastih B (UVA/UVB) zraka (sa zaštitnim faktorom  $\geq 30$ ) pri boravku na otvorenom kako bi se zaštitili od sunčanih opekлина.

Kod fotosenzitivnosti stupnja 2 (nepodnošljivo) ili višeg, preporučuje se prilagodba doze (vidjeti dio 4.2).

#### Dupuytrenova kontraktura i plantarna fascijalna fibromatoza

Kod primjene vemurafeniba prijavljene su Dupuytrenova kontraktura i plantarna fascijalna fibromatoza. Većina slučajeva bila je 1. ili 2. stupnja težine, no prijavljeni su i teški, onesposobljavajući slučajevi Dupuytrenove kontrakture (vidjeti dio 4.8).

Te događaje treba zbrinuti smanjivanjem doze uz privremen prekid liječenja ili trajnim prekidom liječenja (vidjeti dio 4.2).

#### Učinci vemurafeniba na druge lijekove

Vemurafenib može povećati izloženost u plazmi lijekova koji se pretežno metaboliziraju putem CYP1A2, a smanjiti izloženost u plazmi lijekova koji se pretežno metaboliziraju putem CYP3A4, uključujući oralne kontraceptive. Prije početka istodobne primjene s vemurafenibom potrebno je razmotriti prilagodbu doze lijekova koji se pretežno metaboliziraju putem CYP1A2 ili CYP3A4 na temelju njihova terapijskog prozora (vidjeti dijelove 4.5 i 4.6).

Budite oprezni i razmotrite dodatne kontrole INR-a (International Normalised Ratio) kada se vemurafenib primjenjuje istodobno s varfarinom.

Vemurafenib može povisiti plazmatsku izloženost lijekovima koji su supstrati P-gp-a. Potreban je oprez, može se razmotriti smanjenje doze i/ili dodatno praćenje razine lijekova koji su supstrati P-gp-a i imaju uzak terapijski indeks (npr. digoksin, dabigatraneteksilat, aliskiren) ako se ti lijekovi primjenjuju istodobno s vemurafenibom (vidjeti dio 4.5).

#### Učinci drugih lijekova na vemurafenib

Na farmakokinetiku vemurafeniba mogu utjecati lijekovi koji inhibiraju ili utječu na P-gp (npr. verapamil, klaritromicin, ciklosporin, ritonavir, kinidin, dronedaron, amiodaron, itrakonazol, ranolazin) (vidjeti dio 4.5).

Istodobnu primjenu snažnih induktora P-glikoproteina, glukuronidacije ili CYP3A4 (npr. rifampicina, rifabutina, karbamazepina, fenitoina ili gospine trave [*Hypericum perforatum*]) potrebno je izbjegavati kad god je moguće (vidjeti dio 4.5). Potrebno je razmotriti primjenu drugih lijekova s manjim indukcijskim potencijalom kako bi se održala djelotvornost vemurafeniba.

#### Istodobna primjena s ipilimumabom

U ispitivanju faze I su prilikom istodobne primjene ipilimumaba (3 mg/kg) i vemurafeniba (960 mg BID ili 720 mg BID) prijavljeni asimptomatski porast transaminaza (ALT/AST  $>5 \times$  GGN) i

bilirubina (ukupni bilirubin >3x GGN) stupnja 3. Temeljem ovih preliminarnih podataka, istodobna primjena ipilimumaba i vemurafeniba se ne preporučuje.

#### 4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

##### Učinci vemurafeniba na supstrate CYP enzima

Vemurafenib je umjeren inhibitor CYP1A2. Višekratne doze vemurafeniba od 960 mg dvaput na dan povećale su  $C_{max}$  i  $AUC_{inf}$  jednokratne doze od 2 mg tizanidina (osjetljivog supstrata CYP1A2) približno 2,2 puta (omjer geometrijskih srednjih vrijednosti ; raspon: 0,7 - 4,9 puta) odnosno 4,7 puta (omjer geometrijskih srednjih vrijednosti; raspon: 0,9 - 16 puta). U drugom kliničkom ispitivanju, kada je nakon primjene višekratnih doza vemurafeniba tijekom 15 dana istodobno primijenjena jednokratna doza kofeina, opažen je prosječan porast izloženosti kofeinu u plazmi za 2,6 puta (maksimalno do 10 puta) nakon liječenja vemurafenibom. Vemurafenib stoga može povećati plazmatsku izloženost lijekova koji se pretežno metaboliziraju putem CYP1A2 (npr. agomelatin, alosetron, duloksetin, melatonin, ramelteon, takrin, tizanidin, teofilin) te se može razmotriti prilagodba doze, ako je to klinički indicirano.

Kad je, u kliničkom ispitivanju, nakon primjene višekratnih doza vemurafeniba tijekom 15 dana istodobno primijenjena jednokratna doza midazolama, opažena je indukcija CYP3A4. To je rezultiralo prosječnim smanjenjem izloženosti midazolama u plazmi za 39% (najviše do 80%) nakon liječenja vemurafenibom. Vemurafenib može smanjiti plazmatsku izloženost lijekovima koji se pretežno metaboliziraju putem CYP3A4. Temeljem toga, može biti umanjena djelotvornost kontracepcijskih tableta koje se metaboliziraju putem CYP3A4 kada se uzimaju istodobno s vemurafenibom. Može se razmotriti prilagodba doze supstrata CYP3A4 s uskim terapijskim prozorom, ako je to klinički indicirano (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6).

Opažena je blaga indukcija CYP2B6 vemurafenibom *in vitro* pri koncentraciji vemurafeniba od 10  $\mu$ m. Zasad nije poznato može li vemurafenib u koncentraciji od 100  $\mu$ m, kakva je opažena u plazmi bolesnika u stanju dinamičke ravnoteže (približno 50  $\mu$ g/ml), sniziti plazmatske koncentracije istodobno primijenjenih supstrata CYP2B6, primjerice bupropiona.

Kad je nakon primjene višekratnih doza vemurafeniba tijekom 15 dana istodobno primijenjena jednokratna doza varfarina, u nekih je bolesnika došlo do povećane izloženosti varfarinu (prosječno 18%) (vidjeti dio 4.4). Potreban je oprez kad se vemurafenib primjenjuje istodobno s varfarinom (CYP2C9) u bolesnika s melanomom.

Vemurafenib je inhibirao CYP2C8 *in vitro*. Nije poznata važnost tog nalaza *in vivo*, no ne može se isključiti rizik od klinički značajnog učinka na istodobno primijenjene supstrate CYP2C8.

Zbog dugog poluvijeka vemurafeniba, potpun inhibitorski učinak vemurafeniba na istodobno primijenjene lijekove možda se neće primijetiti prije 8. dana liječenja vemurafenibom. Nakon prestanka liječenja vemurafenibom moglo bi biti potrebno osmodnevno razdoblje ispiranja kako bi se izbjegle interakcije sa sljedećim liječenjem.

##### Radioterapija

U bolesnika koji su primali vemurafenib prijavljeno je pojačavanje toksičnosti radioterapije (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8). U većini su slučajeva bolesnici primali radioterapijske protokole od 2 Gy ili više na dan (hipofrakcionirani protokoli).

##### Interakcija između vemurafeniba i sustava prijenosa lijeka

Ispitivanja *in vitro* pokazala su da je vemurafenib inhibitor efluksnih prijenosnika P-glikoproteina (P-gp) i proteina koji uzrokuje rezistenciju raka dojke na liječenje (BCRP).

U kliničkom ispitivanju interakcije između lijekova pokazalo se da su višestruke oralne doze vemurafeniba (960 mg dvaput na dan) povećale izloženost digoksinu, supstratu P-gp-a, nakon primjene jednokratne oralne doze, i to  $AUC_{last}$  digoksina približno 1,8 puta, a  $C_{max}$  približno 1,5 puta.



Potreban je oprez kad se vemurafenib primjenjuje istodobno sa supstratima P-gp-a (npr. aliskirenom, ambrisentanom, kolhicinom, dabigatraneteksilat, digoksinom, everolimusom, feksofenadinom, lapatinibom, maravirom, nilotinibom, posakonazolom, ranolazinom, sirolimusom, sitagliptinom, talinololom, topotekanom) te se može razmotriti smanjenje doze istodobno primijenjenog lijeka, ako je to klinički indicirano. Potrebno je razmotriti dodatno praćenje razine lijekova koji su supstrati P-gp-a i imaju uzak terapijski indeks (npr. digoksin, dabigatraneteksilat, aliskiren) (vidjeti dio 4.4).

Nisu poznati učinci vemurafeniba na lijekove koji su supstrati BCRP-a. Ne može se isključiti mogućnost da vemurafenib poveća izloženost lijekovima koji se prenose pomoću BCRP-a (npr. metotreksatu, mitoksantronu, rosuvastatinu).

Mnogi lijekovi za liječenje raka su supstrati BCRP-a te time postoji teoretski rizik interakcije s vemurafenibom.

Mogući učinak vemurafeniba na druge prijenosnike zasad nije poznat.

#### Učinci istodobno primijenjenih lijekova na vemurafenib

Ispitivanja *in vitro* ukazuju da su za metabolizam vemurafeniba odgovorni metabolizacija putem CYP3A4 i glukuronidacija. Čini se da je drugi važan put eliminacije izlučivanje putem žuči. Nisu dostupni klinički podaci koji bi pokazali učinak snažnih inhibitora CYP3A4 i/ili djelovanja transportnih proteina na izloženost vemurafenibu. Vemurafenib je potrebno primjenjivati uz oprez u kombinaciji sa snažnim inhibitorima CYP3A4, glukuronidacije i/ili transportnih proteina (npr. ritonavir, sakvinavir, telitromicin, ketokonazol, itraconazol, vorikonazol, posakonazol, nefazodon, atazanavir).

U kliničkom je ispitivanju istodobna primjena jedne doze vemurafeniba od 960 mg s rifampicinom značajno smanjila izloženost vemurafeniba u plazmi, za približno 40%, što je dovelo do omjera geometrijske srednje vrijednosti  $AUC_{last}$  (sa/bez rifampicina) od 0,61 (90% CI: 0,48-0,78).

Istodobna primjena snažnih induktora P-glikoproteina, glukuronidacije ili CYP3A4 (npr. rifampicina, rifabutina, karbamazepina, fenitoina ili gospine trave [*Hypericum perforatum*]) može dovesti do suboptimalne izloženosti vemurafenibu i treba ju izbjegavati.

Ispitivanja *in vitro* pokazala su da je vemurafenib supstrat efluksnih prijenosnika P-gp i BCRP. Učinci induktora i inhibitora P-glikoproteina i BCRP-a na izloženost vemurafenibu nisu poznati. Ne može se isključiti da na farmakokinetiku vemurafeniba mogu utjecati lijekovi koji utječu na P-gp (npr. verapamil, ciklosporin, ritonavir, kinidin, itraconazol) ili BCRP (npr. ciklosporin, gefitinib).

Zasad nije poznato je li vemurafenib supstrat i za druge transportne proteine.

## **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Žene reproduktivne dobi / Kontracepcija u žena

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu metodu kontracepcije tijekom i najmanje 6 mjeseci nakon liječenja.

Vemurafenib može umanjiti djelotvornost hormonskih kontraceptiva (vidjeti dio 4.5).

### Trudnoća

Nema podataka o primjeni vemurafeniba u trudnica.

Vemurafenib nije pokazao znakove teratogenosti u embrija/fetusa štakora i kunića (vidjeti dio 5.3). U ispitivanjima na životinjama ustanovljeno je da vemurafenib prolazi kroz placentu. Vemurafenib se ne smije primijeniti u trudnica osim ako moguća dobrobit za majku ne nadilazi moguće rizike za fetus.

### Dojenje

Nije poznato izlučuje li se vemurafenib u majčino mlijeko. Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče. Uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i dobrobit liječenja za ženu, nužno je donijeti odluku o tome hoće li se prekinuti dojenje ili privremeno ili trajno obustaviti liječenje vemurafenibom.

### Plodnost

Nisu provedena posebna ispitivanja vemurafeniba na životinjama kako bi se procijenio učinak na plodnost. Međutim, u ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza na štakorima i psima nisu opažene histopatološke promjene na reproduktivnim organima (vidjeti dio 5.3).

### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Vemurafenib malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Bolesnicima je potrebno napomenuti da mogući umor ili problemi s očima mogu predstavljati razlog da ne upravljaju vozilom.

### **4.8 Nuspojave**

#### Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave (> 30%) prijavljene kod liječenja vemurafenibom uključuju artralgijsku bol, umor, osip, fotosenzitivne reakcije, mučninu, alopeciju i pruritus. Planocelularni karcinom kože zabilježen je vrlo često, a najčešće je liječen lokalnom ekscizijom.

Pojačavanje radijacijske toksičnosti: nakon stavljanja lijeka u promet prijavljene su upalne reakcije na ozračenom mjestu i pojačana osjetljivost na zračenje. Međutim, učestalost ovih nuspojava je nepoznata jer se informacije vezane za radioterapiju, uključujući dozu zračenja, ne prikupljaju rutinski prilikom spontanijih prijava nuspojava.

#### Tablični sažeti prikaz nuspojava

Nuspojave prijavljene u bolesnika s melanomom navedene su ispod prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava, učestalosti i stupnju težine. Za određivanje učestalosti korištene su sljedeće kategorije:

vrlo često  $\geq 1/10$

često  $\geq 1/100$  i  $< 1/10$

manje često  $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$

rijetko  $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$

vrlo rijetko  $< 1/10\ 000$

Nuspojave na lijek prikazane u ovom dijelu temelje se na rezultatima 468 bolesnika iz otvorenog, randomiziranog ispitivanja faze III, provedenog u odraslih bolesnika s inoperabilnim ili melanomom stadija IV s pozitivnom BRAF mutacijom V600, te iz ispitivanja faze II s jednom skupinom bolesnika s melanomom stadija IV s pozitivnom BRAF mutacijom V600 koji prethodno nisu uspješno odgovorili na najmanje jednu sistemsku terapiju (vidjeti dio 5.1). Uz to, navode se nuspojave koje potječu iz izvješća o sigurnosti primjene iz svih kliničkih ispitivanja i izvora nakon stavljanja lijeka u promet. Sve nuspojave uključene su temeljem najvećeg postotka opaženog u kliničkim ispitivanjima faze II ili faze III. Unutar svake kategorije učestalosti nuspojave su navedene od težih prema lakšima i bile su prijavljene koristeći NCI-CTCAE verziju 4.0 (eng. common toxicity criteria) za procjenu toksičnosti.

**Tablica 3: Nuspojave zabilježene u bolesnika liječenih vemurafenibom u ispitivanju faze II ili faze III i događaji koji potječu iz izvješća o sigurnosti primjene iz svih ispitivanja<sup>(1)</sup> i izvora nakon stavljanja lijeka u promet<sup>(2)</sup>.**

<b>Klasifikacija organskih sustava</b>	<b><i>Vrlo često</i></b>	<b><i>Često</i></b>	<b><i>Manje često</i></b>	<b><i>Rijetko</i></b>
Infekcije i infestacije		folikulitis		
Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)	planocelularni karcinom kože <sup>(d)</sup> , seboroična keratoza, papilomi kože	bazocelularni karcinom, novi primarni melanom <sup>(3)</sup>	planocelularni karcinom koji nije na koži <sup>(1)(3)</sup>	kronična mijelomonocitna leukemija <sup>(2)(4)</sup> , adenokarcinom gušterače <sup>(5)</sup>
Poremećaji krvi i limfnog sustava			neutropenija	
Poremećaji metabolizma i prehrane	smanjeni apetit			
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja, disgeuzija	paraliza 7. živca, omaglica	periferna neuropatija	
Poremećaji oka		uveitis	okluzija retinalne vene	
Krvožilni poremećaji			vaskulitis	
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	kašalj			
Poremećaji probavnog sustava	dijareja, povraćanje, mučnina, konstipacija		pankreatitis <sup>(2)</sup>	
Poremećaji jetre i žuči			oštećenje tkiva jetre <sup>(1)(2)(g)</sup>	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	fotosenzitivne reakcije, aktinička keratoza, osip, makulopapularni osip, papularni osip, pruritus, hiperkeratoza, eritem, alopecija, suha koža, sunčane opekline	sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezije, panikulitis (uključujući nodozni eritem), folikularna keratoza	toksična epidermalna nekroliza <sup>(e)</sup> , Stevens-Johnsonov sindrom <sup>(f)</sup>	reakcija na lijek uz eozinofiliju i sustavne simptome <sup>(1)(2)</sup>
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	artralgija, mialgija, bol u udovima, mišićno-koštana bol, bol u leđima	artritis, Dupuytrenova kontraktura <sup>(1)(2)</sup>	Plantarna fascijalna fibromatoza <sup>(1)(2)</sup>	
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava				akutni intersticijski nefritis <sup>(1)(2)(h)</sup> , akutna tubularna nekroza <sup>(1)(2)(h)</sup>

<b>Klasifikacija organskih sustava</b>	<b><i>Vrlo često</i></b>	<b><i>Često</i></b>	<b><i>Manje često</i></b>	<b><i>Rijetko</i></b>
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	umor, pireksija, periferni edem, astenija			
Pretrage	povišenje GGT <sup>(c)</sup>	povišenje ALT <sup>(c)</sup> , povišenje alkalne fosfataze <sup>(c)</sup> , povišenje bilirubina <sup>(c)</sup> , smanjenje tjelesne težine, produljenje QT-intervalu, povišena vrijednost kreatinina u krvi <sup>(1)(2)(h)</sup>	povišenje AST <sup>(c)</sup>	

<sup>(1)</sup> Događaji koji potječu iz izvješća o sigurnosti primjene iz svih ispitivanja

<sup>(2)</sup> Događaji koji potječu iz izvora nakon stavljanja lijeka u promet.

<sup>(3)</sup> Uzročna povezanost lijeka s nuspojavom predstavlja barem razumnu mogućnost.

<sup>(4)</sup> Progresija postojeće kronične mijelomonocitne leukemije s mutacijom gena NRAS.

<sup>(5)</sup> Progresija postojećeg adenokarcinoma gušterače s mutacijom gena KRAS.

### Opis odabranih nuspojava

#### *Povišene vrijednosti jetrenih enzima <sup>(c)</sup>*

Odstupanja od normalnih vrijednosti jetrenih enzima prijavljena u kliničkom ispitivanju faze III u daljnjem su tekstu izražena kao udio bolesnika u kojih je u odnosu na početne vrijednosti jetrenih enzima došlo do pomaka na stupanj 3 ili stupanj 4 odstupanja od normalnih vrijednosti:

- Vrlo često: GGT
- Često: ALT, alkalna fosfataza, bilirubin
- Manje često: AST

Nije bilo povećanja odstupanja na stupanj 4 za vrijednosti ALT-a, alkalne fosfataze ili bilirubina.

#### *Oštećenje tkiva jetre <sup>(g)</sup>*

Temeljeno na kriterijima za oštećenje tkiva jetre uzrokovano lijekovima koje je ustanovila međunarodna skupina stručnjaka kliničara i znanstvenika, oštećenjem tkiva jetre smatra se bilo koje od navedenih laboratorijskih odstupanja:

- $\geq 5x$  GGN ALT
- $\geq 2x$  GGN ALP (bez drugog uzroka povećanja ALP-a)
- $\geq 3x$  GGN ALT s istovremenim povećanjem koncentracije bilirubina  $> 2x$  GGN

#### *Planocelularni karcinom kože <sup>(d)</sup>*

U bolesnika liječenih vemurafenibom zabilježeni su slučajevi planocelularnog karcinoma kože. Incidencija planocelularnog karcinoma kože u bolesnika liječenih vemurafenibom kroz sva je ispitivanja bila približno 20%. Većina kirurški odstranjenih lezija ispitanih u neovisnom središnjem dermatopatološkom laboratoriju klasificirana je kao planocelularni karcinom - podtip keratoakantom ili s miješanim osobinama keratoakantoma (52%). Većina lezija klasificiranih kao "drugo" (43%) bile su benigne lezije kože (npr. verruca vulgaris, aktinička keratoza, benigna keratoza, cista/benigna cista). Planocelularni karcinom kože obično se javljao u ranoj fazi liječenja, s medijanom vremena do prve pojave od 7 do 8 tjedana. Približno 33% bolesnika u kojih se razvio planocelularni karcinom kože imalo je  $> 1$  pojave, a medijan vremena između pojava bio je 6 tjedana. Slučajevi planocelularnog karcinoma standardno su liječeni jednostavnom ekscizijom, a bolesnici su općenito nastavili liječenje bez promjene doze (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

#### *Planocelularni karcinom koji nije na koži*

U bolesnika koji su u kliničkim ispitivanjima primali vemurafenib zabilježeni su slučajevi planocelularnog karcinoma čije sjelo nije bilo na koži. Potrebno je provoditi mjere nadzora pojave planocelularnog karcinoma koji nije na koži kako je opisano u dijelu 4.4.

#### *Novi primarni melanom*

U kliničkim su ispitivanjima zabilježeni slučajevi novih primarnih melanoma. Kirurški su odstranjeni, a bolesnici su nastavili liječenje bez prilagođavanja doze. Kontrole kožnih lezija potrebno je provoditi kako je navedeno u dijelu 4.4.

#### *Pojačavanje radijacijske toksičnosti*

Prijavljeni slučajevi uključuju fenomen upalne reakcije na ozračenom mjestu, ozljedu kože uzrokovanu zračenjem, radijacijski pneumonitis, radijacijski ezofagitis, radijacijski proktitis, radijacijski hepatitis, radijacijski cistitis i radijacijsku nekrozu.

#### *Reakcije preosjetljivosti<sup>(e)</sup>*

Kod liječenja vemurafenibom zabilježene su ozbiljne reakcije preosjetljivosti, uključujući anafilaksiju. Teške reakcije preosjetljivosti mogu uključivati Stevens-Johnsonov sindrom, generalizirani osip, eritem te hipotenziju. U bolesnika koji razviju teške reakcije preosjetljivosti treba trajno obustaviti liječenje vemurafenibom (vidjeti dio 4.4).

#### *Dermatološke reakcije<sup>(f)</sup>*

U bolesnika liječenih vemurafenibom zabilježene su teške kožne reakcije, uključujući rijetke slučajeve Stevens-Johnsonovog sindroma i toksične epidermalne nekrolize u pivotalnim kliničkim ispitivanjima. U bolesnika koji razviju tešku kožnu reakciju potrebno je trajno obustaviti liječenje vemurafenibom.

#### *Produljenje QT-interval*

Analiza centraliziranih EKG podataka iz otvorenog nekontroliranog podispitivanja faze II u kojem se ispitivao QT-interval u 132 bolesnika liječena vemurafenibom u dozi od 960 mg dvaput na dan (NP22657) pokazala je da dolazi do produljenja QTc-interval proporcionalnog izloženosti lijeku. Prosječan učinak na QTc-interval ostao je stabilan između 12-15 ms nakon prvog mjeseca liječenja, a najveće prosječno produljenje QTc-interval (15,1 ms; gornja granica 95%-tnog CI: 17,7 ms) opaženo je unutar prvih 6 mjeseci (n=90 bolesnika). U dva su se bolesnika (1,5%) razvile liječenjem uzrokovane apsolutne vrijednosti QTc-interval > 500 ms (CTC Stupanj 3), a samo je jedan bolesnik (0,8%) imao promjenu QTc-interval za > 60 ms u odnosu na početne vrijednosti (vidjeti dio 4.4).

#### *Akutno oštećenje tkiva bubrega<sup>(h)</sup>*

Kod primjene vemurafeniba prijavljeni su slučajevi toksičnosti za bubrege, koji su se kretali od povišenih vrijednosti kreatinina do akutnog intersticijskog nefritisa i akutne tubularne nekroze; neki od njih primijećeni su u uvjetima dehidracije. Povišenja vrijednosti kreatinina u serumu uglavnom su bila blage (> 1 – 1,5 x GGN) do umjerene (> 1,5 – 3 x GGN) težine i reverzibilne prirode (vidjeti Tablicu 4).

**Tablica 4: Promjene razine kreatinina od početne vrijednosti u ispitivanju faze III**

	Vemurafenib (%)	Dakarbazin (%)
Promjena za ≥ 1 stupanj od početne vrijednosti do bilo kojeg stupnja	27,9	6,1
Promjena za ≥ 1 stupanj od početne vrijednosti do 3. ili višeg stupnja	1,2	1,1
• do 3. stupnja	0,3	0,4
• do 4. stupnja	0,9	0,8

**Tablica 5: Slučajevi akutnog oštećenja tkiva bubrega u ispitivanju faze III**

	Vemurafenib (%)	Dakarbazin (%)
Slučajevi akutnog oštećenja tkiva bubrega*	10,0	1,4
Slučajevi akutnog oštećenja tkiva bubrega povezani s događajima dehidracije	5,5	1,0
Prilagodba doze zbog akutnog oštećenja tkiva bubrega	2,1	0

Svi su postoci izraženi kao slučajevi u ukupnom broju bolesnika izloženih svakom od lijekova.

\* Uključuju akutno oštećenje tkiva bubrega, oštećenje bubrežne funkcije i promjene laboratorijskih nalaza koje odgovaraju akutnom oštećenju tkiva bubrega.

### Posebne populacije

#### *Starije osobe*

U ispitivanju faze III su 94 od 336 bolesnika (28%) s neresektabilnim ili metastatskim melanomom liječenih vemurafenibom imala 65 ili više godina. Stariji bolesnici ( $\geq 65$  godina) mogu imati veću vjerojatnost za razvoj nuspojava, uključujući planocelularni karcinom kože, smanjeni apetit i srčane poremećaje.

#### *Spol*

U kliničkim ispitivanjima vemurafeniba, nuspojave stupnja 3 prijavljene češće u žena nego u muškaraca bile su osip, artralgija i fotosenzitivnost.

#### *Pedijatrijska populacija*

Sigurnost vemurafeniba u djece i adolescenata nije ustanovljena. U kliničkom ispitivanju sa šest adolescentnih bolesnika nisu primijećeni novi sigurnosni signali.

### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

## **4.9 Predoziranje**

Nema specifičnog antidota za predoziranje vemurafenibom. Bolesnici koji razviju nuspojave moraju primiti odgovarajuću simptomatsku terapiju. U kliničkim ispitivanjima nisu zabilježeni slučajevi predoziranja vemurafenibom. U slučaju sumnje na predoziranje potrebno je prekinuti primjenu vemurafeniba i uvesti potporno liječenje.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: Antineoplastici, inhibitori protein-kinaze, ATK oznaka: L01XE15

#### Mehanizam djelovanja i farmakodinamički učinci

Vemurafenib je inhibitor BRAF serin-treonin kinaze. Mutacije u genu BRAF rezultiraju konstitutivnom aktivacijom BRAF proteina, što može uzrokovati proliferaciju stanica i kada nisu prisutni čimbenici rasta.

Neklinički podaci dobiveni u biokemijskim testovima pokazali su da vemurafenib može snažno inhibirati BRAF kinaze s aktivirajućim mutacijama kodona 600 (Tablica 6).

**Tablica 6: Inhibitorna aktivnost vemurafeniba na različite BRAF kinaze**

Kinaza	Očekivana učestalost u melanomu s pozitivnom mutacijom V600 <sup>(1)</sup>	Inhibitorna koncentracija 50 (nM)
BRAF <sup>V600E</sup>	87,3%	10
BRAF <sup>V600K</sup>	7,9%	7
BRAF <sup>V600R</sup>	1%	9
BRAF <sup>V600D</sup>	<0,2%	7
BRAF <sup>V600G</sup>	<0,1%	8
BRAF <sup>V600M</sup>	<0,1%	7
BRAF <sup>V600A</sup>	<0,1%	14
BRAF <sup>WT</sup>	NA	39

<sup>(1)</sup> Procijenjeno na temelju 16403 melanoma s označenim mutacijama kodona 600 gena BRAF u javnoj bazi podataka COSMIC, izdanje 71 (Studeni 2014.).

Ovaj inhibitorski učinak potvrđen je u testovima ERK-fosforilacije i stanične antiproliferacije u dostupnim staničnim linijama melanoma koje izražavaju BRAF s mutacijom V600. U testovima stanične antiproliferacije, inhibitorna koncentracija koja postiže 50%-tni učinak (IC<sub>50</sub>) na staničnim linijama s mutacijom V600 (mutirane stanične linije V600E, V600R, V600D i V600K) kretala se u rasponu od 0,016 do 1,131 μM, dok je IC<sub>50</sub> na staničnim linijama s divljim tipom gena BRAF iznosio 12,06 odnosno 14,32 μM.

#### Određivanje statusa BRAF mutacije

Prije primjene vemurafeniba u bolesnika se validiranim testom mora potvrditi da je tumor pozitivan na BRAF mutaciju V600. U kliničkim ispitivanjima faze II i faze III bolesnici primjereni za uključivanje, određeni su pomoću testa lančane reakcije polimerazom u stvarnom vremenu (cobas 4800 BRAF V600 Mutation Test). Ovaj test ima oznaku CE i koristi se za procjenu statusa BRAF mutacije DNK izolirane iz tumorskog tkiva fiksiranog u formalinu i uklopljenog u parafin (engl. formalin-fixed, paraffin-embedded, FFPE). Osmišljen je tako da s visokom osjetljivošću otkrije predominantnu BRAF mutaciju V600E (do 5% sekvence V600E u pozadini sekvence divljeg tipa iz DNK dobivene iz FFPE). Neklinička i klinička ispitivanja s retrospektivnim sekvencijskim analizama pokazala su da ovaj test s manjom osjetljivošću otkriva i manje česte BRAF mutacije V600D i V600K. Niti za jedan od dostupnih uzoraka iz nekliničkih i kliničkih ispitivanja (n=920), za koje je cobas testom utvrđeno da su pozitivni na mutaciju i koji su dodatno analizirani sekvencioniranjem, nije utvrđeno da je divljeg tipa ni Sangerovom metodom ni "454" sekvencioniranjem.

#### Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost vemurafeniba procijenjena je u 336 bolesnika u kliničkom ispitivanju faze III (NO25026) i u 278 bolesnika u dvama kliničkim ispitivanjima faze II (NP22657 i MO25743). Svi su bolesnici morali imati uznapredovali melanom s BRAF mutacijom V600, potvrđenom testom cobas 4800 BRAF V600 Mutation Test.

#### *Rezultati ispitivanja faze III (NO25026) u prethodno neliječenih bolesnika*

Otvoreno, multicentrično, međunarodno, randomizirano kliničko ispitivanje faze III podupire primjenu vemurafeniba u prethodno neliječenih bolesnika s neresektabilnim ili metastatskim melanomom s pozitivnom BRAF mutacijom V600E. Bolesnici su randomizirani na liječenje vemurafenibom (960 mg dvaput na dan) ili dakarbazinom (1000 mg/m<sup>2</sup> prvog dana svaka 3 tjedna).

Randomizirano je ukupno 675 bolesnika, u skupinu liječenu vemurafenibom (n=337) ili u skupinu liječenu dakarbazinom (n=338). Većina je bolesnika bila muškog spola (56%) i bijele rase (99%), a medijan dobi iznosio je 54 godine (24% bolesnika imalo je ≥ 65 godina). Svi su bolesnici imali opće stanje ECOG 0 ili 1, a većina ih je imala stadij bolesti M1c (65%). Dvije primarne mjere ishoda djelotvornosti u ispitivanju bile su ukupno preživljenje (overall survival, OS) i preživljenje bez progresije bolesti (progression-free survival, PFS).

U prethodno planiranoj međuanalizi podataka prikupljenih do 30. prosinca 2010. opažena su značajna poboljšanja u obje primarne mjere ishoda: OS ( $p < 0,0001$ ) i PFS ( $p < 0,0001$ ) (nestratificirani log-rank test). Prema preporuci Odbora za nadzor podataka o sigurnosti primjene (Data Safety Monitoring Board, DSMB) ti su rezultati objavljeni u siječnju 2011. godine i ispitivanje je modificirano kako bi se bolesnicima koji su primali dakarbazin omogućilo da prijeđu na liječenje vemurafenibom. Nakon toga su provedene post-hoc analize, kako je prikazano u tablici 7.

**Tablica 7: Ukupno preživljenje u prethodno neliječenih bolesnika s melanomom s pozitivnom BRAF mutacijom V600 prema zaključnim datumima za prikupljanje podataka za analizu (N=338 dakarbazin, N=337 vemurafenib)**

Zaključni datumi	Lijek	Broj smrtnih ishoda (%)	Omjer hazarda (HR) (95% CI)	Broj bolesnika koji su prešli na liječenje vemurafenibom (%)
30. prosinca 2010.	dakarbazin	75 (22)	0,37 (0,26; 0,55)	0 (nije primjenjivo)
	vemurafenib	43 (13)		
31. ožujka 2011.	dakarbazin	122 (36)	0,44 (0,33; 0,59) <sup>(w)</sup>	50 (15%)
	vemurafenib	78 (23)		
3. listopada 2011.	dakarbazin	175 (52)	0,62 (0,49; 0,77) <sup>(w)</sup>	81 (24%)
	vemurafenib	159 (47)		
1. veljače 2012.	dakarbazin	200 (59)	0,70 (0,57; 0,87) <sup>(w)</sup>	83 (25%)
	vemurafenib	199 (59)		
20. prosinca 2012.	dakarbazin	236 (70)	0,78 (0,64; 0,94) <sup>(w)</sup>	84 (25%)
	vemurafenib	242 (72)		

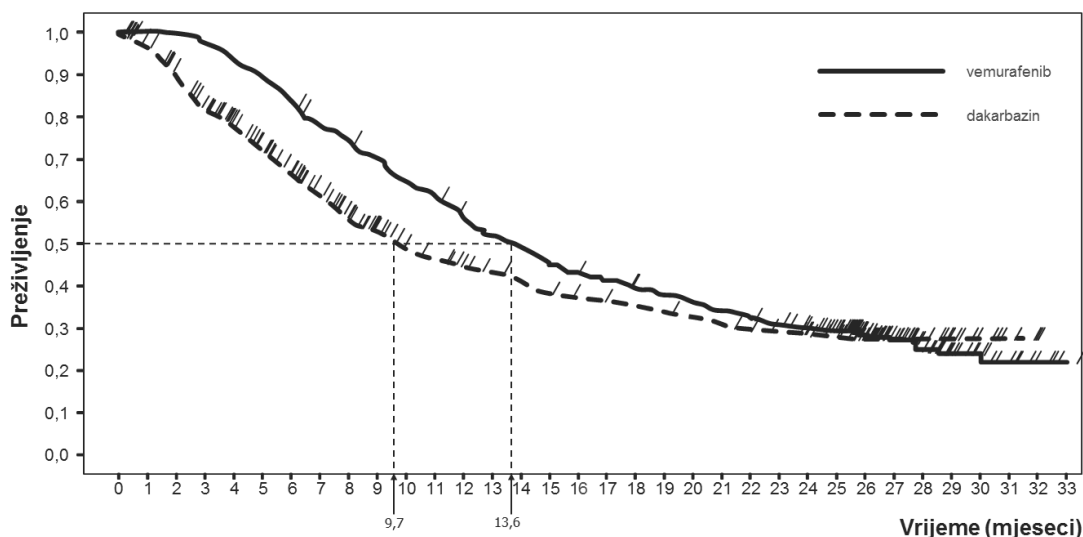
<sup>(w)</sup> Cenzurirani rezultati u vrijeme prelaska u drugu skupinu

Necenzurirani rezultati u vrijeme prelaska u drugu skupinu: 31. ožujka 2011.: HR (95% CI) = 0,47 (0,35; 0,62);

3 listopada 2011.: HR (95% CI) = 0,67 (0,54; 0,84); 1. veljače 2012.: HR (95% CI) = 0,76 (0,63; 0,93);

20. prosinca 2012.: HR (95% CI) = 0,79 (0,66; 0,95)

**Slika 1: Kaplan-Meierove krivulje ukupnog preživljenja – prethodno neliječeni bolesnici (podaci do zaključno 20. prosinca 2012.)**



broj bolesnika pod rizikom

dakarbazin	338	306	276	243	217	193	172	154	126	110	97	91	82	79	76	68	65	63	60	58	55	51	48	46	41	36	28	20	17	11	8	4	0	0
vemurafenib	337	336	335	326	314	300	281	260	248	232	214	203	183	171	161	148	140	135	129	123	117	110	104	98	91	81	56	43	30	17	13	8	4	1

Tablica 8 prikazuje učinak liječenja za sve prethodno određene stratifikacijske varijable koje su utvrđene kao prognostički čimbenici.



**Tablica 8: Ukupno preživljenje u prethodno neliječenih bolesnika s melanomom s pozitivnom BRAF mutacijom V600 prema LDH, stadiju tumora i ECOG statusu (post-hoc analiza, podaci do zaključno 20. prosinca 2012., cenzurirani rezultati u vrijeme prelaska)**

Stratifikacijska varijabla	N	Omjer hazarda	Interval pouzdanosti 95%
Normalna LDH	391	0,88	0,67; 1,16
LDH > GGN	284	0,57	0,44; 0,76
Stadij IIIc/M1A/M1B	234	1,05	0,73; 1,52
Stadij M1C	441	0,64	0, 51; 0,81
ECOG PS = 0	459	0,86	0,67; 1,10
ECOG PS = 1	216	0,58	0,42; 0,9

LDH: laktatna dehidrogenaza, ECOG PS: opće stanje po ECOG ljestvici (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status), GGN: gornja granica normale

Tablica 9 prikazuje stopu ukupnog odgovora na liječenje i preživljenje bez progresije bolesti u prethodno neliječenih bolesnika s melanomom s pozitivnom BRAF mutacijom V600.

**Tablica 9: Stopa ukupnog odgovora na liječenje i preživljenje bez progresije bolesti u prethodno neliječenih bolesnika s melanomom s pozitivnom BRAF mutacijom V600**

	vemurafenib	dakarbazin	p-vrijednost <sup>(x)</sup>
Podaci do zaključno 30. prosinca 2010. <sup>(y)</sup>			
Stopa ukupnog odgovora na liječenje (95% CI)	48,4% (41,6%; 55,2%)	5,5% (2,8%; 9,3%)	<0,0001
Preživljenje bez progresije bolesti Omjer hazarda (95% CI)	0,26 (0,20; 0,33)		<0,0001
Broj događaja (%)	104 (38%)	182 (66%)	
Medijan PFS (mjeseci) (95% CI)	5,32 (4,86; 6,57)	1,61 (1,58; 1,74)	-
Podaci do zaključno 1. veljače 2012. <sup>(z)</sup>			
Preživljenje bez progresije bolesti Omjer hazarda (95% CI)	0,38 (0,32; 0,46)		<0,0001
Broj događaja (%)	277 (82%)	273 (81%)	
Medijan PFS (mjeseci) (95% CI)	6,87 (6,14; 6,97)	1,64 (1,58; 2,07)	

<sup>(x)</sup> Nestratificirani log-rang test za PFS i hi-kvadrat test za stopu ukupnog odgovora na liječenje.

<sup>(y)</sup> Od 30. prosinca 2010. na PFS se moglo analizirati ukupno 549, a na ukupan odgovor na liječenje 439 bolesnika.

<sup>(z)</sup> Od 1. veljače 2012. je za ažuriranu post-hoc analizu PFS-a bilo dostupno ukupno 675 bolesnika.

U ispitivanju NO25026 je od ukupno 673 bolesnika čiji su tumori retrospektivno analizirani sekvencioniranjem u njih 57 utvrđen melanom s pozitivnom BRAF mutacijom V600K. Iako ograničene malim brojem bolesnika, analize djelotvornosti u tih bolesnika s tumorom s pozitivnom mutacijom V600K su ukazale na podjednaku korist od liječenja vemurafenibom glede ukupnog preživljenja, preživljenja bez progresije bolesti i potvrđenog najboljeg ukupnog odgovora na liječenje. Nema dostupnih podataka o bolesnicima s melanomom s rijetkom BRAF mutacijom V600, a koja nije V600E ili V600K.

*Rezultati ispitivanja faze II (NP22657) u bolesnika koji nisu uspješno odgovorili na najmanje jednu liniju liječenja*

Multicentrično, multinacionalno ispitivanje faze II s jednom skupinom bolesnika provedeno je na 132 bolesnika koji su imali metastatski melanom s pozitivnom BRAF mutacijom V600E potvrđenom testom cobas 4800 BRAF V600 Mutation Test, a koji su prethodno primili barem jednu liniju liječenja. Medijan dobi iznosio je 52 godine, a 19% bolesnika bilo je starije od 65 godina. Većina je bolesnika bila muškog spola (61%) i bijele rase (99%) te imala stadij bolesti M1c (61%). Četrdeset i devet posto bolesnika nije uspješno odgovorilo na  $\geq 2$  prethodne linije liječenja.

Uz medijan praćenja od 12,9 mjeseci (raspon od 0,6 do 20,1), primarna mjera ishoda - potvrđena najbolja stopa ukupnog odgovora na liječenje (potpun odgovor + djelomičan odgovor), prema procjeni neovisnog odbora za praćenje, iznosila je 53% (95% CI: 44%, 62%). Medijan ukupnog preživljenja iznosio je 15,9 mjeseci (95% CI: 11,6; 18,3). Stopa ukupnog preživljenja nakon 6 mjeseci bila je 77% (95% CI: 70%, 85%), a nakon 12 mjeseci 58% (95% CI: 49%, 67%).

Prema retrospektivnom sekvencioniranju Sangerovom metodom, 9 od 132 bolesnika uključena u ispitivanje NP22657 imalo je tumore s pozitivnom mutacijom V600K. Od njih su 3 imala djelomičan odgovor na liječenje, 3 stabilnu bolest, 2 progresivnu bolest, a jedan bolesnik nije bio raspoloživ za analizu.

*Rezultati ispitivanja faze II (MO25743) u bolesnika s moždanim metastazama*

Provedeno je multicentrično ispitivanje vemurafeniba s jednom skupinom (N=146), odraslih bolesnika s histološki potvrđenim metastatskim melanomom pozitivnim na mutaciju BRAF V600 (potvrđeno testom cobas 4800 BRAF V600 Mutation Test) i moždanim metastazama. U ispitivanju su sudjelovale dvije kohorte u koje su se bolesnici uključivali istovremeno:

- Prvu kohortu činili su prethodno neliječeni bolesnici (N = 90): bolesnici koji prethodno nisu primili liječenje za moždane metastaze; bila je dopuštena prethodna sistemska terapija za metastatski melanom uz izuzetak BRAF inhibitora i MEK inhibitora.
- Drugu kohortu činili su prethodno liječeni bolesnici (N = 56): bolesnici koji su prethodno primili liječenje za moždane metastaze i kojima je bolest uznapredovala nakon tog liječenja. Bolesnici liječeni stereotaktičkom radioterapijom (SRT) ili kirurškim zahvatom morali su imati novu moždanu leziju mjerljivu prema RECIST kriterijima, koja se razvila nakon te prethodne terapije.

U ispitivanje je bilo uključeno ukupno 146 bolesnika. Većina je bolesnika bila muškog spola (61,6%) i bijele rase (92,5%), a medijan dobi iznosio je 54 godine (raspon: 26 do 83 godine); bolesnici su bili ravnomjerno raspodijeljeni između dvije kohorte. Medijan broja ciljnih moždanih lezija na početku ispitivanja iznosio je 2 (raspon: 1 do 5) u obje kohorte.

Primarna mjera ishoda za djelotvornost u ispitivanju bila je stopa najboljeg ukupnog odgovora (engl. *best overall response rate*, BORR) u mozgu bolesnika s metastatskim melanomom i prethodno neliječenim moždanim metastazama, prema ocjeni neovisnog ocjenjivačkog povjerenstva.

Sekundarne mjere ishoda uključivale su ocjenjivanje djelotvornosti vemurafeniba na temelju BORR-a u mozgu prethodno liječenih bolesnika, trajanje odgovora, preživljenje bez progresije bolesti (engl. *progression-free survival*, PFS) i ukupno preživljenje (engl. *overall survival*, OS) u bolesnika s melanomom koji je metastazirao u mozak (vidjeti tablicu 10).

**Tablica 10: Djelotvornost vemurafeniba u bolesnika s moždanim metastazama**

	1. kohorta Bez prethodnog liječenja n = 90	2. kohorta Prethodno liječeni n = 56	Ukupno n = 146
BORR <sup>a</sup> u mozgu Bolesnici s odgovorom, n (%) (95% CI) <sup>b</sup>	16 (17,8%) (10,5; 27,3)	10 (17,9%) (8,9; 30,4)	26 (17,8%) (12,0; 25,0)
Trajanje odgovora <sup>c</sup> u mozgu (n) Medijan (mjeseci) (95% CI) <sup>d</sup>	(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 ekstrakranijalni, n (%) <sup>a</sup>	26 (32,9%)	9 (22,5%)	35 (29,4%)
PFS – ukupno Medijan (mjeseci) <sup>e</sup> (95% CI) <sup>d</sup>	3,7 (3,6; 3,7)	3,7 (3,6; 5,5)	3,7 (3,6; 3,7)
PFS – samo mozak Medijan (mjeseci) <sup>e</sup> (95% CI) <sup>d</sup>	3,7 (3,6; 4,0)	4,0 (3,6; 5,5)	3,7 (3,6; 4,2)
OS Medijan (mjeseci) (95% CI) <sup>d</sup>	8,9 (6,1; 11,5)	9,6 (6,4; 13,9)	9,6 (6,9; 11,5)

<sup>a</sup> Stopa najboljeg ukupnog potvrđenog odgovora prema ocjeni neovisnog ocjenjivačkog povjerenstva, broj bolesnika s odgovorom, n (%)

<sup>b</sup> Dvostrani Clopper-Pearsonov interval pouzdanosti (CI) od 95%

<sup>c</sup> Trajanje odgovora prema ocjeni neovisnog ocjenjivačkog povjerenstva

<sup>d</sup> Procjena prema Kaplan-Meierovoj metodi

<sup>e</sup> Ocijenio ispitivač

## Pedijatrijska populacija

### *Rezultati iz ispitivanja faze I (NO25390) u pedijatrijskih bolesnika*

Provedeno je ispitivanje povećanja doze faze I u kojem se ocjenjivala primjena vemurafeniba u šest adolescentnih bolesnika s melanomom stadija IIIC ili IV pozitivnim na BRAF mutaciju V600. Svi liječeni bolesnici imali su najmanje 15 godina i najmanje 45 kg tjelesne težine. Tri su bolesnika liječena vemurafenibom u dozi od 720 mg dvaput na dan, a tri bolesnika vemurafenibom u dozi od 960 mg dvaput na dan. Maksimalna podnošljiva doza nije se mogla utvrditi. Iako su primijećeni slučajevi prolazne regresije tumora, stopa najboljeg ukupnog odgovora (BORR) iznosila je 0% (95% CI: 0%, 46%) na temelju potvrđenih odgovora. Ispitivanje je prekinuto zbog slabog uključivanja bolesnika. Vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni.

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

Prema kriterijima opisanima u Biofarmaceutskom sustavu klasifikacije vemurafenib je tvar klase IV (niska topljivost i permeabilnost). Farmakokinetički parametri za vemurafenib utvrđeni su pomoću nekompartmentalne analize u ispitivanjima faze I i faze III (u 20 bolesnika nakon 15 dana primjene doze od 960 mg dvaput na dan i 204 bolesnika u stanju dinamičke ravnoteže 22. dana) kao i populacijske farmakokinetičke analize koristeći zbirne podatke za 458 bolesnika, od kojih je 457 bilo bijele rase.

### Apsorpcija

Apsolutna bioraspoloživost tablete vemurafeniba od 240 mg nije poznata.

Nakon jednokratne doze od 960 mg (4 tablete od 240 mg), vemurafenib se apsorbira uz medijan  $T_{max}$  od približno 4 sata. Vemurafenib pokazuje veliku varijabilnost između bolesnika. U ispitivanju faze II,  $AUC_{0-8h}$  je prvoga dana primjene iznosio  $22,1 \pm 12,7 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ , a  $C_{max}$   $4,1 \pm 2,3 \mu\text{g/ml}$ . Nakon višestrukog doziranja dvaput na dan dolazi do nakupljanja vemurafeniba. U nekompartmentalnoj analizi nakon primjene doze od 960 mg dvaput na dan, 15. su dana vrijednosti AUC-a bile 15 do 17 puta, a vrijednosti  $C_{max}$  13 do 14 puta veće nego 1. dana, što daje  $AUC_{0-8h}$  od  $380,2 \pm 143,6 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  i  $C_{max}$  od  $56,7 \pm 21,8 \mu\text{g/ml}$  u stanju dinamičke ravnoteže.

Hrana (punomastan obrok) povećava relativnu bioraspoloživost jedne doze od 960 mg vemurafeniba. Omjeri geometrijskih sredina za  $C_{max}$  i AUC bili su 2,5 odnosno 4,6 do 5,1 puta veći kod uzimanja lijeka na pun želudac u odnosu na uzimanje natašte. Medijan  $T_{max}$  produljio se sa 4 na 7,5 sati kada je jedna doza vemurafeniba uzeta s hranom.

Učinak hrane na izloženost vemurafenibu u stanju dinamičke ravnoteže za sada nije poznat. Konstantno uzimanje vemurafeniba natašte moglo bi dovesti do značajno manje izloženosti u stanju dinamičke ravnoteže nego kada se lijek konstantno uzima uz obrok ili ubrzo nakon obroka. Očekuje se da će povremeno uzimanje vemurafeniba natašte imati ograničen utjecaj na izloženost u stanju dinamičke ravnoteže zbog velike kumulacije vemurafeniba u stanju dinamičke ravnoteže. Podaci o sigurnosti i djelotvornosti iz pivotalnih ispitivanja prikupljeni su u bolesnika koji su uzimali vemurafenim s hranom ili bez nje.

Do varijabilnosti u izloženosti može doći uslijed razlika u sadržaju tekućine u gastrointestinalnom traktu, volumenu, pH, motilitetu, vremenu prolaska te u sastavu žuči.

U stanju dinamičke ravnoteže prosječna je izloženost vemurafenibu u plazmi stabilna tijekom 24-satnog razdoblja, što pokazuje srednji omjer od 1,13 između koncentracija u plazmi prije te 2-4 sata nakon jutarnje doze.

Procjenjuje se da nakon peroralne doze konstanta brzine apsorpcije za populaciju bolesnika s metastatskim melanomom iznosi  $0,19 \text{ h}^{-1}$  (uz varijabilnost između bolesnika od 101%).

### Distribucija

Prividni volumen distribucije vemurafeniba u populaciji bolesnika s metastatskim melanomom procjenjuje se na 91 l (uz varijabilnost između bolesnika od 64,8%). Vemurafenib se u velikoj mjeri veže za proteine u ljudskoj plazmi *in vitro* (> 99%).

### Biotransformacija

Relativni udjeli vemurafeniba i njegovih metabolita određeni su u ispitivanju masene bilance u ljudi, uz peroralnu primjenu jednokratne doze vemurafeniba označenog radioizotopom  $^{14}\text{C}$ . Primarni enzim odgovoran za metabolizam vemurafeniba *in vitro* je CYP3A4. U ljudi su pronađeni i metaboliti konjugacije (glukuronidacije i glikolizacije). Međutim, dominantna sastavnica u plazmi je osnovni spoj (95%). Iako metabolizam ne rezultira značajnom količinom metabolita u plazmi, ne može se isključiti važnost metabolizma za izlučivanje.

### Eliminacija

Procjenjuje se da je prividni klirens vemurafeniba u populaciji bolesnika s metastatskim melanomom 29,3 l/dan (uz varijabilnost između bolesnika od 31,9%). Poluvrijeme eliminacije vemurafeniba u populaciji procijenjeno populacijskom farmakokinetičkom analizom iznosi 51,6 sati (raspon od 5. do 95. percentile pojedinačnih procijenjenih poluvremena je 29,8 - 119,5 sati).

U ispitivanju masene bilance u ljudi, kod peroralne se primjene vemurafeniba prosječno 95% doze ustanovi unutar 18 dana. Većina materijala koji potječe od vemurafeniba (94%) pronađe se u fecesu, a < 1% u urinu. Izlučivanje nepromijenjenog spoja putem žuči može predstavljati važan put eliminacije. Međutim, budući da nije poznata apsolutna bioraspoloživost, nije sigurno koliki je značaj izlučivanja jetrom i bubrezima za klirens osnovnog spoja vemurafeniba. Vemurafenib je supstrat i inhibitor P-gp *in vitro*.

## Posebne populacije

### *Starije osobe*

Na temelju populacijske farmakokinetičke analize, dob nema statistički značajan utjecaj na farmakokinetiku vemurafeniba.

### *Spol*

Populacijska farmakokinetička analiza ukazala je na 17% veći prividni klirens (CL/F) i 48% veći prividni volumen raspodjele (V/F) u muškaraca nego u žena. Nije jasno radi li se o utjecaju spola ili veličine tijela. Ipak, razlike u izloženosti nisu dovoljno velike da bi bilo opravdano prilagođavati dozu na temelju veličine tijela ili spola.

### *Oštećenje bubrežne funkcije*

U populacijskoj farmakokinetičkoj analizi u kojoj su korišteni podaci iz kliničkih ispitivanja u bolesnika s metastatskim melanomom, blago i umjereno oštećenje bubrežne funkcije nije utjecalo na prividni klirens vemurafeniba (klirens kreatinina > 40 ml/min). Nema podataka za bolesnike s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

### *Oštećenje jetrene funkcije*

Na temelju podataka iz pretkliničkih ispitivanja i ispitivanja masene bilance u ljudi, najveći dio vemurafeniba eliminira se putem jetre. U populacijskoj farmakokinetičkoj analizi u kojoj su korišteni podaci iz kliničkih ispitivanja u bolesnika s metastatskim melanomom, porast vrijednosti AST-a i ALT-a do tri puta iznad gornje granice normalnih vrijednosti nije utjecao na prividni klirens vemurafeniba. Podaci nisu dovoljni da bi se odredio učinak oštećenja metaboličke ili ekskretorne funkcije jetre na farmakokinetiku vemurafeniba (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

### *Pedijatrijska populacija*

Ograničeni farmakokinetički podaci prikupljeni u šest adolescentnih bolesnika u dobi između 15 i 17 godina s melanomom stadija IIIC ili IV pozitivnim na BRAF mutaciju V600 ukazuju na to da su farmakokinetičke značajke vemurafeniba u adolescenata u načelu slične onima u odraslih. Vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni.

## **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Neklinički profil sigurnosti vemurafeniba ispitan je u štakora, pasa i kunića.

Ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza pokazala su da su u pasa ciljni organi jetra i koštana srž. U 13-tjednom istraživanju u pasa opaženi su reverzibilni toksični učinci u jetri (hepatocelularna nekroza i degeneracija) pri izloženosti manjoj od izloženosti očekivane u kliničkoj primjeni (na temelju usporedbe AUC-a). U jednoga je psa u prijevremeno prekinutom 39-tjednom istraživanju (doziranje dvaput na dan) pri izloženosti sličnoj izloženosti očekivanoj u kliničkoj primjeni (na temelju usporedbe AUC-a) opažena fokalna nekroza koštane srži. U istraživanju citotoksičnosti za koštanu srž *in vitro* opažena je neznatna citotoksičnost za neke populacije limfo- i hematopoetskih stanica u štakora, pasa i u ljudi pri klinički značajnim koncentracijama.

Vemurafenib se pokazao fototoksičnim *in vitro*, u kulturi mišjih fibroblasta nakon ozračivanja UVA zrakama, ali ne i *in vivo* u ispitivanju na štakorima pri dozama do 450 mg/kg na dan (izloženost manja od izloženosti očekivane u kliničkoj primjeni, na temelju usporedbe AUC-a). Nisu provedena posebna ispitivanja na životinjama kako bi se procijenio učinak vemurafeniba na plodnost. Međutim, u ispitivanju toksičnosti ponovljenih doza nisu opažene histopatološke promjene na reproduktivnim organima mužjaka ni ženki štakora i pasa pri dozama do 450 mg/kg na dan (izloženost manja od izloženosti očekivane u kliničkoj primjeni na temelju usporedbe AUC-a). U ispitivanjima embrio-fetalnog razvoja nije uočena teratogenost pri dozama do 250 mg/kg na dan u štakora, odnosno do 450 mg/kg na dan u kunića, kojima se postigla izloženost manja od izloženosti očekivane u kliničkoj primjeni (na temelju usporedbe AUC-a). S obzirom da su razine izloženosti u ispitivanjima embrio-fetalnog razvoja bile niže od izloženosti u kliničkoj primjeni na temelju usporedbe AUC-a, teško je odrediti do koje se mjere ti rezultati mogu ekstrapolirati na ljude. Stoga se ne može isključiti

mogućnost da vemurafenib utječe na fetus. Nisu provedena ispitivanja prenatalnog i postnatalnog razvoja.

U testovima *in vitro* (bakterijska mutacija [AMES test], aberacija kromosoma u humanim limfocitima) ni u mikronukleus testu koštane srži štakora *in vivo* provedenima s vemurafenibom nisu otkriveni znakovi genotoksičnosti.

Nisu provedena ispitivanja kancerogenosti vemurafeniba.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

#### Jezgra tablete

karmelozanatrij, umrežena  
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni  
magnezijev stearat  
hidroksipropilceluloza

#### Film ovojnica

poli(vinilni alkohol)  
titanijev dioksid (E171)  
makrogol 3350  
talk  
željezov oksid, crveni (E172)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok valjanosti**

3 godine.

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Aluminij/aluminij perforirani blisteri djeljivi na jedinične doze.  
Veličina pakiranja: 56 x 1 filmom obložena tableta (7 blistera s 8 x 1 tabletom)

### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Ujedinjeno Kraljevstvo

**8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/12/751/001

**9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 17. veljače 2012.

Datum posljednje obnove odobrenja: 22. rujna 2016.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu> .

**PRILOG II.**

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**



## **A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

## **B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

## **C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

### **• Periodička izvješća o neškodljivosti**

Zahtjevi za podnošenje periodičkih izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

## **D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

### **• Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

**PRILOG III.**  
**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**

## **A. OZNAČIVANJE**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Zelboraf 240 mg filmom obložene tablete  
vemurafenib

**2. NAVOĐENJE DJELATNE/(IH) TVARI**

Jedna filmom obložena tableta sadrži 240 mg vemurafeniba (u obliku koprecipitata vemurafeniba i hipromeloze acetatsukcinata).

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

56 x 1 filmom obložena tableta

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku  
Za primjenu kroz usta

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece

**7. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA, AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Ujedinjeno Kraljevstvo

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/12/751/001

**13. BROJ SERIJE**

Broj serije

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

Lijek se izdaje na recept

**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

zelboraf

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**  
**PERFORIRANI BLISTER DJELJIV NA JEDINIČNE DOZE**

**1. NAZIV LIJEKA**

Zelboraf 240 mg tablete  
vemurafenib

**2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Roche Registration Ltd.

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. DRUGO**

## **B. UPUTA O LIJEKU**

## Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

### Zelboraf 240 mg filmom obložene tablete vemurafenib

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

#### Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Zelboraf i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Zelboraf
3. Kako uzimati Zelboraf
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Zelboraf
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### 1. Što je Zelboraf i za što se koristi

Zelboraf je lijek za liječenje raka koji sadrži djelatnu tvar vemurafenib. Koristi se za liječenje odraslih bolesnika s melanomom koji se proširio u druge dijelove tijela ili se ne može kirurški odstraniti.

Smije se koristiti samo u bolesnika čiji tumor ima promjenu (mutaciju) gena "BRAF". Moguće je da je ta promjena izazvala razvoj melanoma.

Zelboraf ciljano djeluje na proteine koje stvara taj promijenjeni gen te usporava ili zaustavlja napredovanje raka.

#### 2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Zelboraf

##### Nemojte uzimati Zelboraf:

- ako ste **alergični** (preosjetljivi) na vemurafenib ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.). Simptomi alergijske reakcije mogu obuhvaćati oticanje lica, usana ili jezika, otežano disanje, osip ili osjećaj da ćete se onesvijestiti.

##### Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego uzmete Zelboraf.

##### Alergijske reakcije

- **Dok uzimate Zelboraf mogu nastupiti alergijske reakcije, koje mogu biti teške.** Prestanite uzimati Zelboraf i odmah potražite liječničku pomoć ako imate bilo koji simptom alergijske reakcije poput oticanja lica, usana ili jezika, otežanog disanja, osipa ili osjećaja da ćete se onesvijestiti.

##### Teške kožne reakcije

- **Dok uzimate Zelboraf mogu nastati teške kožne reakcije.** Prestanite uzimati Zelboraf i odmah se obratite liječniku ako dobijete osip kože s bilo kojim od sljedećih simptoma: mjehurići na koži, mjehurići ili afte u ustima, ljuštenje kože, vrućica, crvenilo ili oticanje lica, šaka ili tabana.



### Rak u povijesti bolesti

- **Obavijestite liječnika ako ste bolovali od neke druge vrste raka osim melanoma** jer Zelboraf može prouzročiti napredovanje nekih vrsta raka.

### Reakcije na terapiju zračenjem

- **Obavijestite liječnika ako ste primili ili trebate primiti terapiju zračenjem** jer Zelboraf može pogoršati nuspojave liječenja zračenjem.

### Srčani poremećaj

- **Obavijestite liječnika ako imate neki srčani poremećaj, poput promjene električne aktivnosti srca koja se zove "produljenje QT-interval".** Liječnik će prije i tijekom liječenja lijekom Zelboraf obavljati pretrage kako bi provjerio radi li Vam srce pravilno. Ako bude potrebno, liječnik može odlučiti privremeno prekinuti liječenje, ili ga u potpunosti obustaviti.

### Tegobe s očima

- **Dok uzimate Zelboraf, liječnik Vam mora pregledati oči.** Odmah obavijestite liječnika ako se tijekom liječenja pojave bol, oticanje ili crvenilo očiju, zamagljen vid ili druge promjene vida.

### Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva

- Obavijestite liječnika ako primijetite bilo kakvo neuobičajeno zadebljanje dlanova praćeno zatezanjem prstiju prema unutra ili bilo kakvo neuobičajeno zadebljanje tabana koje može biti bolno.

### Pregledi kože prije, tijekom i nakon liječenja

- **Ako primijetite bilo kakve promjene na koži dok uzimate ovaj lijek, što prije se obratite liječniku.**
- Redovito tijekom liječenja i do 6 mjeseci nakon završetka liječenja liječnik Vam mora pregledavati kožu zbog moguće pojave jedne vrste raka kože koji se zove "planocelularni karcinom kože".
- To se oštećenje obično javlja na koži oštećenoj suncem, ne širi se i može se izliječiti kirurškim odstranjivanjem.
- Ako Vaš liječnik otkrije ovu vrstu raka kože, liječit će ga, ili će Vas uputiti na liječenje drugom liječniku.
- Osim toga, liječnik Vam mora pregledati glavu, vrat, usnu šupljinu i limfne čvorove, a redovito ćete ići na snimanja CT-om. To su mjere opreza u slučaju da se planocelularni karcinom razvije na unutarnjim organima. Također se prije početka i na kraju liječenja preporučuje pregled spolnih organa (za žene) i čmara.
- Dok uzimate Zelboraf, mogu se razviti novi melanomi. Oni se obično kirurški odstrane i bolesnici nastavljaju s liječenjem. Kontrole tih oštećenja kože provode se na isti način kako je ranije navedeno za planocelularni karcinom kože.

### Tegobe s bubrezima ili jetrom

- **Recite liječniku ako imate tegoba s bubrezima ili jetrom.** One mogu utjecati na djelovanje lijeka Zelboraf. Liječnik će provoditi i neke krvne pretrage kako bi provjerio rad jetre i bubrega prije nego što počnete uzimati Zelboraf i tijekom liječenja.

### Zaštita od sunca

- Ako uzimate Zelboraf, možete postati osjetljiviji na sunce i zadobiti opekline od sunca koje mogu biti ozbiljne. Tijekom liječenja, **izbjegavajte izlaganje svoje kože izravnom sunčevom svjetlu.**
- Ako planirate izlaziti na sunce:
  - odjenite odjeću koja će zaštititi kožu, uključujući glavu i lice, ruke i noge;
  - na usne nanesite balzam, a na kožu sredstvo za zaštitu od sunca širokog spektra (zaštitni faktor najmanje 30, nanositi svaka 2-3 sata).
- To će pomoći da se zaštitite od sunčanih opekline.

## Djeca i adolescenti

Zelboraf se ne preporučuje djeci i adolescentima. Nisu poznati učinci lijeka Zelboraf u osoba mlađih od 18 godina.

## Drugi lijekovi i Zelboraf

**Prije započinjanja liječenja obavijestite svog liječnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove** (uključujući i one koje ste sami kupili u ljekarni, supermarketu ili specijaliziranoj prodavaonici). Ovo je jako važno jer uzimanje više od jednog lijeka u isto vrijeme može pojačati ili oslabiti učinak lijekova.

### Naročito recite liječniku ako uzimate:

- Lijekove za koje je poznato da utječu na rad srca:
  - lijekove za tegobe sa srčanim ritmom (npr. kinidin, amiodaron)
  - lijekove za liječenje depresije (npr. amitriptilin, imipramin)
  - lijekove za liječenje bakterijskih infekcija (npr. azitromicin, klaritromicin)
  - lijekove za liječenje mučnine i povraćanja (npr. ondansetron, domperidon).
- Lijekove koji se odstranjuju iz organizma uglavnom putem metaboličkih bjelančevina pod nazivom CYP1A2 (npr. kofein, olanzapin, teofilin), CYP3A4 (npr. pojedini oralni kontraceptivi) ili CYP2C8.
- Lijekove koji djeluju na protein pod nazivom P-gp ili BCRP (npr. verapamil, ciklosporin, ritonavir, kinidin, itrakonazol, gefitinib).
- Lijekove na koje može djelovati protein pod nazivom P-gp (npr. aliskiren, kolhicin, digoksin, everolimus, feksofenadin) ili protein pod nazivom BCRP (npr. metotreksat, mitoksantron, rosuvastatin).
- Lijekove koji stimuliraju metaboličke bjelančevine CYP3A4 ili metabolički proces koji se zove glukuronidacija (npr. rifampicin, rifabutin, karbamazepin, fenitoin ili gospina trava).
- Lijek za sprječavanje stvaranja krvnih ugrušaka pod nazivom varfarin.
- Lijek koji se zove ipilimumab, drugi lijek za liječenje melanoma. Kombinacija ovog lijeka s lijekom Zelboraf se ne preporučuje zbog povećanog štetnog djelovanja na jetru.

Ako uzimate neki od tih lijekova (ili niste sigurni), molimo obratite se svom liječniku prije nego uzmete Zelboraf.

## Trudnoća i dojenje

- **Koristite odgovarajuću metodu kontracepcije tijekom liječenja** i još najmanje 6 mjeseci nakon završetka liječenja. Zelboraf može umanjiti djelotvornost nekih oralnih kontraceptiva. Recite liječniku ako uzimate neki oralni kontraceptiv.
- Zelboraf se ne preporučuje za primjenu u trudnoći osim ako Vaš liječnik ne smatra da dobiti liječenja za majku nadilazi rizike za dijete. Nema podataka o sigurnosti primjene lijeka Zelboraf u trudnica. Recite liječniku ako ste trudni ili planirate trudnoću.
- Nije poznato izlučuju li se sastojci lijeka Zelboraf u majčino mlijeko. Tijekom liječenja lijekom Zelboraf dojenje se ne preporučuje.

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

## Upravljanje vozilima i strojevima

Zelboraf ima nuspojave koje mogu utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima. Obratite pozornost na umor ili probleme s očima koji mogu predstavljati razlog da ne upravljate vozilom.

### 3. Kako uzimati Zelboraf

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ako niste sigurni.

#### Koliko tableta trebate uzeti

- Preporučena doza je 4 tablete dvaput na dan (ukupno 8 tableta).
- Uzmite 4 tablete ujutro. Zatim uzmite 4 tablete navečer.
- Ako se pojave nuspojave, liječnik može odlučiti da nastavite s liječenjem, ali uz nižu dozu. Uvijek uzmite Zelboraf točno onako kako Vam je rekao Vaš liječnik.
- U slučaju da povratite, nastavite uzimati Zelboraf na uobičajen način i nemojte uzeti dodatnu dozu.

#### Uzimanje tableta

- Zelboraf nemojte redovito uzimati na prazan želudac.
- Tablete progutajte cijele, s čašom vode. Tablete nemojte žvakati niti drobiti.

#### Ako uzmete više lijeka Zelboraf nego što ste trebali

Ako ste uzeli više lijeka Zelboraf nego što ste trebali, odmah se obratite svom liječniku. Uzimanje prevelike količine lijeka Zelboraf može povećati vjerojatnost nuspojava i njihovu težinu. Nisu zabilježeni slučajevi predoziranja lijekom Zelboraf.

#### Ako ste zaboravili uzeti Zelboraf

- Ako zaboravite uzeti dozu lijeka, a do sljedeće je doze preostalo više od 4 sata, uzmite dozu čim se sjetite. Uzmite sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme.
- Ako je do sljedeće doze ostalo manje od 4 sata, preskočite propuštenu dozu. Zatim uzmite sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme.
- Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

#### Ako prestanete uzimati Zelboraf

Važno je da nastavite uzimati Zelboraf onoliko dugo koliko Vam ga liječnik propisuje. U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku.

### 4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, Zelboraf može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Ozbiljne alergijske reakcije

Ako nastupi nešto od sljedećeg:

- oticanje lica, usana ili jezika
- otežano disanje
- osip
- osjećaj da ćete se onesvijestiti,

odmah pozovite liječnika. Nemojte više uzimati Zelboraf dok ne porazgovarate s liječnikom.

U bolesnika koji su prije, tijekom ili nakon liječenja lijekom Zelboraf liječeni zračenjem može doći do pogoršanja nuspojava liječenja zračenjem. To se može dogoditi u područjima koja su bila zračena, poput kože, jednjaka, mokraćnog mjehura, jetre, rektuma i pluća.

Odmah obavijestite liječnika ako primijetite bilo koji od sljedećih simptoma:

- kožni osip, mjehure po koži, ljuštenje ili promjenu boje kože
- nedostatak zraka koji može biti praćen kašljem, vrućicom ili zimicom (pneumonitis)
- otežano gutanje ili bol prilikom gutanja, bol u prsištu, žgaravicu ili povrat kiseline (ezofagitis).

**Molimo, što prije se obratite svom liječniku ako primijetite bilo kakve promjene na koži.**

Nuspojave su u daljnjem tekstu navedene prema učestalosti pojavljivanja:

Vrlo česte (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- osip, svrbež, suha ili ljuskava koža
- kožni problemi uključujući bradavice
- jedna vrsta raka kože (planocelularni karcinom kože)
- sunčane opekline, povećana osjetljivost na sunce
- gubitak apetita
- glavobolja
- promjene osjeta okusa
- proljev
- zatvor
- mučnina, povraćanje
- opadanje kose
- bol u zglobovima ili mišićima, mišićno-koštana bol
- bol u udovima
- bol u leđima
- osjećaj umora (izmorenost)
- vrućica
- oticanje, obično nogu (periferni edem)
- promjene rezultata testova jetrene funkcije (povišen GGT)
- kašalj.

Česte (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- vrste raka kože (karcinom bazalnih stanica, novi primarni melanom)
- palmarno-plantarni sindrom (tj. crvenilo, ljuštenje kože ili mjehurići na šakama i stopalima)
- zadebljanje tkiva ispod dlana koje može uzrokovati zatezanje prstiju prema unutra; u teškim slučajevima može dovesti do onesposobljenosti
- upala oka (uveitis)
- Bellova paraliza (oblik paralize lica koji je često reverzibilan)
- trnci ili žarenje u šakama i stopalima
- upala zglobova
- upala korijena dlake
- gubitak tjelesne težine
- promjene rezultata testova jetrene funkcije (povišeni ALT, alkalna fosfataza i bilirubin)
- omaglica
- promjene električne aktivnosti srca (produljenje QT-intervalu)
- upala potkožnog masnog tkiva.
- odstupanja u nalazima krvnih pretraga bubrežne funkcije (povišena vrijednost kreatinina).

Manje česte (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):

- alergijske reakcije koje mogu obuhvaćati oticanje lica i otežano disanje
- blokada dotoka krvi u dio oka (okluzija vene mrežnice)
- tegobe sa živcima koje mogu izazvati bol, gubitak osjeta i/ili mišićnu slabost (periferna neuropatija)
- upala krvnih žila
- upala gušterače
- promjene rezultata laboratorijskih testova jetrene funkcije ili oštećenje tkiva jetre, uključujući teška oštećenja tkiva jetre gdje je jetra oštećena do te mjere da nije u mogućnosti u potpunosti obavljati svoju funkciju.
- vrsta raka kože (planocelularni karcinom koji nije na koži)

- zadebljanje dubinskog tkiva ispod tabana koje u teškim slučajevima može uzrokovati onesposobljenost
- smanjen broj bijelih krvnih stanica (neutropenija)

Rijetke (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba):

- pogoršanje već postojećih vrsta raka s mutacijama gena RAS (kronične mijelomonocitne leukemije, adenokarcinoma gušterače)
- vrsta teške kožne reakcije koju karakterizira osip praćen vrućicom i upalom unutarnjih organa, primjerice jetre ili bubrega
- vrste oštećenja tkiva bubrega koje karakterizira upala (akutni intersticijski nefritis) ili oštećenje bubrežnih tubula (akutna tubularna nekroza).

### **Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## **5. Kako čuvati Zelboraf**

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Zelboraf se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i blisteru iza oznake „Rok valjanosti“/ „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## **6. Sadržaj pakiranja i druge informacije**

### **Što Zelboraf sadrži**

- Djelatna tvar je vemurafenib. Jedna filmom obložena tableta sadrži 240 miligrama (mg) vemurafeniba (u obliku koprecipitata vemurafeniba i hipromeloze acetatsukcinata).
- Drugi sastojci su:
  - jezgra tablete: koloidni bezvodni silicijev dioksid, umrežena karmelozanatrij, hidroksipropilceluloza i magnezijev stearat.
  - film ovojnica: crveni željezov oksid, makrogol 3350, polivinilni alkohol, talk i titanijev dioksid.

### **Kako Zelboraf izgleda i sadržaj pakiranja**

Zelboraf 240 mg filmom obložene tablete su ružičasto-bijele do narančasto-bijele boje. Ovalnog su oblika, s utisnutom oznakom "VEM" na jednoj strani.

Dostupne su u aluminijskom perforiranom blister pakiranju djeljivom na jedinične doze, u veličini pakiranja od 56 x 1 tablete.

### **Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW  
Ujedinjeno Kraljevstvo

**Proizvođač**

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

Рош България ЕООД  
Тел: +359 2 818 44 44

**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 47 22 333

**Ireland**

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

**Lietuva**

UAB "Roche Lietuva"  
Tel: +370 5 2546799

**Luxembourg/Luxemburg**

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

**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

**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

**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

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u <{MM/GGGG}>**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

**PRILOG IV.**

**ZNANSTVENI ZAKLJUČCI I RAZLOZI ZA IZMJENU UVJETA ODOBRENJA ZA  
STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**



## **Znanstveni zaključci**

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o ocjeni periodičkog(ih) izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR) za vemurafenib, znanstveni zaključci CHMP-a su sljedeći:

Nositelj odobrenja ocijenio je signal za Dupuytrenovu kontrakturu/fibromatozu/Peyronijevu bolest. Od procijenjene izloženosti 46 000 bolesnika, ukupno je bilo 11 slučajeva Dupuytrenove kontrakture i 4 slučaja plantarne fibromatoze kod kojih se razmatrala moguća povezanost s liječenjem vemurafenibom. Informacije o lijeku ažuriraju se kako bi se uvrstila posebna upozorenja i mjere opreza pri primjeni u slučaju Dupuytrenove kontrakture i plantarne fascijalne fibromatoze. Obje nuspojave uključene su u informacije o lijeku, s učestalošću “često” odnosno “manje često”.

Stoga, u pogledu podataka navedenih u pregledanom PSUR-u, PRAC smatra da su izmjene informacija o lijeku za lijekove koji sadrže vemurafenib opravdane.

CHMP je suglasan sa znanstvenim zaključcima koje je donio PRAC.

### **Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

Na temelju znanstvenih zaključaka za vemurafenib, CHMP smatra da je omjer koristi i rizika lijeka(ova) koji sadrži(e) vemurafenib nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

CHMP predlaže izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet.