

SAŽETAK KARAKTERISTIKA 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 kompletan popis pomoćnih supstanci 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 ljekar s iskustvom u primjeni lijekova protiv kancera.

Prije primjene vemurafeniba kod pacijenta 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, ali 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 tabele 1 i 2 u nastavku teksta).

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.

Prilagođavanje doziranja

Liječenje nuspojava ili produženja QTc-intervalu može zahtijevati smanjenje doze, privremeni prekid i/ili trajnu obustavu liječenja (vidjeti tabele 1 i 2). Ne preporučuje se prilagođavanje doziranja koje bi rezultiralo dozom manjom od 480 mg dvaput na dan.

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

Tabela 1: Raspored prilagođavanja doze na osnovu stepena bilo koje nuspojave

Stepen (CTC-AE) ^(a)	Preporučeno prilagođavanje doze
Stepen 1 ili Stepen 2 (podnošljivo)	Održavati dozu vemurafeniba od 960 mg dvaput na dan.
Stepen 2 (nepodnošljivo) ili Stepen 3	
Prvi nastup bilo koje nuspojave 2. ili 3. stepena	Prekinuti liječenje dok se ne postigne najviše 1. stepen. 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 2. ili 3. stepena, ili trajanje nuspojave nakon prekida liječenja	Prekinuti liječenje dok se ne postigne najviše 1. stepen. 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 2. ili 3. stepena, ili trajanje nuspojave nakon drugog sniženja doze	Trajno obustaviti liječenje.
Stepen 4	
Prvi nastup bilo koje nuspojave 4. stepena	Trajno obustaviti ili privremeno prekinuti liječenje vemurafenibom dok se ne postigne najviše 1. stepen. 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 4. stepena, ili trajanje bilo koje nuspojave 4. stepena nakon prvog sniženja doze	Trajno obustaviti liječenje.

^(a) Intenzitet kliničkih nuspojava stepenovan prema Zajedničkim terminološkim kriterijima za nuspojave (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*, verzija 4.0, CTC-AE).

U nekontroliranom otvorenom ispitivanju faze II kod prethodno liječenih pacijenata s metastatskim melanomom opaženo je produženje QT-intervalu u zavisnosti od izloženosti lijeku. U liječenju produženja QTc-intervalu može biti potrebno primijeniti specifične mjere praćenja (vidjeti dio 4.4).

Tabela 2: Raspored prilagođavanja doze na osnovu produženja QT-intervalu

QTc-interval	Preporučeno prilagođavanje doze
QTc > 500 ms na početku liječenja	Liječenje se ne preporučuje.
Produženje QTc na >500 ms i promjena za >60 ms u odnosu na vrijednosti prije liječenja	Trajno obustaviti liječenje.
Prvi nastup produženja QTc na >500 ms tokom 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 produženja QTc na >500 ms tokom 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 produženja QTc na >500 ms tokom liječenja, a promjena u odnosu na vrijednosti prije liječenja ostaje <60 ms	Trajno obustaviti liječenje.

Posebne populacije

Starije osobe

Nije potrebno posebno prilagođavati dozu pacijentima starijima od 65 godina.

Oštećenje bubrežne funkcije

Podaci za pacijente s oštećenjem bubrežne funkcije su ograničeni. Ne može se isključiti rizik od povećane izloženosti lijeku kod pacijenata s teškim oštećenjem bubrežne funkcije. Pacijente s teškim oštećenjem bubrežne funkcije treba pomno nadzirati (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Podaci za pacijente s oštećenjem funkcije jetre su ograničeni. Budući da se vemurafenib iz organizma eliminiše putem jetre, kod pacijenata s umjerenim do teškim oštećenjem funkcije jetre, izloženost lijeku može biti povećana, te ih treba pomno nadzirati (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost vemurafeniba kod 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 kod pacijenata koji nisu bijele rase. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

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

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na aktivnu supstancu ili neku od pomoćnih supstanci navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Prije primjene vemurafeniba kod pacijenata se validiranim testom mora potvrditi da je tumor pozitivan na BRAF V600 mutaciju. Djelotvornost i sigurnost primjene vemurafeniba nisu s dovoljnom sigurnošću utvrđene kod pacijenata koji imaju tumor s rijetkim BRAF V600 mutacijama koje nisu V600E i V600K (vidjeti dio 5.1). Vemurafenib se ne smije primjenjivati kod pacijenata 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. Kod pacijenata koji razviju tešku reakciju preosjetljivosti potrebno je trajno obustaviti liječenje vemurafenibom.

Dermatološke reakcije

Kod pacijenata 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 sistemske simptome (DRESS) (vidjeti dio 4.8). Kod pacijenata koji razviju tešku kožnu reakciju potrebno je trajno obustaviti liječenje vemurafenibom.

Pojačavanje radijacijske toksičnosti

Kod pacijenata liječenih radioterapijom prije, tokom 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 istovremene ili sekvencijske primjene vemurafeniba s radioterapijom.

Produženje QT-interval

U nekontrolisanom otvorenom kliničkom ispitivanju faze II u prethodno liječenih bolesnika s metastatskim melanomom opaženo je produženje QT-interval ovisno o izloženosti lijeku (vidjeti dio 4.8). Produženje QT-interval može dovesti do povećanog rizika za ventrikularne aritmije, uključujući polimorfnu ventrikularnu tahikardiju (*Torsade de Pointes*). Terapija vemurafenibom se ne preporučuje kod pacijenata s nepopravljivim poremećajima elektrolita (uključujući magnezij), sindromom produženog QT-interval, te kod onih koji uzimaju lijekove za koje je poznato da produžavaju QT-interval.

Kod svih pacijenata se moraju kontrolisati elektrokardiogram (EKG) i elektrolitni status (uključujući magnezij) prije započinjanja liječenja vemurafenibom, nakon mjesec dana liječenja kao i nakon promjene doze.

Dodatne kontrole preporučuju se naročito kod pacijenata 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 kod pacijenata koji imaju QTc >500 milisekundi (ms). Ako tokom liječenja QTc-interval premaši 500 ms, treba privremeno prekinuti liječenje vemurafenibom, korigovati poremećaje elektrolita (uključujući magnezij), te kontrolisati srčane faktore rizika za produženje 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 tabeli 2. Ako je QT-interval >500 ms, a ujedno je produžen 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

Kod pacijenata liječenih vemurafenibom zabilježeni su slučajevi planocelularnog karcinoma kože (koji uključuju one klasificirane kao keratoakantom ili podtipove mješovitog keratoakantoma) (vidjeti dio 4.8). Kod svih pacijenata se preporučuje dermatološka procjena prije započinjanja liječenja, te rutinski nadzor tokom terapije. Svaku sumnjivu kožnu leziju potrebno je hirurški odstraniti, poslati na dermatopatološku analizu i liječiti prema lokalnim standardnim terapijskim protokolima. Ljekar koji propisuje lijek mora mjesečno kontrolisati pacijenta tokom, te do šest mjeseci po završetku liječenja planocelularnog karcinoma kože. Kod pacijenata kod kojih se razvije planocelularni karcinom kože preporučuje se nastaviti liječenje bez prilagođavanja doze. Nadzor je potrebno provoditi tokom 6 mjeseci nakon prestanka liječenja vemurafenibom ili do započinjanja terapije nekim drugim lijekom za liječenje neoplazmi. Pacijente je potrebno savjetovati da svog ljekara obavijeste o svakoj promjeni na koži.

Planocelularni karcinom koji nije na koži

U kliničkim ispitivanjima u kojima su pacijenti primali vemurafenib zabilježeni su slučajevi planocelularnog karcinoma koji nije bio lokalizovan na koži. Prije započinjanja terapije, kao i svaka 3 mjeseca tokom liječenja potrebno je uraditi pregled glave i vrata pacijenta koji se minimalno mora sastojati od inspekcije sluznice usne šupljine i palpacije limfnih čvorova.

Osim toga, pacijentima je potrebno napraviti kompjuteriziranu tomografiju (CT) toraksa, i to prije i svakih 6 mjeseci tokom 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, tokom 6 mjeseci ili do započinjanja liječenja nekim drugim lijekom za liječenje neoplazmi potrebno je provoditi nadzor radi otkrivanja eventualnog planocelularnog karcinoma koji nije lokalizovan na koži. Svako odstupanje od normalnih nalaza treba liječiti u skladu sa kliničkom praksom.

Novi primarni melanom

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

Druge maligne bolesti

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

Pankreatitis

Kod ispitanika liječenih vemurafenibom prijavljen je pankreatitis. Neobjašnjiva bol u abdomenu hitno mora biti ispitana (uključujući određivanje vrijednosti serumske amilaze i lipaze). Pacijenti moraju biti pod strogim nadzorom kada ponovo započnu 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 jetrinih enzima (transaminaza i alkalne fosfataze) i bilirubina potrebno je odrediti prije započinjanja liječenja i kontrolisati jednom mjesečno tokom liječenja, ili prema kliničkoj indikaciji. Odstupanja od normalnih vrijednosti laboratorijskih testova potrebno je korigovati 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 kontrolisati ga tokom liječenja u skladu sa kliničkom indikacijom (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8).

Oštećenje funkcije jetre

Kod pacijenata s oslabljenom funkcijom jetre nije potrebno prilagođavanje početne doze. Pacijenti s blago oslabljenom funkcijom jetre uslijed metastaza na jetri, a bez hiperbilirubinemije, mogu se kontrolisati u skladu s opštim preporukama. Podaci za pacijente s umjerenim do teškim oštećenjem funkcije jetre su vrlo ograničeni. Kod pacijenata s umjerenim do teškim oštećenjem funkcije jetre može doći do veće izloženosti lijeku (vidjeti dio 5.2). Savjetuje se pažljiv nadzor, naročito nakon prvih nekoliko sedmica liječenja, jer se lijek može tokom dužeg razdoblja akumulirati (više sedmica). Osim toga, preporučuje se tokom prva tri mjeseca jednom mjesečno kontrolisati EKG.

Oštećenje bubrežne funkcije

Kod pacijenata s blagim ili umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije nije potrebno prilagođavanje početne doze. Podaci za pacijente s teškim oštećenjem bubrežne funkcije su vrlo ograničeni (vidjeti dio 5.2). Vemurafenib je potrebno primjenjivati oprezno kod pacijenata s teškim oštećenjem bubrežne funkcije i takve pacijente treba pomno nadzirati.

Fotosenzitivnost

Kod pacijenata koji su primali vemurafenib u kliničkim ispitivanjima zabilježena je blaga do umjerena fotosenzitivnost (vidjeti dio 4.8). Svim pacijentima potrebno je savjetovati da izbjegavaju izlaganje suncu dok uzimaju vemurafenib. Pacijentima 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 ≥ 30) pri boravku na otvorenom kako bi se zaštitili od opekotina.

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

Dupuytrenova kontraktura i plantarna fascijalna fibromatoza

Kod primjene vemurafeniba prijavljene su Dupuytrenova kontraktura i plantarna fascijalna fibromatoza. Većina slučajeva bili su 1. ili 2. stepena težine, ali su prijavljeni i teški, onesposobljavajući slučajevi Dupuytrenove kontrakture (vidjeti dio 4.8).

U takvim slučajevima dozu lijeka treba smanjiti uz privremen prekid terapije, ili je terapiju potrebno trajnoo obustaviti. (vidjeti dio 4.2)

Djelovanje 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. Ne preporučuje se istovremena primjena vemurafeniba sa lijekovima koji imaju usku terapijsku širinu, a metaboliziraju se putem CYP1A2 i CYP3A4. Prije početka istovremene primjene sa vemurafenibom potrebno je razmotriti prilagođavanje doze lijekova koji se pretežno metaboliziraju putem CYP1A2 ili CYP3A4 na osnovu njihove terapijske širine (vidjeti dijelove 4.5 i 4.6).

Budite oprezni i razmotrite dodatno praćenje međunarodnog normaliziranog omjera (engl. *International Normalised Ratio*, INR) kada se vemurafenib primjenjuje istovremeno sa varfarinom. Vemurafenib može povećati plazmatsku izloženost lijekovima koji su supstrati P-gp-a. Potrebno je oprez kada se vemurafenib primjenjuje istovremeno sa supstratima P-gp-a. Može se razmotriti smanjenje doze i/ili dodatno praćenje nivoa lijekova koji su supstrati P-gp-a i imaju uzak terapijski indeks (npr. digoksin, dabigatraneteksilat, aliskiren) ako se ti lijekovi primjenjuju istovremeno sa vemurafenibom (vidjeti dio 4.5)

Djelovanje drugih lijekova na vemurafenib

Istovremena primjena snažnih induktora CYP3A4, P-gp-a i glukuronidacije (npr. rifampicina, rifabutina, karbamazepina, fenitoina ili gospine trave/kantariona (*Hypericum perforatum*) [hipericin]) može dovesti do smanjene izloženosti vemurafenibu, pa je treba izbjegavati kad god je moguće (vidjeti dio 4.5). Potrebno je razmotriti primjenu drugih lijekova sa manjim indukcijskim potencijalom kako bi se održala djelotvornost vemurafeniba. Potrebno je oprez kada se vemurafenib primjenjuje sa snažnim inhibitorima CYP3A4/P-gp-a. Pacijente je potrebno pažljivo nadzirati zbog sigurnosti, te prilagoditi dozu ako je to klinički indicirano (vidjeti tabelu 1 u dijelu 4.2).

Istovremena primjena s ipilimumabom

U ispitivanju faze I su prilikom istovremene primjene ipilimumaba (3 mg/kg) i vemurafeniba (960 mg 2x dnevno ili 720 mg 2x dnevno) prijavljeni asimptomatski porast transaminaza (ALT/AST >5 x GGN) i bilirubina (ukupni bilirubin >3x GGN) 3. stepena. Na osnovu ovih preliminarnih podataka, istovremena primjena ipilimumaba i vemurafeniba se ne preporučuje.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Djelovanje vemurafeniba na enzime koji metaboliziraju lijekove

Rezultati ispitivanja interakcija između lijekova *in vivo* kod bolesnika sa metastatskim melanomom pokazali su da je vemurafenib umjeren inhibitor CYP1A2 i induktor CYP3A4 enzima.

Ne preporučuje se istovremena primjena vemurafeniba sa lijekovima koji se metaboliziraju putem CYP1A2 enzima, a imaju usku terapijsku širinu (npr. agomelatin, alosetron, duloksetin, melatonin, ramelteon, takrin, tizanidin, teofilin). Ako se istovremena primjena ne može izbjeći, potreban je oprez jer vemurafenib može povećati plazmatsku izloženost lijekovima koji su supstrati CYP1A2. Može se razmotriti sniženje doze istovremeno primijenjenog lijeka koji je supstrat CYP1A2, ako je to klinički indicirano.

Istovremena primjena vemurafeniba povećala je plazmatsku izloženost (AUC) kofeinu (supstratu CYP1A2) 2,6 puta. U drugom kliničkom ispitivanju vemurafenib je povećao C_{max} i AUC jednokratne doze od 2 mg tizanidina (supstrata CYP1A2) približno 2,2 puta, odnosno 4,7 puta.

Ne preporučuje se istovremena primjena vemurafeniba sa lijekovima koji se metaboliziraju putem CYP3A4 enzima, a imaju usku terapijsku širinu. Ako se istovremena primjena ne može izbjeći, treba uzeti u obzir da vemurafenib može smanjiti plazmatske koncentracije supstrata CYP3A4 i tako narušiti njihovu djelotvornost. Na osnovu navedenog, djelotvornost kontracepcijskih tableta koje se metaboliziraju putem CYP3A4 enzima može biti smanjena kada se uzimaju istovremeno sa vemurafenibom. Može se razmotriti prilagođavanje doze supstrata CYP3A4 s uskom terapijskom širinom, ako je to klinički indicirano (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6). U kliničkom ispitivanju je istovremena primjena vemurafeniba smanjila AUC midazolama (supstrata CYP3A4) za prosječno 39% (maksimalno smanjenje do 80%).

In vitro je zapažena je blaga indukcija CYP2B6 enzima pod uticajem vemurafeniba pri koncentraciji vemurafeniba od 10 μ m. Zasad nije poznato može li vemurafenib u koncentraciji od 100 μ m, kakva je zapažena u plazmi bolesnika u stanju dinamičke ravnoteže (približno 50 μ g/ml), sniziti plazmatske koncentracije istovremeno primijenjenih supstrata CYP2B6 enzima, na primjer bupropiona.

Istovremena primjena vemurafeniba dovela je do povećanja AUC-a S-varfarina (supstrata CYP2C9) za 18%. Potrebno je postupati uz oprez i razmotriti dodatno praćenje INR-a kada se vemurafenib primjenjuje istovremeno sa varfarinom (vidjeti dio 4.4).

Vemurafenib je *in vitro* umjereno inhibirao CYP2C8 enzim. Nije poznata važnost takvog nalaza *in vivo*, ali ne može se isključiti rizik od klinički značajnog djelovanja na istovremeno primijenjene supstrate CYP2C8 enzima. Potrebno je oprez kod istovremene primjene supstrata CYP2C8 enzima s uskom terapijskom širinom, jer vemurafenib može povisiti njihove koncentracije.

Zbog dugog poluvremena eliminacije vemurafeniba, potpuno inhibitorno djelovanje vemurafeniba na istovremeno primijenjene lijekove možda se neće primijetiti prije 8. dana liječenja vemurafenibom. Nakon prestanka liječenja vemurafenibom moglo bi biti potrebno osmodnevno razdoblje ispiranja („washout period“) kako bi se izbjegle interakcije sa narednom terapijom.

Radioterapija

Kod pacijenata koji su primali vemurafenib prijavljeno je pojačavanje toksičnosti radioterapije (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8). U većini slučajeva pacijenti su primali radioterapijske protokole od najmanje 2 Gy na dan (hipofrakcionirani protokoli).

Djelovanje vemurafeniba na sistem prenosa lijeka

Ispitivanja *in vitro* pokazala su da je vemurafenib inhibitor efluksnih prenosnika P-glikoproteina (P-gp) i proteina rezistencije 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 istovremeno sa supstratima P-gp-a (npr. aliskirenom, ambrisentanom, kolhicinom, dabigatraneteksilat, digoksinom, everolimusom, feksofenadinom, lapatinibom, maravirokom, nilotinibom, posakonazolom, ranolazinom, sirolimusom, sitagliptinom, talinololom, topotekanom), te se može razmotriti smanjenje doze istovremeno primijenjenog lijeka, ako je to klinički indicirano. Potrebno je razmotriti dodatno praćenje nivoa lijekova koji su supstrati P-gp-a i imaju uzak terapijski indeks (npr. digoksin, dabigatraneteksilat, aliskiren) (vidjeti dio 4.4).

Nije poznato djelovanje 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, tako da postoji teoretski rizik interakcije sa vemurafenibom.

Moguće djelovanje vemurafeniba na druge prenosnike zasad nije poznat.

Djelovanje istovremeno primijenjenih lijekova na vemurafenib

Ispitivanja *in vitro* pokazuju da su za metabolizam vemurafeniba odgovorni metabolizacija putem CYP3A4 enzima i glukuronidacija. Čini se da je drugi važan put eliminacije izlučivanje putem žuči. Ispitivanja *in vitro* pokazala su da je vemurafenib supstrat efluksnih prijenosnika P-gp-a i BCRP-a. Zasad nije poznato je li vemurafenib supstrat i za druge transportne proteine. Istovremena primjena snažnih inhibitora ili induktora CYP3A4 enzima, odnosno inhibitora/induktora aktivnosti transportnih proteina može promijeniti koncentracije vemurafeniba.

Istovremena primjena itrakonazola, snažnog inhibitora CYP3A4/P-gp-a, povećala je AUC vemurafeniba u stanju dinamičke ravnoteže za približno 40%. Vemurafenib je potrebno primjenjivati uz oprez u kombinaciji sa snažnim inhibitorima CYP3A4, glukuronidacije i/ili transportnih proteina (npr. ritonavir, sakvinavir, telitromicin, ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol, nefazodon, atazanavir).

Pacijente istovremeno liječene tim lijekovima treba pažljivo nadzirati zbog sigurnosti, te prilagoditi dozu ako je to klinički indicirano (vidjeti Tabelu 1 u dijelu 4.2).

U kliničkom ispitivanju istovremena primjena jedne doze vemurafeniba od 960 mg sa rifampicinom značajno je smanjila izloženost vemurafeniba u plazmi, za približno 40%.

Istovremena primjena snažnih induktora P-glikoproteina, glukuronidacije ili CYP3A4 enzima (npr. rifampicin, rifabutina, karbamazepin, fenitoin ili gospine trave/kantariona [*Hypericum perforatum*]) može dovesti do suboptimalne izloženosti vemurafenibu i treba je izbjegavati.

Djelovanje inhibitora P-glikoproteina i BCRP-a koji istovremeno nisu snažni inhibitori CYP3A4 enzima nisu poznati. Ne može se isključiti mogućnost da takvi lijekovi utiču na farmakokinetiku vemurafeniba djelovanjem na P-gp (npr. verapamil, ciklosporin, kinidin) ili BCRP (npr. ciklosporin, gefitinib).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi / Kontracepcija kod žena

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

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

Trudnoća

Nema podataka o primjeni vemurafeniba kod 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. S obzirom na mehanizam djelovanja, vemurafenib bi mogao naškoditi plodu kada se primjenjuje kod trudnica.

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 zapažene patohistološke promjene u reproduktivnim organima mužjaka i ženki (vidjeti dio 5.3).

4.7 Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima

Vemurafenib malo utiče na sposobnost upravljanja vozilima i mašinama. Pacijentima je potrebno napomenuti da mogući umor ili problemi s očima mogu predstavljati razlog da ne upravljaju vozilom.

4.8 Neželjena dejstva

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave bilo kojeg stepena (>30%) prijavljene kod liječenja vemurafenibom uključuju artralgiiju, umor, osip, fotosenzitivne reakcije, alopeciju, mučninu, proljev, glavobolju, pruritus, povraćanje, kožni papilom i hiperkeratozu. Najčešće nuspojave 3. stepena ($\geq 5\%$) bile su planocelularni karcinom kože, keratoakantom, osip, artralgiija i povišen nivo gama-glutamilttransferaze (GGT). Planocelularni karcinom kože najčešće je liječen lokalnom ekscizijom.

Tabelarni sažeti prikaz nuspojava

Nuspojave prijavljene kod bolesnika sa melanomom navedene su u nastavku prema MedDRA klasifikaciji organskih sistema, učestalosti i stepenu 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 dobijenim od 468 pacijenata iz otvorenog, randomiziranog ispitivanja faze III, provedenog na odraslim pacijentima s inoperabilnim ili melanomom IV stadija s pozitivnom BRAF mutacijom V600, te iz ispitivanja faze II s jednom skupinom bolesnika s melanomom IV stadija s pozitivnom BRAF mutacijom V600, koji prethodno nisu uspješno reagovali na najmanje jednu sistemsku terapiju (vidjeti dio 5.1). Osim toga, navode se nuspojave koje potiču iz izvještaja o sigurnosti primjene iz svih kliničkih ispitivanja i izvora nakon stavljanja lijeka u promet. Sve nuspojave uključene su na osnovu najvećeg postotka zapaženog 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.

Tabela 3: Nuspojave zabilježene kod pacijenata liječenih vemurafenibom u ispitivanju faze II ili faze III i događaji koji potiču iz izvještaja o sigurnosti primjene iz svih ispitivanja⁽¹⁾ i izvora nakon stavljanja lijeka u promet⁽²⁾.

Klasifikacija organskih sistema	<i>Vrlo često</i>	<i>Često</i>	<i>Manje često</i>	<i>Rijetko</i>
Infekcije i infestacije		folikulitis		

Klasifikacija organskih sistema	<i>Vrlo često</i>	<i>Često</i>	<i>Manje često</i>	<i>Rijetko</i>
Dobročudne, zloćudne i nespecificirane neoplazme (uključujući ciste i polipe)	planocelularni karcinom kože ^(d) , keratoakantom seboroična keratoza, papilomi kože	bazocelularni karcinom, novi primarni melanom ⁽³⁾	planocelularni karcinom koji nije na koži ⁽¹⁾⁽³⁾	hronična mijelomonocitna leukemija ⁽²⁾⁽⁴⁾ , adenokarcinom gušterače ⁽⁵⁾
Poremećaji krvi i limfnog sistema		Neutropenija, trombocitopenija ⁽⁶⁾		
Poremećaji imunološkog sistema				sarkoidoza ⁽¹⁾⁽²⁾⁽ⁱ⁾
Poremećaji metabolizma i ishrane	smanjen apetit			
Poremećaji centralnog nervnog sistema	glavobolja, disgeuzija, omaglica	paraliza VII živca, periferna neuropatija		
Poremećaji oka		uveitis	okluzija retinalne vene, iridociklitis	
Vaskularni poremećaji		vaskulitis		
Poremećaji disajnog sistema, grudnog koša i sredogruda	kašalj			
Poremećaji probavnog sistema	dijareja, povraćanje, mučnina, konstipacija	stomatitis	pankreatitis ⁽²⁾	
Poremećaji jetre i žuči			oštećenje tkiva jetre ^{(1)(2) (g)}	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	fotosenzitivne reakcije, aktinička keratoza, osip, makulopapularni osip, pruritus, hiperkeratoza, eritem, sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezijske, alopecija, suha koža, sunčane opekotine	papularni osip, panikulitis (uključujući nodozni eritem), folikularna keratoza	toksična epidermalna nekroliza ^(e) , Stevens-Johnsonov sindrom ^(f)	reakcija na lijek uz eozinofiliju i sistemske simptome ⁽¹⁾⁽²⁾
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	artralgija, mialgija, bol u udovima, mišićno-koštana bol, bol u leđima	artritis	plantarna fascijalna fibromatoza ⁽¹⁾⁽²⁾ Dupuytrenova kontraktura ⁽¹⁾⁽²⁾	
Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema				akutni intersticijski nefritis ^{(1)(2) (h)} , akutna tubularna nekroza ^{(1)(2) (h)}

Klasifikacija organskih sistema	<i>Vrlo često</i>	<i>Često</i>	<i>Manje često</i>	<i>Rijetko</i>
Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene	umor, pireksija, periferni edem, astenija			
Poremećaji imunološkog sistema				sarkoidoza ⁽¹⁾⁽²⁾⁽ⁱ⁾
Pretrage		povišene vrijednosti ALT-a ^(c) , povišene vrijednosti alkalne fosfataze ^(c) , povišene vrijednosti AST-a ^(c) , povišenje bilirubina ^(c) , povišene vrijednosti GGT-a ^(c) , smanjenje tjelesne mase, produžen QT-interval na elektrokardiogramu, povišena vrijednost kreatinina u krvi ^{(1)(2) (h)}		
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije		pojačavanje radijacijske toksičnosti ^{(1) (2) (i)}		

⁽¹⁾ Događaji koji potiču iz izvještaja o sigurnosti primjene iz svih ispitivanja.

⁽²⁾ Događaji koji potiču iz izvora nakon stavljanja lijeka u promet.

⁽³⁾ Uzročna povezanost lijeka sa nuspojavom predstavlja barem razumnu mogućnost.

⁽⁴⁾ Progresija postojeće hronične mijelomonocitne leukemije sa mutacijom gena NRAS.

⁽⁵⁾ Progresija postojećeg adenokarcinoma gušterače sa mutacijom gena KRAS.

⁽⁶⁾ Bazirano na podacima studija faze II i faze III

Opis odabranih nuspojava

Povišene vrijednosti jetrinih enzima ^(c)

Odstupanja od normalnih vrijednosti jetrinih enzima prijavljena u kliničkom ispitivanju faze III u daljnjem su tekstu izražena kao udio pacijenata kod kojih je u odnosu na početne vrijednosti jetrinih enzima došlo do pomaka na 3. ili 4. stepen odstupanja od normalnih vrijednosti:

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

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

Oštećenje tkiva jetre ^(g)

Temeljeno na kriterijima za oštećenje tkiva jetre uzrokovano lijekovima koje je ustanovila međunarodna skupina stručnjaka kliničara i naučnika, 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 ^(d)

Kod pacijenata liječenih vemurafenibom zabilježeni su slučajevi planocelularnog karcinoma kože. Incidencija planocelularnog karcinoma kože kod pacijenata liječenih vemurafenibom kroz sva ispitivanja bila je približno 20%. Većina hirurški odstranjenih lezija ispitanih u nezavisnom centralnom dermatopatološkom laboratoriju klasificirana je kao planocelularni karcinom podtip keratoakantom ili sa mješovitim 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 sedmica. Približno 33% bolesnika kod kojih se razvio planocelularni karcinom kože

imalo je >1 pojave, a medijan vremena između pojava bio je 6 sedmica. 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

Kod pacijenata koji su u kliničkim ispitivanjima primali vemurafenib zabilježeni su slučajevi planocelularnog karcinoma koji nisu bili lokalizovani 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 ispitivanjima su zabilježeni slučajevi novih primarnih melanoma. Hirurški 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^(k)

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.

U kliničkom ispitivanju faze III (MO25515, N= 3219) veća incidencija pojačavanja radijacijske toksičnosti prijavljena je kada su bolesnici liječeni vemurafenibom primali radioterapiju prije i tokom liječenja vemurafenibom (9,1%) nego kod bolesnika koji su radioterapiju i vemurafenib primali istovremeno (5,2%) ili kod onih koji su liječeni radioterapijom prije primjene vemurafeniba (1,5%).

Reakcije preosjetljivosti^(e)

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

Dermatološke reakcije^(f)

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

Produženje QT-intervala

Analiza centraliziranih EKG podataka iz otvorenog nekontroliranog podispitivanja faze II u kojem se ispitivao QT-interval kod 132 bolesnika liječena vemurafenibom u dozi od 960 mg dvaput na dan (NP22657) pokazala je da dolazi do produženja QTc-intervala proporcionalnog izloženosti lijeku. Prosječno djelovanje na QTc-interval ostao je stabilan između 12-15 ms nakon prvog mjeseca liječenja, a najveće prosječno produženje QTc-intervalu (15,1 ms; gornja granica 95% CI: 17,7 ms) opaženo je unutar prvih 6 mjeseci (n=90 pacijenata). Kod dva pacijenta (1,5%) su zabilježene liječenjem uzrokovane apsolutne vrijednosti QTc-intervalu >500 ms (CTC 3. stepen), a samo kod jednog pacijenta (0,8%) je zabilježena promjena QTc-intervalu za >60 ms u odnosu na početne vrijednosti (vidjeti dio 4.4).

Akutno oštećenje tkiva bubrega^(h)

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 uslovima 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 tabelu 4).

Tabela 4: Promjene nivoa kreatinina od početne vrijednosti u ispitivanju faze III

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

Tabela 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
Prilagođavanje doze zbog akutnog oštećenja tkiva bubrega	2,1	0

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

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

Sarkoidoza ⁽ⁱ⁾

Kod bolesnika liječenih vemurafenibom prijavljeni su slučajevi sarkoidoze koja je uglavnom zahvaćala kožu, pluća i oko. U većini slučajeva liječenje vemurafenibom se nastavilo, a sarkoidoza se ili povukla ili je perzistirala.

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 (≥ 65 godina) mogu imati veću vjerojatnost za razvoj nuspojava, uključujući planocelularni karcinom kože, smanjen apetit i srčane poremećaje.

Spol

U kliničkim ispitivanjima vemurafeniba, nuspojave 3. stepena prijavljene češće u žena nego kod muškaraca bile su osip, artralgijska i fotosenzitivnost.

Pedijatrijska populacija

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

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa koristi/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu pri ALMBIH, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu: Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

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 suportivnu terapiju.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antineoplastici, inhibitori protein-kinaze, ATC oznaka: L01EC01

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 ćelija i kada nisu prisutni faktori rasta. Neklinički podaci dobiveni u biohemijskim testovima pokazali su da vemurafenib može snažno inhibirati BRAF kinaze s aktivirajućim mutacijama kodona 600 (Tabela 6).

Tabela 6: Inhibitorna aktivnost vemurafeniba na različite BRAF kinaze

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

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

Ovaj inhibitory učinak potvrđen je u testovima ERK-fosforilacije i ćelijske antiproliferacije u dostupnim ćelijskim linijama melanoma koje izražavaju BRAF s mutacijom V600. U testovima ćelijske antiproliferacije, inhibitorna koncentracija koja postiže 50% učinak (IC₅₀) na ćelijskim linijama s mutacijom V600 (mutirane ćelijske linije V600E, V600R, V600D i V600K) kretala se u rasponu od 0,016 do 1,131 µM, dok je IC₅₀ na ćelijskim linijama s divljim tipom gena BRAF iznosio 12,06 odnosno 14,32 µM.

Određivanje statusa BRAF mutacije

Prije primjene vemurafeniba kod pacijenata se validiranim testom mora potvrditi da je tumor pozitivan na BRAF mutaciju V600. U kliničkim ispitivanjima faze II i faze III pacijenti koji ispunjavaju kriterije 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 izolovane 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 kod 336 pacijenata u kliničkom ispitivanju faze III (NO25026) i kod 278 pacijenata u dvama kliničkim ispitivanjima faze II (NP22657 i MO25743). Svi pacijenti su 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 u dvije terapijske grupe, jednu u kojoj su primali vemurafenib (960 mg dvaput na dan) i drugu u kojoj su primali dakarbazin (1000 mg/m² prvog dana svake 3 sedmice).

Randomizirano je ukupno 675 bolesnika, u skupinu liječenu vemurafenibom (n=337) ili u skupinu liječenu dakarbazinom (n=338). Većina pacijenata je bila muškog spola (56%) i bijele rase (99%), a medijan dobi iznosio je 54 godine (24% bolesnika imalo je ≥ 65 godina). Svi pacijenti su imali opšte 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 preliminarnoj analizi podataka prikupljenih do 30.12.2010. godine 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 rezultati su objavljeni u januaru 2011. godine i ispitivanje je modificirano kako bi se pacijenti koji su primali dakarbazin prevedu na terapiju vemurafenibom. Nakon toga su provedene post-hoc analize, kako je prikazano u tabeli 7.

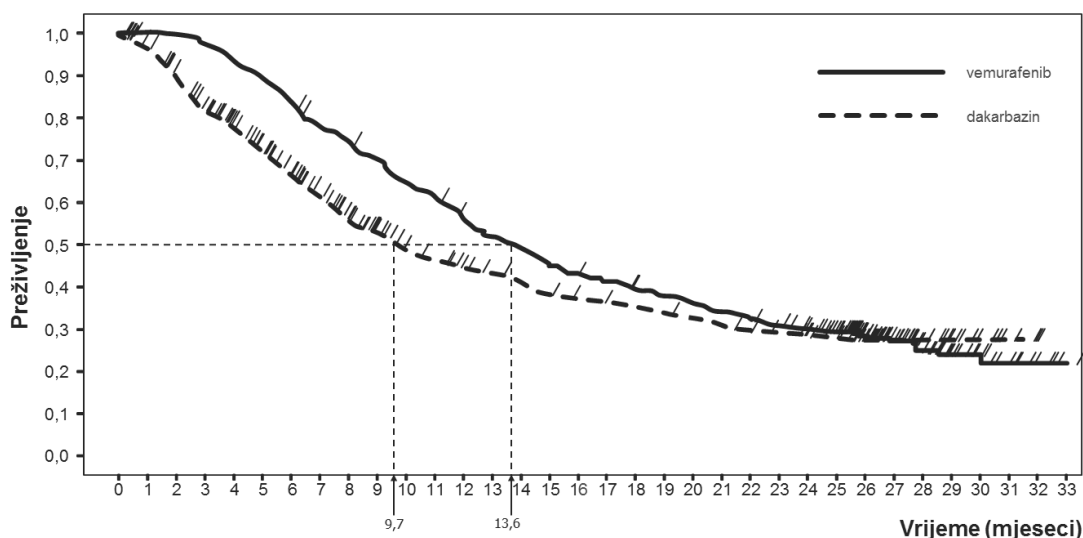
Tabela 7: Ukupno preživljenje kod prethodno neliječenih bolesnika s melanomom s pozitivnom BRAF mutacijom V600 prema zaključnim datumima za prikupljanje podataka za analizu (N=338 dakarbazin, N=337 vemurafenib)

Zaključni datumi	Lijek	Broj smrtnih ishoda (%)	Indeks rizika (<i>Hazard Ratio</i> , HR) (95% CI)	Broj bolesnika koji su prevedeni na terapiju vemurafenibom (%)
30.12.2010.	dakarbazin	75 (22)	0,37 (0,26; 0,55)	0 (nije primjenjivo)
	vemurafenib	43 (13)		
31.03.2011.	dakarbazin	122 (36)	0,44 (0,33; 0,59) ^(w)	50 (15%)
	vemurafenib	78 (23)		
03.09.2011.	dakarbazin	175 (52)	0,62 (0,49; 0,77) ^(w)	81 (24%)
	vemurafenib	159 (47)		
01.02.2012.	dakarbazin	200 (59)	0,70 (0,57; 0,87) ^(w)	83 (25%)
	vemurafenib	199 (59)		
20.12.2012.	dakarbazin	236 (70)	0,78 (0,64; 0,94) ^(w)	84 (25%)
	vemurafenib	242 (72)		

^(w) Cenzurirani rezultati u vrijeme prelaska u drugu skupinu

Necenzurirani rezultati u vrijeme prelaska u drugu skupinu: 31.03.2011.: HR (95% CI) = 0,47 (0,35; 0,62); 03.09.2011.: HR (95% CI) = 0,67 (0,54; 0,84); 01.02.2012.: HR (95% CI) = 0,76 (0,63; 0,93); 20.12.2012.: HR (95% CI) = 0,79 (0,66; 0,95)

Slika 1: Kaplan-Meierove krivulje ukupnog preživljenja - prethodno neliječeni bolesnici (podaci do zaključno 20.12.2012.)



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

Tabela 8 prikazuje terapijski efekat za sve prethodno određene stratifikacijske varijable koje su utvrđene kao prognostički faktori.

Tabela 8: Ukupno preživljenje kod prethodno neliječenih bolesnika sa melanomom s pozitivnom BRAF mutacijom V600 prema LDH, stadiju tumora i ECOG statusu (post-hoc analiza, podaci do zaključno 20.12.2012., cenzurirani rezultati u vrijeme prelaska)

Stratifikacijska varijabla	N	Indeks rizika	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

Tabela 9 prikazuje stopu ukupnog terapijskog odgovora i preživljenje bez progresije bolesti kod prethodno neliječenih bolesnika sa melanomom s pozitivnom BRAF mutacijom V600.

Tabela 9: Stopa ukupnog terapijskog odgovora i preživljenje bez progresije bolesti u prethodno neliječenih bolesnika sa melanomom s pozitivnom BRAF mutacijom V600

	vemurafenib	dakarbazin	p-vrijednost ^(x)
Podaci do zaključno 30. decembra 2010. ^(y)			
Stopa ukupnog terapijskog odgovora (95% CI)	48,4% (41,6%; 55,2%)	5,5% (2,8%; 9,3%)	<0,0001
Preživljenje bez progresije bolesti Indeks rizika (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. februara 2012. ^(z)			
Preživljenje bez progresije bolesti Indeks rizika (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)	

^(x) Nestratificirani log-rang test za PFS i hi-kvadrat test za stopu ukupnog terapijskog odgovora.

^(y) Od 30. decembra 2010. PFS se mogao analizirati za ukupno 549 pacijenata, a ukupan terapijski odgovor za 439 pacijenata.

^(z) Od 1. februara 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, kod njih 57 utvrđen melanom s pozitivnom BRAF mutacijom V600K. Iako ograničene malim brojem bolesnika, analize djelotvornosti kod tih bolesnika s tumorom s pozitivnom mutacijom V600K su ukazale na podjednaku korist od liječenja vemurafenibom u pogledu ukupnog preživljenja, preživljenja bez progresije bolesti i potvrđenog najboljeg ukupnog terapijskog odgovora. Nema dostupnih podataka o bolesnicima sa melanomom s rijetkom BRAF mutacijom V600, a koja nije V600E ili V600K.

Rezultati ispitivanja faze II (NP22657) provedenog na pacijentima koji nisu uspješno reagovali na najmanje jednu liniju liječenja

Multicentrično, multinacionalno ispitivanje faze II sa 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 bolesnika bila je muškog spola (61%) i bijele rase (99%), te imala stadij bolesti M1c (61%). Četrdeset i devet posto bolesnika nije uspješno reagovalo na najmanje 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 terapijskog odgovora (potpun odgovor + djelomičan odgovor), prema procjeni nezavisnog 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 terapijski odgovor, 3 su imala 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 sa histološki potvrđenim metastatskim melanomom pozitivnim na mutaciju BRAF V600 (potvrđeno testom Cobas 4800 BRAF V600 *Mutation Test*) i moždanim metastazama. U ispitivanju su učestvovala 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 hirurškim 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 bolesnika je 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 sa metastatskim melanomom i prethodno neliječenim moždanim metastazama, prema ocjeni nezavisne ocjenjivačke komisije.

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

Tabela 10: Djelotvornost vemurafeniba kod bolesnika s moždanim metastazama

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

^a Stopa najboljeg ukupnog potvrđenog odgovora prema ocjeni nezavisne ocjenjivačke komisije, broj bolesnika s odgovorom, n (%)

^b Dvostrani Clopper-Pearsonov interval pouzdanosti (CI) od 95%

^c Trajanje odgovora prema ocjeni nezavisne ocjenjivačke komisije

^d Procjena prema Kaplan-Meierovoj metodi

^e Ocijenio ispitivač

Pedijatrijska populacija

Rezultati iz ispitivanja faze I (NO25390) kod pedijatrijskih bolesnika

Provedeno je ispitivanje povećanja doze faze I u kojem se ocjenjivala primjena vemurafeniba kod šest adolescentnih bolesnika sa melanomom stadija IIIC ili IV pozitivnim na BRAF mutaciju V600. Svi liječeni bolesnici imali su najmanje 15 godina i najmanje 45 kg tjelesne mase. Tri bolesnika su 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 osnovu 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 sistemu klasifikacije vemurafenib je supstanca klase IV (niska topljivost i permeabilnost). Farmakokinetički parametri za vemurafenib utvrđeni su pomoću nekompartmentalne analize u ispitivanjima faze I i faze III (kod 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

U ispitivanju faze I u kojem se nije kontrolisala primjena lijeka s obzirom na unos hrane, u 4 bolesnika koji su imali zloćudnu bolest pozitivnu na mutaciju BRAF V600 bioraspoloživost vemurafeniba u stanju dinamičke ravnoteže kretala se u rasponu od 32% do 115% (srednja vrijednost 64%) u odnosu na intravensku mikrodozu.

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. dana vrijednosti AUC-a bile su 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 kod bolesnika koji su uzimali vemurafenib sa 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 izloženost vemurafenibu u plazmi je stabilna tokom 24-satnog razdoblja, što pokazuje srednji omjer od 1,13 između koncentracija u plazmi prije i 2-4 sata nakon jutarnje doze.

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

Distribucija

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

Biotransformacija (Metabolizam)

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

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 primjene vemurafeniba prosječno 95% doze se ustanovi unutar 18 dana. Većina materijala koji potiče od vemurafeniba (94%) pronađe se u fecesu, a <1% u urinu. Čini se da izlučivanje putem bubrega nije značajno za eliminaciju vemurafeniba, dok izlučivanje nepromijenjenog spoja putem žuči može predstavljati važan put eliminacije. Vemurafenib je *in vitro* supstrat i inhibitor P-gp.

Posebne populacije

Starije osobe

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

Spol

Populacijska farmakokinetička analiza ukazala je na 17% veći prividni klirens (CL/F) i 48% veći prividni volumen raspodjele (V/F) kod muškaraca nego kod žena. Nije jasno radi li se o uticaju 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 bolesnika sa metastatskim melanomom, blago i umjereno oštećenje bubrežne funkcije nije uticalo 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 funkcije jetre

Na temelju podataka iz pretkliničkih ispitivanja i ispitivanja masene bilance u ljudi, najveći dio vemurafeniba eliminiše se putem jetre. U populacijskoj farmakokinetičkoj analizi u kojoj su korišteni podaci iz kliničkih ispitivanja bolesnika sa metastatskim melanomom, porast vrijednosti AST-a i ALT-a do tri puta iznad gornje granice normalnih vrijednosti nije uticao 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 od šest adolescentnih bolesnika u dobi između 15 i 17 godina sa melanomom stadija IIIC ili IV pozitivnim na BRAF mutaciju V600 ukazuju na to da su farmakokinetičke karakteristike vemurafeniba kod adolescenata u načelu slične onima kod odraslih. Vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

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

Ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza pokazala su da su kod pasa ciljni organi jetra i kostna srž. U 13-sedmičnom istraživanju na psima opaženi su reverzibilni toksični učinci na jetru (hepatocelularna nekroza i degeneracija) pri izloženosti manjoj od izloženosti očekivane u kliničkoj primjeni (na osnovu poređenja AUC-a). Kod jednoga psa je, u prijevremeno prekinutom 39-sedmičnom istraživanju (doziranje dvaput na dan) pri izloženosti sličnoj izloženosti očekivanoj u kliničkoj primjeni (na osnovu poređenja AUC-a), opažena fokalna nekroza kostne srži. U istraživanju citotoksičnosti za kostnu srž *in vitro* opažena je neznatna citotoksičnost za neke populacije limfo- i hematopoeznih ćelija kod štakora, pasa i 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 osnovu poređenja AUC-a). Nisu provedena posebna ispitivanja na životinjama kako bi se procijenio učinak vemurafeniba na plodnost. Međutim, u ispitivanju toksičnosti ponovljenih doza nisu opažene patohistološke 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 osnovu poređenja AUC-a). U ispitivanjima embrio-fetalnog razvoja nije uočena teratogenost pri dozama do 250 mg/kg na dan kod štakora, odnosno do 450 mg/kg na dan kod kunića, kojima se postigla izloženost manja od izloženosti očekivane u kliničkoj primjeni (na osnovu poređenja AUC-a). S obzirom na to da su nivoi izloženosti u ispitivanjima embrio-fetalnog razvoja bile niže od izloženosti u kliničkoj primjeni na osnovu poređenja AUC-a, teško je odrediti do koje mjere se ti rezultati mogu ekstrapolirati na ljude. Stoga se ne može isključiti mogućnost da vemurafenib utiče na fetus. Nisu provedena ispitivanja prenatalnog i postnatalnog razvoja.

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

Nisu provedena ispitivanja kancerogenosti vemurafeniba.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

karmelozanatrij, umrežen
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 trajanja

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od vlage.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Aluminij/aluminij perforirani blisteri djeljivi na jedinične doze.
Veličina pakovanja: 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 u skladu sa lokalnim propisima.

6.7 Režim izdavanja

Lijek se upotrebljava u zdravstvenoj ustanovi sekundarnog ili tercijarnog nivoa; izuzetno se izdaje uz recept za potrebe nastavka bolničkog liječenja (ZU/Rp)

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA (administrativno sjedište i mjesto puštanja lijeka u promet) I NOSIOCA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

F. Hoffmann-La Roche Ltd., Grenzacherstrasse 124, Bazel, Švajcarska (administrativno)
F. Hoffmann-La Roche AG, Viaduktstrasse 33, CH-4051 Bazel, Švajcarska (puštanje u promet)
Delpharm Milano, S.r.l, Via Carnevale, 1, 20054, Segrate (MI), Italija (puštanje u promet)

ROCHE d.o.o. - ROCHE Ltd, Zmaja od Bosne 7, 71000 Sarajevo, Bosna i Hercegovina

8. BROJ I DATUM ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

04-07.3-2-9769/21 od 17.02.2023.

9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA

20.08.2024.

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