

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

Зелбораф®

(Zelboraf®)

Склад:

діюча речовина: vemurafenib;

1 таблетка, містить вемурафенібу 240 мг у вигляді ко-преципітату вемурафенібу і гіпромелози ацетату сукцинату (у співвідношенні 3:7);

допоміжні речовини: кремнію діоксид колоїдний безводний, натрію кроскармелоза, гідроксипропілцелюлоза, магнію стеарат;

оболонка таблетки: спирт полівініловий, титану діоксид (Е 171), макрогол 3350, тальк, заліза оксид червоний (Е 172).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: овальні, двоопуклі, від рожево-білого до оранжево-білого кольору таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з гравіюванням «VEM» з одного боку.

Фармакотерапевтична група.

Антинеопластичні засоби. Інгібітори протеїнкінази. Інгібітори B-Raf серин-треонінкінази (BRAF)

Код АТХ L01E C01

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії і фармакодинамічні ефекти

Вемурафеніб є інгібітором серин-треонінкінази, що кодується геном BRAF. Мутації в гені BRAF призводять до конститутивної активації білків BRAF, що може спричинити проліферацію клітин у разі відсутності асоційованих факторів росту.

Доклінічні дані, одержані у біохімічних аналізах, свідчать, що вемурафеніб потенційно

пригнічує BRAF кінази з активуючими мутаціями в кодоні 600 (таблиця 1).

Таблиця 1. Кіназна інгібуюча активність вемурафенібу проти різних BRAF кіназ

Кіназа	Очікувана частота мутацій V600 при меланомі*	Напівмаксимальна інгібуюча концентрація (IC 50, нмоль)
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}	Немає даних	39

* Розраховано на основі 16403 випадків меланом з анотованими мутаціями кодону BRAF 600 в загальній базі даних COSMIC, випуск 71 (листопад 2014).

Ця інгібуюча дія була підтверджена методом ERK фосфорилування і клітинним антипроліфераційним методом з використанням наявних ліній меланомних клітин, що експресують V600-мутантний BRAF. Результати клітинного антипроліфераційного тесту свідчать, що інгібуюча концентрація 50 проти V600 мutowаних клітинних ліній (V600E, V600R, V600D і V600K мutowані клітинні лінії) варіювала від 0,016 до 1,131 мкМ, у той час як інгібуюча концентрація 50 проти BRAF диких клітинних ліній становила 12,06 і 14,32 мкМ відповідно.

Визначення статусу мутації BRAF

Перед початком прийому препарату Зелбораф® необхідно підтвердити наявність мутації BRAF V600 у клітинах пухлини, використовуючи валідований метод дослідження. У клінічних дослідженнях II і III фази визначення наявності мутації BRAF V600 проводили методом полімеразної ланцюгової реакції в режимі реального часу (мутаційний діагностичний тест Кобас® 4800 BRAF V600).

Клінічна ефективність

Ефективність препарату Зелбораф® вивчалася у ході клінічного дослідження III фази (N025026) у 336 пацієнтів і в ході клінічного дослідження II фази (NP 22657) у 132 пацієнтів. У всіх пацієнтів була діагностована розповсюджена меланома з мутацією генів BRAF V600 (мутаційний діагностичний тест Кобас® 4800 BRAF V600).

Пацієнти, які раніше не отримували лікування (N025026)

675 пацієнтів з нерезектабельною або метастатичною меланомою та мутацією BRAF V600, які раніше не отримували лікування, були рандомізовані на лікування препаратом Зелбораф® (960 мг двічі на добу щоденно) (n=337) або дакарбазином (1000 мг/м² в 1-й день кожні 3 тижні) (n=338). Комбінованими первинними точками оцінки ефективності у дослідженні були загальне виживання і виживання без прогресування захворювання. Відзначалися статистично

та клінічно значущі поліпшення комбінованої первинної кінцевої точки ефективності за загальним виживанням ($p < 0,0001$) та виживанням без прогресування ($p < 0,0001$) (нестратифікований логранговий критерій). Різниця в показниках виживання без прогресування захворювання виявилася значною і становила 5,3 місяця в групі лікування препаратом Зелбораф® порівняно з 1,6 місяця у групі лікування дакарбазином; співвідношення ризиків 0,26 ($p < 0,0001$). Встановлена сумарна відповідь на терапію становила 48,4 % порівняно з 5,5 % у групах лікування препаратом Зелбораф® і дакарбазином відповідно.

Пацієнти, які не відповіли як мінімум на одну схему попереднього системного лікування (NP 22657)

У неконтрольованому багатоцентровому міжнародному дослідженні II фази, проведеному з участю 132 пацієнтів з метастатичною меланою з мутацією генів BRAF V600, які раніше отримали хоча б один курс системного лікування, первинний кінцевий показник відповіді на терапію становив 53 % (підтверджений відсоток відповіді на терапію оцінював незалежний дослідницький комітет) при середньому періоді спостереження 12,9 місяця. Середня тривалість загального виживання становила 15,9 місяця. Частота досягнення загального виживання через 6 місяців становила 77 %, через 12 місяців – 58 %.

Фармакокінетика.

Вемурафеніб належить до IV класу субстанцій за критеріями системи класифікації лікарських засобів (характеризується низькою розчинністю і проникністю). Фармакокінетичні параметри вемурафенібу оцінювалися методом некомпартментного аналізу в ході дослідження I фази і дослідження III фази (20 пацієнтів, які отримували препарат у дозі 960 мг 2 рази на добу протягом 15 днів, і 204 пацієнти, у яких був досягнутий рівноважний стан після прийому препарату протягом 22 днів), а також за допомогою популяційного фармакокінетичного аналізу сукупних даних щодо 458 пацієнтів, серед яких 457 були білої раси.

Всмоктування

Біодоступність у рівноважному стані варіює від 32 до 115 % (у середньому 64 %) внутрішньовенної мікродози. Ці дані отримано в дослідженні I фази без контролю умов харчування у 4 пацієнтів з BRAF V600-позитивними злоякісними новоутвореннями.

Вемурафеніб всмоктується з середнім $T_{\max}$ приблизно 4 години після одноразового прийому у дозі 960 мг (4 таблетки по 240 мг).

Вемурафеніб демонструє високу індивідуальну варіабельність. У дослідженні фази II $AUC_{0-8\text{год}}$ і $C_{\max}$ у день 1 становили $22,1 \pm 12,7$ мкг год/мл та $4,1 \pm 2,3$ мкг/мл. При багаторазовому прийомі вемурафенібу 2 рази на добу спостерігається накопичення препарату. За результатами некомпартментного аналізу, після прийому вемурафенібу у дозі 960 мг двічі на добу в день 15-й/в день 1-й співвідношення варіювало від 15- до 17-кратного щодо AUC і від 13- до 14-кратного щодо $C_{\max}$, при цьому в рівноважному стані $AUC_{0-8\text{год}}$ і $C_{\max}$ становили $380,2 \pm 143,6$ мкг год/мл і $56,7 \pm 21,8$ мкг/мл відповідно.

Їжа (з високим вмістом жирів) підвищує відносну біодоступність одноразової дози вемурафенібу 960 мг. Середнє геометричне відношення між станом після прийому їжі та натщесерце становило для $C_{\max}$ і AUC 2,5 та 4,6 – 5,1 раза відповідно. Середнє $T_{\max}$ зростало від 4 до 7,5 години при прийомі вемурафенібу одноразово разом з їжею.

На даний час невідомо, чи впливає їжа на експозицію вемурафенібу у рівноважному стані.

Прийом вемурафенібу натщесерце може призводити до значно нижчої експозиції у рівноважному стані, ніж одночасний прийом разом з їжею або через короткий проміжок часу після їжі. Очікується, що випадковий прийом вемурафенібу натщесерце має незначний вплив на експозицію у рівноважному стані через високе накопичення вемурафенібу у рівноважному стані. Дані з безпеки та ефективності, одержані у пілотних дослідженнях з участю пацієнтів, які приймали вемурафеніб разом з їжею або без неї.

Різниця в експозиції може спостерігатися у зв'язку з відмінностями у шлунково-кишковому вмісті та об'ємі, рН, моториці і часі проходження, а також складі жовчі.

У рівноважному стані середня експозиція вемурафенібу у плазмі крові є стабільною протягом 24-годинного інтервалу, про що свідчить середнє співвідношення 1,13 між концентрацією у плазмі крові до і через 2 - 4 години після прийому ранкової дози.

Після перорального прийому константа швидкості всмоктування у популяції пацієнтів з метастатичною меланомою становить, за розрахунками, 0,19 години⁻¹ (з індивідуальною варіабельністю 101 %).

Розподіл

Об'єм розподілу вемурафенібу, який спостерігається у пацієнтів з метастатичною меланомою, становить 91 л (з індивідуальною варіабельністю 64,8 %). Препарат характеризується високим ступенем зв'язування з білками плазми крові людини *in vitro* (більше 99 %).

Метаболізм

Відносні кількісні співвідношення вемурафенібу і його метаболітів були вивчені в ході клінічного дослідження балансу маси людини з одноразовою дозою міченого ізотопом ¹⁴C вемурафенібу, призначеного перорально. CYP3A4 є основним ферментом, що відповідає за метаболізм вемурафенібу *in vitro*. Також у людини були ідентифіковані метаболіти кон'югації (глюкуронідація і глікозилювання). Однак у плазмі крові препарат міститься переважно в незміненому вигляді (95%). Хоча метаболізм і не призводить до появи релевантних кількостей метаболітів у плазмі крові, важливість метаболізму для екскреції не може бути виключена.

Виведення

Кліренс вемурафенібу, який спостерігається у пацієнтів з метастатичною меланомою, становить 29,3 л/добу (індивідуальна варіабельність становить 31,9 %). Період напіввиведення вемурафенібу, за даними популяційного фармакокінетичного аналізу, становить 51,6 години (діапазон між 5-м і 95-м перцентилем становить 29,8 - 119,5 години).

У дослідженні балансу маси людини при пероральному прийомі вемурафенібу в середньому 95 % дози відновлювалося протягом 18 днів. Більшість матеріалу, пов'язаного із вемурафенібом (94 %), відновлювалося з фекаліями і менша (1 %) – з сечею. Виведення нирками не є важливим для виведення вемурафенібу, тоді як екскреція з жовчю незміненої сполуки може бути важливим шляхом виведення. Вемурафеніб є субстратом та інгібітором P-gp *in vitro*.

Фармакокінетика у пацієнтів особливих груп

Пацієнти літнього віку: за результатами популяційного фармакокінетичного аналізу, вік пацієнтів не має статистично значущого впливу на фармакокінетичні параметри вемурафенібу.

Гендерні відмінності: в ході популяційного фармакокінетичного аналізу було показано,

що кліренс препарату, що спостерігали у чоловіків, був більший на 17 %, а об'єм розподілу – на 48 %, ніж у жінок. Незрозуміло, причиною цього є стать чи розмір тіла. Однак ця різниця є не настільки великою, щоб коригувати дозу залежно від розміру тіла або статі.

Пацієнти із порушеннями функції нирок: у ході популяційного фармакокінетичного аналізу даних, отриманих у клінічних дослідженнях з участю пацієнтів з метастатичною меланомою, було показано, що ниркова недостатність легкого або помірного ступеня тяжкості не впливає на кліренс вемурафенібу (кліренс креатиніну > 40 мл/хв). Немає даних щодо пацієнтів з тяжким порушенням функції нирок (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Особливості застосування»).

Пацієнти із порушеннями функції печінки: виходячи з доклінічних даних та досліджень мас-балансу, у людини вемурафеніб виводиться переважно через печінку. У популяційному фармакокінетичному аналізі з використанням даних клінічних досліджень пацієнтів з метастатичною меланомою збільшення рівня АСТ і АЛТ і загального білірубіну майже до триразового перевищення верхньої межі норми не впливали на кліренс вемурафенібу. Недостатньо даних для визначення ефекту метаболічної або екскреторної печінкової недостатності на фармакокінетику вемурафенібу (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Особливості застосування»).

Діти: досліджень фармакокінетичних параметрів вемурафенібу у дітей та підлітків не проводили.

Клінічні характеристики.

Показання.

Монотерапія нерезектабельної або метастатичної меланоми, в клітинах якої виявлено мутацію BRAF V600.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до вемурафенібу та інших компонентів препарату.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Вплив вемурафенібу на інші лікарські засоби

Результати, отримані в *in vivo* дослідженні взаємодії лікарських засобів за участю пацієнтів з метастатичною меланомою, продемонстрували, що вемурафеніб є помірним інгібітором CYP1A2 та індуктором CYP3A4.

Не рекомендується одночасне застосування вемурафенібу та лікарських засобів із вузьким терапевтичним вікном, які метаболізуються CYP1A2 (таких як агомелатин, алосетрон,

дулоксетин, мелатонін, рамелтеон, такрин, тизанідин, теофілін). У разі неможливості уникнення одночасного застосування слід дотримуватися обережності, оскільки вемурафеніб може збільшувати експозицію у плазмі крові лікарських засобів, які є субстратами CYP1A2. За наявності клінічних показань слід розглянути питання про зниження дози лікарських засобів, які є субстратами CYP1A2, у разі їх одночасного застосування з вемурафенібом. Одночасне застосування вемурафенібу призводило до збільшення у 2,6 раза експозиції у плазмі крові (AUC) кофеїну (субстрат CYP1A2). В іншому клінічному дослідженні вемурафеніб збільшував $C_{\max}$ та AUC тизанідину (одноразова доза 2 мг), який є субстратом CYP1A2, приблизно у 2,2 та 4,7 раза відповідно.

Не рекомендується одночасне застосування вемурафенібу та лікарських засобів із вузьким терапевтичним вікном, які метаболізуються CYP3A4. У разі неможливості уникнення одночасного застосування необхідно враховувати, що вемурафеніб може знижувати концентрацію субстратів CYP3A4 у плазмі крові, в результаті чого їхня ефективність може зменшуватися. З огляду на цю взаємодію, ефективність протизаплідних препаратів, що метаболізуються CYP3A4 і застосовуються одночасно з вемурафенібом, може зменшуватися. Слід розглянути питання про корекцію дози субстратів CYP3A4 з вузьким терапевтичним діапазоном, якщо це клінічно показано (див. розділи «Особливості застосування» та «Застосування у період вагітності або годування груддю»). У клінічному дослідженні одночасне застосування вемурафенібу призводило до зниження AUC мідазоламу (субстрат CYP3A4) у середньому на 39 % (максимально до 80 %).

В умовах *in vitro* спостерігалася слабка індукція CYP2B6 при концентрації вемурафенібу 10 мкмоль/л. На сьогодні невідомо, чи вемурафеніб у концентрації в плазмі крові

100 мкмоль/л у пацієнтів у рівноважному стані (приблизно 50 мкг/мл) знижує концентрацію в плазмі крові одночасно застосовуваних субстратів CYP2B6, таких як бупропіон.

Одночасне застосування з вемурафенібом призводило до зростання AUC S-варфарину (субстрат CYP2C9) на 18 %. Слід дотримуватися обережності та розглянути питання про додатковий моніторинг міжнародного нормалізованого відношення при супутньому застосуванні вемурафенібу та варфарину (див. розділ «Особливості застосування»).

В умовах *in vitro* вемурафеніб помірно пригнічував CYP2C8. Значення цих даних *in vivo* невідоме, але не можна виключати ризик клінічно значущих ефектів при одночасному застосуванні із субстратами CYP2C8. Слід дотримуватися обережності при одночасному застосуванні із субстратами CYP2C8 з вузьким терапевтичним вікном, оскільки вемурафеніб може збільшувати концентрацію цих лікарських засобів.

У зв'язку з великим періодом напіввиведення вемурафенібу максимальна інгібуюча дія вемурафенібу на лікарський засіб при супутньому застосуванні може не спостерігатися до 8 днів лікування вемурафенібом.

Після відміни терапії вемурафенібом може бути необхідним період вимивання тривалістю 8 днів для уникнення взаємодії з подальшим лікуванням.

Променева терапія

Про посилення токсичної дії внаслідок променевої терапії повідомлялося у пацієнтів, які отримують вемурафеніб (див. розділи «Особливості застосування» та «Побічні реакції»). У більшості випадків пацієнти отримували променеву терапію по схемі, що дорівнювала або була більшою за 2 Гр/добу (гіпофракціоновані схеми лікування).

Вплив вемурафенібу на транспортні системи інших речовин

У дослідженнях *in vitro* було продемонстровано, що вемурафеніб є інгібітором ефлюкських переносників – Р-глікопротеїну (Р-gp) та білка резистентності раку молочної залози (BCRP).

Клінічне дослідження взаємодії з іншими лікарськими засобами продемонструвало, що багаторазове пероральне застосування вемурафенібу (960 мг двічі на добу) збільшувало експозицію при пероральному застосуванні разової дози субстрату Р-gp дигоксину приблизно у 1,8 і 1,5 рази для AUC_{last} і C_{max} відповідно. Слід виявляти обережність при супутньому застосуванні вемурафенібу та субстратів Р-gp (наприклад аліскірен, амбрісентан, колхіцин, дабігатрану етексилат, дигоксин, еверолімус, фексофенадин, лапатиніб, маравірок, нілотиніб, посаконазол, ранолазин, сиролімус, ситагліптин, талінолол, топотекан). Також слід розглянути можливість зниження дози одночасно застосовуваного лікарського засобу, якщо це клінічно показано. Слід розглянути можливість додаткового моніторингу рівня лікарських засобів, які є субстратами Р-gp та мають вузький терапевтичний діапазон (наприклад, дигоксин, дабігатрану етексилат, аліскірен) (див. розділ «Особливості застосування»).

Невідомо, як впливає вемурафеніб на лікарські засоби, які є субстратами BCRP.

Не можна виключити, що вемурафеніб може збільшувати експозицію лікарських засобів, які транспортує BCRP (наприклад, метотрексат, мітоксантрон, розувастатин).

Багато протипухлинних препаратів є субстратами BCRP, і тому існує теоретичний ризик взаємодії з вемурафенібом.

На даний час невідомий потенційний вплив вемурафенібу на інші транспортери.

Вплив лікарських засобів на вемурафеніб при супутньому застосуванні

Результати досліджень *in vitro* свідчать, що метаболізм CYP3A4 і глюкуронізація відповідають за метаболізм вемурафенібу. Екскреція з жовчю є ще одним важливим механізмом виведення вемурафенібу. У дослідженнях *in vitro* було продемонстровано, що вемурафеніб є субстратом ефлюкських переносників – Р-gp та BCRP. На даний час невідомо, чи є вемурафеніб субстратом також інших транспортних білків. Одночасне застосування сильних інгібіторів CYP3A4 або індукторів чи інгібіторів/індукторів активності транспортних білків може впливати на концентрації вемурафенібу.

Супутнє застосування ітраконазолу, потужного інгібітора CYP3A4/Pgp, призводило до збільшення AUC вемурафенібу в рівноважному стані приблизно на 40 %. Вемурафеніб слід приймати з обережністю у комбінації із сильними інгібіторами CYP3A4, глюкуронізації та/або транспортних білків (наприклад, ритонавіром, саквінавіром, телітроміцином, кетоконазолом, ітраконазолом, вориконазолом, посаконазолом, нефазодоном, атазанавіром). Безпеку застосування пацієнтам, які отримують супутнє лікування такими препаратами, слід ретельно контролювати і, якщо клінічно показано, змінювати дозу (див. таблицю 2 у розділі «Спосіб застосування та дози»).

У клінічному дослідженні одночасне застосування 1 дози 960 мг вемурафенібу з рифампіцином значно знижувало плазмову експозицію вемурафенібу приблизно на 40 %.

Одночасне застосування із сильними індукторами Р-gp, глюкуронізації та/або CYP3A4 (наприклад, рифампіцином, рифабутином, карбамазепіном, фенітоїном або звіробоем) може призвести до недостатньої експозиції вемурафенібу. Тому слід уникати одночасного застосування вемурафенібу з сильними індукторами Р-gp, глюкуронізації та/або CYP3A4.

Вплив інгібіторів P-гр і BCRP, які також не є сильними інгібіторами CYP3A4, невідомий. Не можна виключити, що на фармакокінетику вемурафенібу можуть впливати такі лікарські засоби через вплив на P-гр (наприклад, верапаміл, циклоспорин, хінідин) або BCRP (наприклад, циклоспорин, гефітиніб).

Особливості застосування.

Перед початком прийому препарату Зелбораф® необхідно підтвердити наявність мутації BRAF V600 у клітинах пухлини з використанням валідованого методу дослідження. Ефективність і безпека вемурафенібу для пацієнтів з пухлинами, які експресують BRAF V600 не-Е та не-К мутації, точно не встановлені (див. розділ «Фармакодинаміка»). Вемурафеніб не слід застосовувати пацієнтам зі злоякісною меланою з диким типом BRAF.

Реакції гіперчутливості

На тлі прийому препарату Зелбораф® зареєстровано серйозні реакції гіперчутливості, у тому числі анафілактичні реакції (див. розділи «Протипоказання» та «Побічні реакції»). Тяжкі реакції гіперчутливості можуть включати синдром Стівенса-Джонсона, генералізований висип, еритему та артеріальну гіпотензію. При розвитку серйозних реакцій гіперчутливості прийом препарату Зелбораф® слід припинити назавжди.

Дерматологічні реакції

У пілотних клінічних дослідженнях повідомлялося про тяжкі дерматологічні реакції у пацієнтів, які отримували вемурафеніб, що включали рідко випадки синдрому Стівенса-Джонсона і токсичного епідермального некролізу. При застосуванні препарату Зелбораф® повідомляли про випадки медикаментозного висипу з еозинофілією і системним ураженням (DRESS-синдром) (див. розділ «Побічні реакції»). Для пацієнтів, які перенесли тяжку дерматологічну реакцію, лікування вемурафенібом слід припинити назавжди.

Посилення токсичної дії іонізуючого випромінювання

Про випадки місцевої запальної реакції в раніше опроміненій ділянці і сенсibilізації до випромінювання повідомлялося у пацієнтів, які отримували променеву терапію до, під час або після лікування вемурафенібом. У більшості випадків виникали ураження шкіри, а в деяких випадках спостерігали ураження внутрішніх органів з летальними наслідками (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» і «Побічні реакції»). Вемурафеніб необхідно застосовувати з обережністю під час або після променевої терапії.

Подовження інтервалу QT

Подовження інтервалу QT, пропорційне до тривалості застосування препарату, спостерігалось в ході неконтрольованого відкритого дослідження інтервалу QT II фази, в якому брали участь раніше ліковані пацієнти з метастатичною меланою (див. розділ «Побічні реакції»). Подовження інтервалу QT може сприяти збільшенню ризику виникнення шлуночкових аритмій, включаючи шлуночкову тахікардію типу «пірует». Лікування вемурафенібом не рекомендується пацієнтам з некоригованими порушеннями електролітного балансу (у тому числі магнію) і синдромом подовження інтервалу QT, а також пацієнтам, які приймають лікарські препарати, що сприяють подовженню інтервалу QT.

Перед початком прийому препарату, через місяць лікування вемурафенібом і після кожної

зміни його дози необхідно робити ЕКГ і дослідження електролітного балансу (у т. ч. магнію). У подальшому реєстрацію ЕКГ і визначення вмісту електролітів необхідно повторювати пацієнтам (зокрема з помірним та тяжким порушенням функції печінки) щомісячно протягом перших 3 місяців, а далі через кожні 3 місяці або частіше при наявності клінічних показань. Якщо коригований інтервал QT становить більше 500 мс, починати прийом препарату Зелбораф® не рекомендується. Якщо під час лікування коригований інтервал QT становить більше 500 мс, слід тимчасово перервати лікування препаратом Зелбораф®, усунути електролітні порушення (у тому числі балансу магнію) і досягнути корекції кардіальних факторів ризику подовження інтервалу QT (наприклад, застійна серцева недостатність, брадиаритмії). Не слід повторно ініціювати лікування, поки інтервал QT не буде менше 500 мс, і повторне лікування слід розпочинати зі зменшеної дози, як описано в таблиці 3. Якщо після корекції супутніх факторів ризику значення коригованого інтервалу QT становить більше 500 мс і відрізняється від початкового значення, зареєстрованого перед початком прийому препарату, більше ніж на 60 мс, прийом препарату Зелбораф® слід припинити назавжди.

Офтальмологічні реакції

Повідомлялося про серйозні офтальмологічні реакції, у тому числі увеїт, ірит та оклюзію вени сітківки. Слід здійснювати рутинний нагляд пацієнтів на предмет появи офтальмологічних реакцій.

Плоскоклітинна карцинома шкіри

У пацієнтів, які отримували препарат Зелбораф®, описано випадки розвитку плоскоклітинної карциноми шкіри, у тому числі випадки, класифіковані як кератоакантома і змішана кератоакантома (див. розділ «Побічні реакції»). Усім пацієнтам рекомендується пройти обстеження у дерматолога перед початком прийому препарату та повторювати обстеження під час лікування. При виникненні будь-яких підозрілих уражень шкіри їх необхідно видалити хірургічним шляхом, направити пацієнта до дерматолога і провести терапію відповідно до місцевих стандартів надання медичної допомоги. Контроль стану шкіри пацієнта необхідно проводити щомісяця протягом захворювання та до 6 місяців після лікування плоскоклітинної карциноми шкіри. При виникненні плоскоклітинної карциноми шкіри рекомендовано продовжувати лікування без корекції дози. Контроль за станом шкіри пацієнта має продовжуватися протягом 6 місяців після припинення прийому препарату Зелбораф® або до початку іншої протипухлинної терапії. Пацієнтів слід проінформувати про те, що при виникненні будь-яких змін на шкірі необхідно повідомити про це лікаря.

Плоскоклітинна карцинома іншої локалізації

У клінічних дослідженнях застосування вемурафенібу пацієнтам з меланомою не були зареєстровані випадки нешкірної плоскоклітинної карциноми. Перед початком прийому препарату необхідно провести обстеження голови і шиї (як мінімум візуальний огляд слизової оболонки порожнини рота і пальпація лімфатичних вузлів) і повторювати це обстеження через кожні 3 місяці під час прийому препарату. Крім того, перед початком прийому препарату необхідно виконати комп'ютерну томографію органів грудної клітки, а під час прийому препарату повторювати це обстеження через кожні 6 місяців.

Огляд анальної зони та органів таза (у жінок) рекомендується до і в кінці лікування вемурафенібом або у разі клінічних показань до проведення обстеження.

Після припинення прийому препарату Зелбораф® обстеження з метою виявлення нешкірних плоскоклітинних карцином необхідно проводити протягом до 6 місяців або до початку іншої

протипухлинної терапії. Виявлені патологічні зміни слід корегувати відповідно стандартів клінічної практики.

Нові вогнища первинної меланоми

У клінічних дослідженнях повідомлялося про випадки виникнення нових вогнищ первинної меланоми. Ці випадки лікували хірургічним видаленням, і пацієнти продовжували лікування без корекції дози. Моніторинг патологічних змін шкіри проводити, як це описано вище для плоскоклітинної карциноми шкіри.

Інші злоякісні новоутворення

Через свій механізм дії вемурафеніб може спричинити прогресування раку, пов'язаного з мутаціями гена RAS (див. розділ «Побічні реакції»). Необхідно ретельно зважити переваги та ризики, перш ніж призначати вемурафеніб пацієнтам з раком, пов'язаним з мутацією гена RAS, у тому числі в анамнезі.

Панкреатит

Повідомлялося про випадки панкреатиту в осіб, які проходили терапію вемурафенібом. Нез'ясовний біль у животі необхідно негайно досліджувати (включаючи, вимірювання рівнів сироваткової амілази та ліпази). Необхідно ретельно контролювати пацієнтів після нападу панкреатиту перед повторним початком терапії вемурафенібом.

Ураження печінки

На тлі прийому препарату Зелбораф® повідомляли про ураження печінки, включаючи випадки тяжкого ураження печінки (див. розділ «Побічні реакції»). Перед початком прийому препарату необхідно оцінити рівень печінкових ферментів (трансаміназ і лужної фосфатази) і білірубину, а під час прийому препарату слід контролювати ці параметри щомісячно або частіше, якщо є клінічні показання. При виявленні патологічних змін лабораторних параметрів слід зменшити дозу, перервати або припинити прийом препарату (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Особливості застосування»).

Ниркова токсичність

При застосуванні вемурафенібу повідомлялося про ниркову токсичність, яка варіювала від підвищення рівня креатиніну в сироватці крові до гострого інтерстиціального нефриту і гострого тубулярного некрозу. Рівень креатиніну в сироватці крові слід вимірювати перед початком лікування і контролювати під час лікування за клінічними показаннями (див. розділи «Спосіб застосування та дози» і «Побічні реакції»).

Печінкова недостатність

Корекція початкової дози вемурафенібу не потрібна пацієнтам з печінковою недостатністю. Пацієнтів із печінковою недостатністю легкого ступеня тяжкості у зв'язку з метастазами в печінку без гіпербілірубінемії слід контролювати згідно з загальними рекомендаціями. Отримано лише дуже обмежені дані щодо пацієнтів з печінковою недостатністю помірного і тяжкого ступеня. У пацієнтів з печінковою недостатністю помірного і тяжкого ступеня експозиція препарату може зростати (див. розділ «Фармакокінетика»). У зв'язку з цим рекомендується ретельний контроль, особливо через кілька перших тижнів лікування, оскільки може спостерігатися кумуляція протягом кількох тижнів. Крім того, рекомендується моніторинг ЕКГ щомісяця протягом трьох перших місяців.

Ниркова недостатність

Корекція початкової дози вемурафенібу не потрібна пацієнтам з нирковою недостатністю легкого та помірного ступеня тяжкості. Отримано лише дуже обмежені дані щодо пацієнтів з нирковою недостатністю тяжкого ступеня (див. розділ «Фармакокінетика»). Вемурафеніб слід застосовувати з обережністю пацієнтам з тяжкою нирковою недостатністю, при цьому ретельно стежити за їхнім станом.

Фоточутливість

У пацієнтів, які отримували препарат Зелбораф® у ході клінічних досліджень, були зареєстровані реакції фоточутливості різного ступеня тяжкості (див. розділ «Побічні реакції»). Усім пацієнтам під час прийому препарату Зелбораф® слід уникати перебування на сонці. При перебуванні на відкритому повітрі під час прийому препарату пацієнтам слід носити захисний одяг і використовувати сонцезахисні засоби з УФА/УФВ фільтрами і бальзам для губ (сонцезахисний фактор ≥ 30) для захисту від сонячних опіків.

При реакціях фоточутливості II ступеня (непереносимість) і вище рекомендується змінити дозу препарату (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Контрактура Дюпюїтрена і підшовний фасціальний фіброматоз

При застосуванні вемурафенібу повідомляли про розвиток контрактури Дюпюїтрена і підшовного фасціального фіброматозу. Більшість випадків були легкого та середнього ступеня, але повідомляли також і про випадки тяжкої, інвалідизуючої контрактури Дюпюїтрена (див. розділ «Побічні реакції»).

Лікування цих явищ полягає у зниженні дози препарату з тимчасовим перериванням або припиненням лікування (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Вплив вемурафенібу на інші лікарські засоби

Вемурафеніб може збільшувати експозицію у плазмі крові лікарських засобів, які метаболізуються переважно CYP1A2, та зменшувати експозицію у плазмі крові лікарських засобів, які переважно метаболізуються CYP3A4. Не рекомендується одночасне застосування вемурафенібу та лікарських засобів з вузьким терапевтичним вікном, які метаболізуються CYP1A2 та CYP3A4. До початку одночасного застосування із вемурафенібом слід розглянути питання про корекцію дози лікарських засобів, які переважно метаболізуються CYP1A2 і CYP3A4, залежно від їх терапевтичного вікна (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Слід дотримуватися обережності і передбачити додатковий моніторинг міжнародного нормалізованого відношення, якщо вемурафеніб застосовувати одночасно з варфарином.

Вемурафеніб може збільшувати експозицію у плазмі крові лікарських засобів, які є субстратами P-гр. Слід проявляти обережність при одночасному застосуванні вемурафенібу та субстратів P-гр. Рекомендується розглянути можливість зниження дози та/або додаткового моніторингу рівнів лікарських засобів, які є субстратами P-гр та мають вузький терапевтичний діапазон (наприклад дигоксин, дабігатрану етексилат, аліскірен), при одночасному застосуванні вемурафенібу та цих лікарських засобів (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими

засобами та інші види взаємодій»).

Вплив інших лікарських засобів на вемурафеніб

Якщо можливо, слід уникати одночасного застосування сильних індукторів CYP3A4, P-gp, глюкуронідації (наприклад, рифампіцин, рифабутин, карбамазепін, фенітоїн, звіробій), оскільки одночасне застосування зазначених препаратів може призвести до зниження експозиції вемурафенібу (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Слід розглянути питання про призначення альтернативного лікування з менш вираженим індукційним потенціалом для збереження ефективності вемурафенібу. Слід виявляти обережність при супутньому застосуванні вемурафенібу та потужних інгібіторів CYP3A4/PgP. Безпеку застосування слід ретельно контролювати і, якщо клінічно показано, змінювати дозу (див. таблицю 2 у розділі «Спосіб застосування та дози»).

Одночасне застосування з іпілімумабом

У дослідженні фази I повідомляли про безсимптомне підвищення рівня трансаміназ (АЛТ/АСТ > 5 × верхньої межі норми) та білірубіну (загальний білірубін > 3 × верхньої межі норми) III ступеня при одночасному застосуванні іпілімумабу (3 мг/кг) та вемурафенібу (960 мг двічі на добу або 720 мг двічі на добу). На основі цих попередніх даних одночасне застосування іпілімумабу та вемурафенібу не рекомендується.

Утилізація невикористаного препарату та препарату із простроченим терміном придатності: надходження лікарського засобу у зовнішнє середовище необхідно звести до мінімуму. Лікарський засіб не слід викидати у стічні води і побутові відходи. Для утилізації необхідно використовувати так звану «систему збору відходів» при наявності такої.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Жінки репродуктивного віку повинні використовувати надійні методи контрацепції протягом усього курсу лікування та протягом щонайменше 6 місяців після лікування.

Вемурафеніб може знижувати ефективність гормональних контрацептивів (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Немає даних щодо застосування вемурафенібу вагітним жінкам.

У ході доклінічних досліджень ознак тератогенності препарату Зелбораф® для ембріонів/плодів щурів не виявлено. У дослідженнях на тваринах було виявлено, що вемурафеніб проникає через плаценту. З огляду на механізм дії вемурафеніб може спричиняти шкоду для плода при застосуванні вагітним жінкам. Препарат Зелбораф® слід призначати вагітним жінкам, тільки якщо можлива користь для матері перевищує ризик для плода.

Невідомо, чи проникає вемурафеніб у грудне молоко. При застосуванні препарату під час годування груддю не можна виключити ризик несприятливого впливу на новонародженого/немовля. Рішення про припинення годування груддю або припинення прийому препарату Зелбораф® має ґрунтуватися на результатах оцінки користі від годування груддю для дитини і користі від прийому препарату для матері.

Спеціальних досліджень вемурафенібу щодо впливу на фертильність не проводилися на

тваринах. Однак у дослідженнях токсичності багаторазових доз у щурів та собак не були виявлені гістопатологічні зміни в репродуктивних органах самців та самок.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Вемурафеніб має незначний вплив на здатність керувати транспортними засобами і механізмами. Пацієнтів слід проінформувати про можливість виникнення слабкості або проблем із зором, що можуть зумовити необхідність відмови від керування автотранспортом.

Спосіб застосування та дози.

Лікування вемурафенібом слід розпочинати та проводити під контролем кваліфікованого лікаря, який має досвід призначення протипухлинних лікарських засобів.

Перед початком прийому препарату Зелбораф® необхідно підтвердити наявність мутації BRAF V600 у клітинах пухлини, використовуючи валідований метод дослідження (див. розділи «Особливості застосування» та «Фармакодинаміка»).

Рекомендована доза вемурафенібу становить 960 мг (4 таблетки по 240 мг) двічі на добу; добова доза – 1 920 мг. Вемурафеніб можна приймати разом з їжею або без їжі, але слід уникати приймати послідовно обидві денні дози натщесерце (див. розділ «Фармакокінетика»).

Вемурафеніб призначений для орального застосування. Таблетки слід ковтати цілими, запиваючи водою, не слід розжовувати або розламувати.

Тривалість лікування

Терапію вемурафенібом рекомендується продовжувати до початку прогресування хвороби або появи неприйнятих ознак токсичності (див. таблиці 2 і 3).

Пропущені дози

Якщо прийом чергової дози пропущено, її можна прийняти пізніше для підтримування режиму дозування двічі на добу, однак інтервал між прийомом пропущеної дози і прийомом наступної дози має становити не менше 4 годин. Не слід приймати обидві дози препарату одночасно.

Блювання

При виникненні блювання після прийому вемурафенібу не слід приймати додаткову дозу препарату Зелбораф®, однак лікування слід продовжувати за звичайною схемою.

Корекція дози

Якщо з'явилися побічні реакції або подовжився інтервал QTс, може бути потрібним зниження дози препарату, тимчасове припинення лікування та/або остаточне припинення застосування вемурафенібу (див. таблиці 2 і 3).

Не слід зменшувати дозу препарату нижче 480 мг двічі на добу.

При плоскоклітинній карциномі шкіри змінювати дозу препарату або переривати його прийом не рекомендується.

Таблиця 2. Корекція дози відповідно до ступеня тяжкості побічних реакцій

Ступінь тяжкості небажаних явищ (СТС-АЕ)*	Рекомендована корекція дози вемурафенібу
Ступінь I або II (переносимі) Ступінь II (непереносимі) або III Перша поява будь-якого небажаного явища 2 або 3 ступеня	Продовжувати лікування у дозі 960 мг двічі на добу. Перервати лікування до зменшення ступеня тяжкості небажаних явищ до 0-1. Відновити лікування у дозі 720 мг двічі на добу (або у дозі 480 мг двічі на добу, якщо доза вже зменшувалася).
Друга поява будь-якого небажаного явища II або III ступеня або персистування після тимчасового припинення лікування	Перервати лікування до зменшення ступеня тяжкості небажаних явищ до 0-1. Відновити лікування у дозі 480 мг двічі на добу (або відмінити препарат назавжди, якщо доза вже зменшувалася до 480 мг двічі на добу).
Третя поява будь-якого небажаного явища II або III ступеня або персистування після зниження дози вдруге Ступінь IV Перша поява будь-якого небажаного явища IV ступеня	Припинити прийом препарату назавжди. Припинити прийом препарату назавжди або перервати лікування до зменшення ступеня тяжкості небажаних явищ до 0-1.
Друга поява будь-якого небажаного явища IV ступеня або персистування будь-якого небажаного явища 4 ступеня після зниження дози вперше	Поновити лікування у дозі 480 мг двічі на добу (або відмінити препарат назавжди, якщо доза вже зменшувалася до 480 мг двічі на добу). Припинити прийом препарату назавжди.

* Інтенсивність клінічних небажаних явищ за Загальною термінологією критеріїв небажаних явищ версії 4,0 (СТС-АЕ).

Залежне від експозиції подовження інтервалу QT спостерігалось у неконтрольованому, відкритому дослідженні фази II у пацієнтів з метастатичною меланою, які вже раніше отримували лікування. Корекція подовження інтервалу QT може вимагати спеціальних заходів контролю (див. розділ «Особливості застосування»).

Таблиця 3. Корекція дози відповідно до подовження інтервалу QT

Значення QTc	Рекомендована корекція дози вемурафенібу
Початкове значення інтервалу QTc > 500 мс	Лікування не рекомендується.
Збільшення інтервалу QTc відповідає обом значенням: > 500 мс і зміна на > 60 мс у порівнянні зі значенням до лікування	Припинити прийом препарату назавжди.

1-й епізод збільшення інтервалу QTс > 500 мс під час лікування і зміна значення у порівнянні зі значенням до лікування залишається < 60 мс	Тимчасово перервати лікування до зменшення інтервалу QTс менше 500 мс. Див. заходи моніторингу у розділі «Особливості застосування». Відновити прийом препарату у дозі 720 мг двічі на добу (або у дозі 480 мг двічі на добу, якщо дозу вже зменшували).
2-й епізод збільшення інтервалу QTс > 500 мс під час лікування і зміна значення порівняно зі значенням до лікування залишається < 60 мс	Тимчасово перервати лікування до зменшення інтервалу QTс менше 500 мс. Див. заходи моніторингу у розділі «Особливості застосування». Відновити прийом препарату у дозі 480 мг двічі на добу (або відмінити препарат назавжди, якщо дозу вже зменшували до 480 мг двічі на добу).
3-й епізод збільшення інтервалу QTс > 500 мс під час лікування і зміна значення у порівнянні зі значенням до лікування залишається < 60 мс	Припинити прийом препарату назавжди.

Спеціальні рекомендації з дозування

Пацієнти літнього віку: пацієнтам віком ≥ 65 років спеціальна корекція дози не потрібна.

Порушення функції нирок: існують обмежені дані щодо застосування препарату пацієнтам з нирковою недостатністю. Ризик збільшення експозиції у пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю не може бути виключено. Слід ретельно спостерігати за пацієнтами з тяжкою нирковою недостатністю (див. розділи «Особливості застосування» та «Фармакокінетика»).

Порушення функції печінки: існують обмежені дані щодо застосування препарату пацієнтам з печінковою недостатністю. Оскільки вемурафеніб виводиться через печінку, у пацієнтів з помірною або тяжкою печінковою недостатністю може спостерігатися підвищена експозиція, тому слід ретельно спостерігати за такими пацієнтами (див. розділи «Особливості застосування» та «Фармакокінетика»).

Пацієнти неєвропеїдної раси: безпеку та ефективність не встановлено. Дані відсутні.

Діти.

Безпека та ефективність вемурафенібу у дітей до 18 років не встановлені. Наявні на даний час дані зазначені у розділах «Побічні реакції» та «Фармакокінетика», проте ніяких рекомендацій щодо дозування не може бути надано.

Передозування.

Специфічного антидоту, який можна було б застосовувати у випадках передозування препаратом Зелбораф®, немає. У разі появи побічних реакцій необхідно призначити симптоматичне лікування. Дозолімітуючими токсичними ефектами для вемурафенібу є шкірний висип зі свербіжем та втомлюваність. У клінічних дослідженнях вемурафенібу випадки передозування не були зареєстровані. У випадку підозри на передозування слід

припинити застосування вемурафенібу і призначити підтримуючу терапію.

Побічні реакції.

Найчастішими побічними реакціями будь-якого ступеня (> 30 %), про які повідомлялося при застосуванні вемурафенібу, є артралгія, слабкість, висипи, реакція фоточутливості, алопеція,

нудота, діарея, головний біль, свербіж, блювання, папілома шкіри та гіперкератоз. Найчастішими побічними реакціями 3 ступеня ($\geq 5\%$) були плоскоклітинний рак шкіри, кератоакантома, висип, артралгія та збільшення рівня гамма-глутамілтрансферази (ГГТ). Плоскоклітинний рак шкіри найчастіше лікували методом локального видалення.

Побічні реакції у пацієнтів з меланомою подані за класами систем органів згідно з термінологією Медичного словника нормативно-правової діяльності MedDRA і класифіковані за частотою та ступенем тяжкості таким чином: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ і $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ і $< 1/100$), рідко ($\geq 1/10000$ і $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10000$).

Побічні реакції на препарат були зареєстровані у 468 пацієнтів у двох клінічних дослідженнях: рандомізоване відкрите дослідження фази III з участю дорослих пацієнтів з нерезектабельною меланомою або меланомою IV стадії і наявністю мутації BRAF V600 та дослідження з однією групою фази II у пацієнтів з меланомою IV стадії та наявністю мутації BRAF V600, у яких щонайменше один курс попередньої системної терапії був неефективним. Крім того, повідомлялося про побічні реакції, які були отримані зі звітів з безпеки усіх клінічних досліджень та постмаркетингових джерел. Нижченаведені побічні реакції найчастіше спостерігали у клінічних дослідженнях фази II і III. Для оцінки токсичності вемурафенібу використовувалися критерії NCI CTCAE, версія 4.0 (загальні критерії токсичності). У кожній групі побічні реакції зазначені у порядку зменшення тяжкості.

Побічні реакції, що виникли у пацієнтів, які отримували лікування вемурафенібом у дослідженнях II або III фази, а також події, інформація про які отримана зі звітів з безпеки за даними усіх досліджень⁽¹⁾ і джерел постмаркетингового застосування препарату⁽²⁾

Інфекції та інвазії: часто – фолікуліт.

Доброякісні, злоякісні та неуточнені новоутворення (включаючи кісти та поліпи): дуже часто – плоскоклітинна карцинома шкіри^(d), кератоакантома, себорейний кератоз, папілома шкіри; часто – базально-клітинна карцинома, нова первинна меланома⁽³⁾; нечасто – плоскоклітинна карцинома нешкірної локалізації⁽¹⁾⁽³⁾; рідко – прогресування існуючої хронічної мієломоноцитарної лейкемії⁽²⁾⁽⁴⁾, аденокарцинома підшлункової залози⁽⁵⁾.

З боку крові та лімфатичної системи: часто – нейтропенія, тромбоцитопенія⁽⁶⁾.

З боку імунної системи: рідко – саркоїдоз^{(1)(2)(j)}.

З боку обміну речовин, метаболізму: дуже часто – зниження апетиту.

З боку нервової системи: дуже часто – головний біль, порушення смаку, запаморочення;

часто – параліч сьомої пари черепно-мозкових нервів, периферична нейропатія.

З боку органів зору: часто – увеїт; нечасто – оклюзія вени сітківки, іридоцикліт.

З боку судин: часто – васкуліт.

З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння: дуже часто – кашель.

Порушення з боку травної системи: дуже часто – діарея, блювання, нудота, запор; часто – стоматит; нечасто – панкреатит⁽²⁾.

З боку печінки і жовчовивідних шляхів: нечасто – ураження печінки^{(1)(2)(g)}.

З боку шкіри і підшкірної клітковини: дуже часто – реакція фоточутливості, актинічний кератоз, висип, макуло-папульозний висип, свербіж, гіперкератоз, еритема, алопеція, сухість шкіри, сонячний опік, синдром долонно-підшовної еритродизестезії; часто – папульозний висип, панікуліт (у т. ч. вузлової еритеми); нечасто – фолікулярний кератоз, токсичний епідермальний некроліз^(e), синдром Стівенса-Джонсона^(f); рідко – медикаментозний висип з еозинофілією і системним ураженням (DRESS-синдром)⁽¹⁾⁽²⁾.

З боку скелетно-м'язової та сполучної тканини: дуже часто – артралгія, міалгія, біль у кінцівках, скелетно-м'язовий біль, біль у спині; часто – артрит; нечасто – підшовний фасціальний фіброматоз⁽¹⁾⁽²⁾, контрактура Дюпюїтрена⁽¹⁾⁽²⁾.

З боку нирок і сечовидільної системи: рідко – гострий інтерстиціальний нефрит^{(1)(2)(h)}, гострий тубулярний некроз^{(1)(2)(h)}.

Загальні розлади: дуже часто – слабкість, гіпертермія, периферичний набряк, астенія.

Дослідження: часто – підвищення рівня АЛТ^(c), підвищення рівня АСТ^(c), підвищення рівня лужної фосфатази^(c), підвищення рівня ГГТ^(c), підвищення рівня білірубину^(c), зниження маси тіла, подовження інтервалу QT, підвищення рівня креатиніну в крові^{(1)(2)(h)}.

Травми, отруєння та ускладнення процедур: часто – посилення токсичної дії іонізуючого випромінювання⁽¹⁾⁽²⁾⁽ⁱ⁾.

- (1) явища зі звітів з безпеки всіх досліджень.
- (2) явища з джерел постмаркетингового застосування.
- (3) причинно-наслідковий зв'язок між застосуванням лікарського засобу і побічним явищем вважають щонайменше можливим.
- (4) прогресування вже існуючого хронічного мієломоноцитарного лейкозу з мутацією NRAS.
- (5) прогресування вже існуючої аденокарциноми підшлункової залози з мутацією KRAS.

(6) розраховано на основі досліджень фази II та фази III.

Окремі побічні реакції

^(c)*Підвищення рівня печінкових ферментів.* Наведені зміни рівнів печінкових ферментів спостерігали у клінічному дослідженні фази III стосуються частини пацієнтів, у яких відбулися зміни від початкового рівня до ступеня III або IV: дуже часто – підвищення рівня ГГТ; часто – підвищення рівня АЛТ, підвищення рівня лужної фосфатази, підвищення рівня білірубину; нечасто – підвищення рівня АСТ.

У III фазі клінічних досліджень спостерігали зміни рівнів печінкових ферментів від початкового до III або IV ступенів тяжкості, де рівень ГГТ підвищувався у 11,5 % хворих, рівень лужної фосфатази – у 2,9% хворих та рівень білірубину – у 1,9 % хворих.

Не спостерігалось підвищення рівня АЛТ, лужної фосфатази або білірубину до IV ступеня тяжкості.

^(g)*Ураження печінки*

На основі критеріїв медикаментозно-індукованих уражень печінки, розроблених міжнародною експертною робочою групою лікарів та науковців, ураження печінки було визначено одним з нижчевказаних параметрів патологічних змін лабораторних показників:

- $\geq 5 \times$ верхньої межі норми (ВМН) АЛТ
- $\geq 2 \times$ ВМН лужної фосфатази (якщо немає іншої причини підвищення рівня лужної фосфатази)
- $\geq 3 \times$ ВМН АЛТ з одночасним підвищенням концентрації білірубину $> 2 \times$ ВМН

^(d)*Плоскоклітинна карцинома шкіри*

Частота випадків появи плоскоклітинної карциноми шкіри у пацієнтів, які отримували препарат Зелбораф® у різних дослідженнях, становила близько 20 %. У більшості випадків після аналізу зразків тканин, виконаного в незалежній центральній дерматологічній лабораторії, утворення були класифіковані як кератоакантома або змішана кератоакантома (52 %). Серед новоутворень, класифікованих як «інші» (43 %), переважали доброякісні ураження шкіри (наприклад, звичайна бородавка, актинічний кератоз, доброякісний кератоз, кіста/доброякісна кіста). Плоскоклітинна карцинома шкіри, як правило, розвивалася на початковому етапі терапії, медіана часу до першої появи становила 7-8 тижнів. Приблизно у 33 % пацієнтів, у яких була діагностована плоскоклітинна карцинома шкіри, спостерігалися рецидиви карциноми, медіана часу до повторної появи плоскоклітинної карциноми шкіри становила 6 тижнів. В описаних випадках лікування плоскоклітинної карциноми шкіри, як правило, було хірургічним. Після хірургічного видалення пухлини пацієнти могли продовжувати прийом препарату без корекції дози (див. розділи «Спосіб застосування та дози» і «Особливості застосування»).

Плоскоклітинна карцинома нешкірної локалізації

У пацієнтів, залучених у клінічні дослідження застосування вемурафенібу, спостерігали випадки плоскоклітинної карциноми, що не були локалізовані на шкірі. Дії щодо цієї патології описані у розділі «Особливості застосування».

Нова первинна меланома

У клінічних дослідженнях повідомлялося про нову первинну меланому. В описаних випадках лікування було хірургічним. Після хірургічного видалення пухлини пацієнти могли продовжувати прийом препарату без необхідності у корекції дози. Слід проводити моніторинг на предмет уражень шкіри (див. розділ «Особливості застосування»).

(i) Посилення токсичної дії іонізуючого випромінювання

Повідомлялося про випадки місцевої запальної реакції в раніше опромінєній ділянці, променеве ураження шкіри, променевий пневмоніт, променевий езофагіт, променевий проктит, променевий гепатит, променевий цистит і променевий некроз.

У клінічному дослідженні III фази (MO25515, N = 3219) повідомляли про вищу частоту посилення токсичної дії іонізуючого випромінювання при застосуванні пацієнтам, які отримували вемурафеніб, променевої терапії до та під час терапії вемурафенібом (9,1 %), порівняно з пацієнтами, які отримували променеву терапію та вемурафеніб одночасно (5,2 %), або з пацієнтами, яким променева терапія проводилась до терапії вемурафенібом (1,5 %).

(e) Реакції гіперчутливості

Повідомлялося про серйозні реакції гіперчутливості, включаючи анафілактичну реакцію, пов'язані із застосуванням вемурафенібу. Серед серйозних реакцій гіперчутливості спостерігалися синдром Стівенса-Джонсона, генералізований висип, озноб, еритема, гіпотензія. При виникненні тяжких реакцій гіперчутливості лікування вемурафенібом слід відмінити назавжди (див. розділ «Особливості застосування»).

(f) Реакції з боку шкіри

Про тяжкі реакції з боку шкіри повідомлялося у пацієнтів, які отримували вемурафеніб, включаючи рідко випадки синдрому Стівенса-Джонсона і токсичного епідермального некролізу в пілотному клінічному дослідженні. При виникненні тяжких реакцій з боку шкіри лікування вемурафенібом слід відмінити назавжди.

Подовження інтервалу QT

Централізований аналіз параметрів ЕКГ, зареєстрованих у ході відкритого неконтрольованого субдослідження інтервалу QT фази II з участю 132 пацієнтів, які отримували препарат Зелбораф® у дозі 960 мг двічі на добу (NP22657), виявив збільшення коригованого інтервалу QT, що залежало від тривалості прийому препарату. Середнє збільшення коригованого інтервалу QT після першого місяця прийому препарату стабільно становило від 12 до 15 мс, найбільш виражене середнє збільшення коригованого інтервалу QT (15,1 мс; верхня межа 95 % довірчого інтервалу: 17,7 мс) спостерігалось протягом перших 6 місяців терапії (n = 90 пацієнтів). У двох пацієнтів (1,5 %) на тлі застосування препарату абсолютне значення коригованого інтервалу QT становило більше 500 мс (ступінь III згідно з Загальними критеріями токсичності небажаних явищ), і лише в одного пацієнта (0,8 %) збільшення коригованого інтервалу QT порівняно з початковим значенням становило більше 60 мс (див. розділ «Особливості застосування»).

(h) Гостре ураження нирок

При застосуванні вемурафенібу повідомлялося про випадки ниркової токсичності, яка варіювала від підвищення рівня креатиніну до гострого інтерстиціального нефриту і гострого тубулярного некрозу, деякі з них спостерігалися на тлі явищ дегідратації. Підвищення рівня креатиніну в сироватці крові були переважно від легкого ступеня ($>1\text{--}1,5 \times \text{ВМН}$) до помірного ступеня ($>1,5\text{--}3 \times \text{ВМН}$) і, відповідно спостережень, мали оборотний характер (див. таблицю 4).

Таблиця 4. Зміни рівня креатиніну від початкового рівня у дослідженні III фази

	Вемурафеніб (%)	Дакарбазин (%)
Зміни від початкового рівня ³ I ступеня до будь-якого ступеня	27,9	6,1
Зміни від початкового рівня ³ I ступеня до III ступеня або вище	1,2	1,1
• До III ступеня	0,3	0,4
• До IV ступеня	0,9	0,8

Таблиця 5: Випадки гострого ураження нирок у дослідженні III фази

	Вемурафеніб (%)	Дакарбазин (%)
Випадки гострого ураження нирок*	10,0	1,4
Випадки гострого ураження нирок, пов'язаного з явищами дегідратації	5,5	1,0
Дозу модифіковано у зв'язку з гострим ураженням нирок	2,1	0

Дані у відсотках відображають випадки із загальної кількості пацієнтів, які зазнали впливу кожного лікарського засобу.

* Включає гостре ураження нирок, порушення функції нирок і лабораторні зміни, що вказують на гостре ураження нирок.

ⁱⁱ⁾ Саркоїдоз

У пацієнтів, які отримували лікування вемурафенібом, повідомляли про випадки саркоїдозу, здебільшого з ураженням шкіри, легень та очей. У більшості випадків терапію вемурафенібом продовжували, при цьому саркоїдоз або зникав, або персистував.

Пацієнти особливих груп

Пацієнти літнього віку

У дослідженні III фази 94 (28 %) із 336 пацієнтів із нерезектабельною або метастатичною меланомою, які отримували лікування вемурафенібом, були віком ≥ 65 років. Пацієнти літнього віку (≥ 65 років) мають вищу імовірність розвитку побічних реакцій, у тому числі плоскоклітинної карциноми шкіри, зниження апетиту і кардіальних розладів.

Гендерна різниця

У ході клінічних досліджень вемурафенібу нижчезазначені побічні реакції III ступеня тяжкості реєструвалися частіше у жінок: висип, артралгія і фоточутливість.

Діти.

Безпека вемурафенібу у дітей і підлітків не встановлена. У клінічних дослідженнях із шістьма пацієнтами підліткового віку нових повідомлень з безпеки не було отримано.

Термін придатності.

3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати у недоступному для дітей місці. Зберігати при температурі не вище 30 °C в оригінальній упаковці в захищеному від вологи місці.

Упаковка.

8 таблеток у блістері, 7 блістерів у картонній упаковці.

Категорія відпуску.

За рецептом

Виробник.

Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Грензахерштрассе 124, 4058 Базель, Швейцарія