

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM’a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ZELBORAF 240 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Vemurafenib 240 mg

Her tablet, 240 mg vemurafenib (vemurafenib ve hipromelloz asetat süksinat eş çökeltisi şeklinde) içerir.

Yardımcı madde(ler):

Kroskarmeloz sodyum 29,4 mg

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1’e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

Bir yüzünde ‘VEM’ baskısı olan, yaklaşık 19 mm’lik pembemsi beyaz ila turuncu beyaz, oval, bikonveks film kaplı tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

ZELBORAF; daha önce herhangi bir RAF yolağı inhibitörü kullanmamış, ECOG performans skoru 0 veya 1 olan, lokal tedaviler sonrası progresyon göstermiş ve lokal tedavilerin tekrar kullanılamadığı relaps veya metastatik BRAF V600 mutasyonu pozitif olan malign melanom hastalarında tek ajan olarak progresyona kadar kullanımı endikedir. Progresyon sonrası tek ajan veya başka tedavilerle kombinasyon şeklinde kullanılamaz (bkz. Bölüm 5.1).

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

ZELBORAF tedavisi, antikanser tıbbi ürünlerinin kullanımı konusunda deneyimli kalifiye bir hekim tarafından başlatılmalı ve denetlenmelidir.

ZELBORAF almadan önce, geçerli bir test yoluyla hastanın tümöründe BRAF V600 mutasyon pozitifliği tespit edilmelidir (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.1).

Pozoloji:

ZELBORAF için önerilen doz, günde iki kez 960 mg'dır (240 mg'lık 4 tablet) (günde toplam 1920 mg'lık doza eşdeğer). ZELBORAF öğünle birlikte veya aç karnına alınabilir fakat sürekli olarak günlük dozların tümünü mide boşken almaktan kaçınılmalıdır (bkz. Bölüm 5.2).

Uygulama sıklığı ve süresi:

Tedavi süresi:

ZELBORAF tedavisi, hastalık progresyonuna kadar veya kabul edilemez toksisite oluşana kadar devam etmelidir (bkz. Tablo 1 ve Tablo 2).

Unutulan dozlar:

Unutulan doz, günde iki kez tedavi rejimine devam edilmesi için sonraki dozdan 4 saat öncesine kadar alınabilir. Her iki doz aynı zamanda alınmamalıdır.

Kusma:

ZELBORAF uygulanmasından sonra kusma olması durumunda ek doz alınmamalı ve tedaviye normal şekilde devam edilmelidir.

Pozoloji ayarlamaları

Advers ilaç reaksiyonlarının veya QTc uzamasının yönetimi; dozun azaltılmasını, tedaviye geçici olarak ara verilmesini ve/veya tedavinin sonlandırılmasını gerektirebilir (bkz. Tablo 1 ve Tablo 2). Günde iki kez 480 mg'dan düşük bir doz veren pozoloji ayarlamaları önerilmemektedir.

Kutanöz Skuamöz Hücreli Karsinom (cuSCC) gelişmesi durumunda, ZELBORAF dozunu modifiye etmeksizin tedaviye devam edilmesi önerilmektedir (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.8).

Tablo 1: Herhangi bir advers olayın derecesine dayalı doz modifikasyonu

Derece (CTC-Advers Olay) ^(a)	Önerilen doz modifikasyonu
Derece 1 veya Derece 2 (tolere edilebilir)	ZELBORAF'a günde iki kez 960 mg dozda devam edilmelidir.
Derece 2 (tolere edilemez) veya Derece 3	
Derece 2 veya 3 düzeyindeki herhangi bir advers olayın ilk kez oluşması	Derece 0-1 olana kadar tedaviye ara verilmelidir. Sonrasında günde iki kez 720 mg (veya doz daha önce azaltıldıysa günde iki kez 480 mg) doz uygulamasıyla devam edilmelidir.
Derece 2 veya 3 düzeyindeki herhangi bir advers olayın ikinci kez oluşması veya tedaviye ara verildikten sonra devam etmesi	Derece 0-1 olana kadar tedaviye ara verilmelidir. Sonrasında günde iki kez 480 mg doz uygulamasıyla devam edilmelidir (veya doz daha önce günde iki kez 480 mg'a azaltıldıysa tedavi kalıcı olarak sonlandırılmalıdır).
Derece 2 veya 3 düzeyindeki herhangi bir advers olayın üçüncü kez oluşması veya dozun ikinci kez azaltılmasının ardından devam etmesi	Tedavi kalıcı olarak sonlandırılmalıdır.
Derece 4	
Derece 4 düzeyindeki herhangi bir advers olayın ilk kez oluşması	Tedavi kalıcı olarak sonlandırılmalıdır veya derece 0-1 olana kadar tedaviye ara verilmelidir.

	Sonrasında günde iki kez 480 mg doz uygulamasıyla devam edilmelidir (veya doz daha önce günde iki kez 480 mg'a azaltıldıysa tedavi kalıcı olarak sonlandırılmalıdır).
Derece 4 düzeyindeki herhangi bir advers olayın ikinci kez oluşması veya derece 4 düzeyindeki herhangi bir advers olayın dozun ilk kez azaltılmasının ardından devam etmesi	Tedavi kalıcı olarak sonlandırılmalıdır.

^(a) Klinik advers olayların, Advers Olaylar için Ortak Terminoloji Kriterleri v 4.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Effects v 4.0, CTC-AE) yoluyla derecelendirilen yoğunluğu.

Daha önce tedavi uygulanmış metastatik melanomlu hastalarda yapılan kontrollü olmayan, açık etiketli bir faz II çalışmada vemurafenib düzeyine bağlı QT uzaması gözlenmiştir. QTc uzamasının yönetimi spesifik izlem tedbirlerini gerektirebilir (bkz. Bölüm 4.4).

Tablo 2: QT aralığının uzamasına dayalı doz modifikasyonu

QTc değeri	Önerilen doz modifikasyonu
Başlangıçta QTc >500 milisaniye (msn)	Tedavi önerilmemektedir.
QTc uzamasının hem >500 msn olması, hem de tedavi öncesi değerlere göre >60 msn değişim göstermesi	Tedavi kalıcı olarak sonlandırılmalıdır.
Tedavi sırasında ilk kez QTc >500 msn olması ve tedavi öncesi değere göre değişimin <60 msn olması	QTc 500 msn altına düşene kadar geçici olarak tedaviye ara verilmelidir. Bölüm 4.4'teki izlem tedbirlerine bakılmalıdır. Günde iki kez 720 mg (veya doz daha önce azaltıldıysa günde iki kez 480 mg) doz uygulamasıyla devam edilmelidir.
Tedavi sırasında ikinci kez QTc >500 msn olması ve tedavi öncesi değere göre değişimin <60 msn olması	QTc 500 msn altına düşene kadar geçici olarak tedaviye ara verilmelidir. Bölüm 4.4'teki izlem tedbirlerine bakılmalıdır. Günde iki kez 480 mg doz uygulamasıyla devam edilmelidir (veya doz daha önce günde iki kez 480 mg'ye azaltıldıysa tedavi kalıcı olarak sonlandırılmalıdır).
Tedavi sırasında üçüncü kez QTc >500 msn olması ve tedavi öncesi değere göre değişimin <60 msn olması	Tedavi kalıcı olarak sonlandırılmalıdır.

Uygulama şekli:

ZELBORAF tabletler suyla birlikte bütün olarak yutulmalıdır. ZELBORAF tabletler çiğnenmemeli veya ezilmemelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan hastalara ilişkin kısıtlı veri mevcuttur. Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda yüksek ilaç maruziyeti riski göz ardı edilemez. Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalar yakından izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2).

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalara ilişkin kısıtlı veri mevcuttur. Vemurafenibin karaciğer tarafından uzaklaştırılması nedeniyle, orta ila şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda ilaç düzeyi artabilir ve bu hastalar yakından izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2).

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklarda ve adolesanlarda (<18 yaş) ZELBORAF'ın güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir. Halihazırda mevcut veriler Bölüm 4.8, 5.1 ve 5.2'de açıklanmıştır ancak pozoloji üzerine bir tavsiye bulunmamaktadır.

Geriyatrik popülasyon:

65 yaşından büyük hastalarda özel bir doz ayarlaması gerekmemektedir.

Diğer:**Beyaz ırktan olmayan hastalar:**

Beyaz ırktan olmayan hastalarda ZELBORAF'ın güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir. Veri bulunmamaktadır.

4.3. Kontrendikasyonlar

Etkin maddeye veya Bölüm 6.1'de verilen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı bulunan kişilerde kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

ZELBORAF kullanmadan önce, geçerli bir test yoluyla hastanın tümöründe BRAF V600 mutasyon pozitifliği tespit edilmelidir. V600E ve V600K dışında seyrek BRAF V600 mutasyonları eksprese eden hastalarda ZELBORAF'ın etkililiği ve güvenliliği kesin olarak belirlenmemiştir (bkz. Bölüm 5.1). ZELBORAF, BRAF wild-tip (mutasyonu bulunmayan) malign melanomu olan hastalarda kullanılmamalıdır.

Aşırı duyarlılık reaksiyonu

ZELBORAF'la ilişkili olarak anafilaksi dahil ciddi aşırı duyarlılık reaksiyonları bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.8). Şiddetli aşırı duyarlılık reaksiyonları; Stevens-Johnson sendromunu, yaygın döküntüyü, eritemi veya hipotansiyonu içerebilir. Şiddetli aşırı duyarlılık reaksiyonları oluşan hastalarda ZELBORAF tedavisi kalıcı olarak sonlandırılmalıdır.

Dermatolojik reaksiyonlar

ZELBORAF alan hastalarda, pivotal klinik çalışmalarda oluşan seyrek Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz vakaları dahil, şiddetli dermatolojik reaksiyonlar bildirilmiştir. ZELBORAF kullanımı ile eozinofili ve sistemik semptomlar ile seyreden ilaç döküntüsü (DRESS Sendromu) riski bildirilmiştir. Şiddetli dermatolojik reaksiyonlar oluşan hastalarda ZELBORAF tedavisi kalıcı olarak sonlandırılmalıdır.

Radyasyon toksisitesinin potansiyalizasyonu

Vemurafenib tedavisi öncesinde, sırasında veya sonrasında radyasyon tedavisi uygulanan hastalarda radyasyon anımsatma ve radyasyon sensitizasyon vakaları bildirilmiştir. Çoğu vaka kütanöz özellikte olmuş ancak viseral organları içeren bazı vakalar ölümle sonuçlanmıştır (bkz. Bölüm 4.5 ve 4.8).

Vemurafenib, radyasyon tedavisiyle eşzamanlı veya sıralı olarak uygulanırken dikkatli şekilde kullanılmalıdır.

QT uzaması

Daha önce tedavi uygulanmış metastatik melanomu bulunan hastalarda yapılan kontrollü olmayan, açık etiketli bir faz II çalışmada ZELBORAF düzeyine bağlı QT uzaması gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.8). QT uzaması, Torsades de Pointes dahil ventriküler aritmilerin riskinde artışa neden olabilir. Elektrolit anormallikleri (magnezyum dahil) düzeltilmeyen, uzun QT sendromu olan veya QT aralığını uzattığı bilinen tıbbi ürünleri kullanan hastalarda ZELBORAF tedavisi önerilmemektedir.

Tüm hastalarda ZELBORAF tedavisinden önce, tedaviden bir ay sonra ve doz modifikasyonu ardından elektrokardiyogram (EKG) ve elektrolitler (magnezyum dahil) izlenmelidir. Özellikle orta ila şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda, tedavinin ilk 3 ayı boyunca her ay ve sonrasında 3 ayda bir ya da klinik olarak endike ise daha sık şekilde izlem yapılması önerilmektedir. QTc >500 milisaniye (msn) olan hastalarda ZELBORAF tedavisine başlanması önerilmemektedir. Tedavi sırasında QTc değeri 500 msn'yi geçerse, ZELBORAF tedavisine geçici olarak ara verilmeli, elektrolit anormallikleri (magnezyum dahil) düzeltilmeli ve QT uzaması ile ilgili kardiyak risk faktörleri (örn. konjestif kalp yetmezliği, bradiaritmiler) kontrol altına alınmalıdır. Tedavi tekrar, QTc değeri 500 msn altında düştükten sonra ve Tablo 1'de açıklandığı gibi daha düşük bir dozda başlatılmalıdır. QTc uzamasının hem >500 msn olması, hem de tedavi öncesi değerlere göre >60 msn değişim göstermesi durumunda ZELBORAF tedavisinin kalıcı olarak sonlandırılması önerilmektedir.

Oftalmolojik reaksiyonlar

Üveit, iritis ve retinal ven oklüzyonu dahil ciddi oftalmolojik reaksiyonlar bildirilmiştir. Hastalar, oftalmolojik reaksiyonlar açısından rutin şekilde izlenmelidir.

Kutanöz Skuamöz Hücreli Karsinom (cuSCC)

ZELBORAF ile tedavi uygulanan hastalarda cuSCC vakaları (keratoakantom veya mikst keratoakantom alt tipi olarak sınıflandırılanlar dahil) bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8).

Tedaviye başlanmadan önce tüm hastalara dermatolojik değerlendirme yapılması ve tedavi sırasında rutin izlem yapılması önerilmektedir. Şüphelenilen deri lezyonları eksize edilmeli, dermatopatolojik değerlendirmeye gönderilmeli ve yerel tedavi standardına göre tedavi uygulanmalıdır. Reçete yazan uzman, tedavi sırasında ve tedaviden sonra altı aya kadar hastayı her ay cuSCC açısından incelemelidir. cuSCC gelişen hastalarda, doz ayarlaması yapılmaksızın tedaviye devam edilmesi önerilmektedir. ZELBORAF'ın sonlandırılmasını izleyen altı ay boyunca veya başka bir anti-neoplastik tedavi başlatılana kadar izlemeye devam edilmelidir. Hastalara, derilerinde herhangi bir değişiklik olması durumunda hekimlerini bilgilendirmeleri söylenmelidir.

Kutanöz Olmayan Skuamöz Hücreli Karsinom (non-cuSCC)

Klinik çalışmalarda ZELBORAF kullanan hastalarda non-cuSCC vakaları bildirilmiştir. Hastalara, tedavi başlatılmadan önce ve tedavi sırasında 3 ayda bir, en azından oral

mukozanın görsel muayenesini ve lenf nodu palpasyonunu içeren baş ve boyun muayenesi yapılmalıdır.

Hastalara ayrıca, tedaviden önce ve tedavi sırasında 6 ayda bir toraks Bilgisayarlı Tomografi (BT) taraması yapılmalıdır.

Tedaviden önce ve sonra veya klinik olarak gerekli görüldüğünde, anal muayenelerin ve pelvik muayenelerin (kadınlar için) yapılması önerilmektedir.

ZELBORAF tedavisinin sonlandırılmasının ardından non-cuSCC izlenmesi, 6 aya kadar veya başka bir anti-neoplastik tedavi başlatılana kadar devam etmelidir. Anormal bulgular, klinik uygulamalara göre ele alınmalıdır.

Yeni primer melanom

Klinik çalışmalarda yeni primer melanomlar bildirilmiştir. Vakalar, eksizyon ile kontrol altına alınmış ve hastalar doz ayarlaması olmaksızın tedaviye devam etmiştir. Deri lezyonlarının izlenmesi, yukarıda kutanöz skuamöz hücreli karsinom için belirtildiği gibi yapılmalıdır.

Diğer maligniteler

Etki mekanizması baz alındığında ZELBORAF, RAS mutasyonu ile ilişkili kanserlerin progresyonuna neden olabilir (bkz. Bölüm 4.8). ZELBORAF RAS mutasyonu ile ilişkili geçmiş veya eş zamanlı kanserleri olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Pankreatit

Vemurafenib ile tedavi edilen hastalarda pankreatit bildirilmiştir. Açıklanamayan karın ağrısı (serum amilaz ve lipaz düzeylerinin ölçülmesi dahil) derhal araştırılmalıdır. Bir pankreatit epizodundan sonra tekrar vemurafenib tedavisine başlanırken hastalar yakından takip edilmelidir.

Karaciğer hasarı

ZELBORAF ile şiddetli karaciğer hasarı vakalarını da içeren, karaciğer hasarı olduğu bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler, pazarlama sonrası bildirilen yan etkiler ve laboratuvar anormallikleri).

ZELBORAF ile karaciğer laboratuvar anormallikleri oluşabilir (bkz. Bölüm 4.8). Tedaviye başlanmadan önce ve tedavi sırasında aylık olarak veya klinik açıdan gerekli olduğunda karaciğer enzimleri (transaminazlar ve alkalen fosfataz) ve bilirubin izlenmelidir. Karaciğer anormallikleri, dozun azaltılmasıyla, tedaviye ara verilmesiyle veya tedavinin sonlandırılmasıyla kontrol altına alınmalıdır (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4).

Renal toksisite

Vemurafenib ile tedavi edilen hastalarda, serum kreatinin düzeyi yükselmelerinden akut interstisyel nefrite ve akut tübüler nekroza ulaşabilen böbrek toksisitesi rapor edilmiştir. Serum kreatinin düzeyleri tedaviye başlanmadan önce ölçülmeli ve tedavi sürecince takip edilmelidir. (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.8)

Karaciğer yetmezliği

Karaciğer yetmezliği olan hastalar için başlangıç dozunda ayarlama yapılmasına gerek yoktur. Hiperbilirubinemi olmaksızın karaciğer metastazları nedeniyle hafif karaciğer yetmezliği olan hastalar, genel önerilere uygun şekilde izlenebilir. Orta ila şiddetli karaciğer yetmezliği olan

hastalara ilişkin yalnızca çok kısıtlı veri mevcuttur. Orta ila şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda ilaç düzeyi artabilir (bkz. Bölüm 5.2). Bu nedenle, uzun süre (birkaç hafta) içinde birikme oluşabildiğinden, özellikle tedavinin ilk birkaç haftasından sonra yakından izlem yapılmalıdır. Buna ek olarak, ilk üç ay boyunca her ay EKG izlemi yapılması önerilmektedir.

Böbrek yetmezliği

Hafif ila orta düzeyde böbrek yetmezliği olan hastalar için başlangıç dozunda ayarlama yapılması gerekmemektedir. Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalara ilişkin yalnızca çok kısıtlı veri mevcuttur (bkz. Bölüm 5.2). ZELBORAF, şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda dikkatli şekilde kullanılmalı ve hastalar yakından izlenmelidir.

Fotosensitivite

Klinik çalışmalarda ZELBORAF alan hastalarda hafif ila şiddetli düzeyde fotosensitivite bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Tüm hastalara, ZELBORAF kullanırken güneşe maruz kalmaktan kaçınmaları önerilmektedir. Bu tıbbi ürünü kullanırken hastalara, güneş yanığından korunmalarına yardımcı olmak için açık havada koruyucu kıyafet giymeleri ve geniş spektrumlu Ultraviyole A (UVA)/Ultraviyole B (UVB) güneş kremi ve dudak kremi (Koruma Faktörü ≥ 30) kullanmaları söylenmelidir.

Derece 2 (tolere edilemeyen) veya daha yüksek dereceli fotosensitivitede doz modifikasyonları yapılması önerilmektedir (bkz. Bölüm 4.2).

Dupuytren Kontraktürü ve Plantar Fasiyal Fibromatoz ZELBORAF ile Dupuytren Kontraktürü ve plantar fasiyal fibromatoz rapor edilmiştir. Vakaların büyük çoğunluğu hafif veya orta seviyede olup, ciddi engele yol açan Dupuytren Kontraktürü vakaları ayrıca rapor edilmiştir (bkz. Bölüm 4.8).

Vakalar doz azaltılarak tedaviye müdahale edilmesi ile veya tedavinin yarıda kesilmesi ile yönetilmelidir (bkz. Bölüm 4.2).

ZELBORAF'ın diğer tıbbi ürünler üzerindeki etkileri

ZELBORAF, başlıca CYP1A2 tarafından metabolize edilen tıbbi ürünlerin plazma düzeyini artırabilir, başlıca CYP3A4 tarafından metabolize edilen ilaçların plazma düzeyini azaltabilir. ZELBORAF'ın, CYP1A2 ve CYP3A4 ile metabolize olan dar terapötik çerçeveli ajanlar ile eşzamanlı kullanımı önerilmez. ZELBORAF ile eş zamanlı tedaviden önce, başlıca CYP1A2 veya CYP3A4 yoluyla metabolize edilen tıbbi ürünler için terapötik çerçeve temelinde doz ayarlamaları yapılması dikkate alınmalıdır (bkz. Bölüm 4.5 ve 4.6).

ZELBORAF'ı varfarin ile eş zamanlı kullanırken dikkatli olunmalı ve ek INR (Uluslararası Normalize Oran) izlemi göz önünde bulundurulmalıdır.

Vemurafenib, P-gp substratları olan tıbbi ürünlerin plazma maruziyetini artırabilir. P-gp substratları ile birlikte ZELBORAF kullanıldığında dikkatli olunmalıdır. Dar terapötik indeksi (NTI) olan P-gp substratı tıbbi ürünler (örn. digoksin, dabigatran eteksilat, aliskiren) vemurafenib ile eşzamanlı olarak kullanılıyorsa dikkatli olunmalı, bu tıbbi ürünlerde dozun azaltılması ve/veya ilaç düzeylerinin ilave olarak izlenmesi göz önünde bulundurulmalıdır (bkz. Bölüm 4.5).

Diğer tıbbi ürünlerin ZELBORAF üzerindeki etkisi

P-gp, glukuronidasyon ve CYP3A4'ün güçlü indükleyicileriyle (örn. rifampisin, rifabutin, karbamazepin, fenitoin veya St. John's Wort [hiperisin]) eş zamanlı uygulama vemurafenib maruziyetinde azalmaya neden olabilir, mümkünse bu ilaçlarla eş zamanlı kullanımdan kaçınılmalıdır (bkz. Bölüm 4.5). ZELBORAF'ın etkililiğini korumak için daha düşük indükleyici potansiyele sahip alternatif tedavi dikkate alınmalıdır.

İpilimumab ile eş zamanlı kullanımı

ZELBORAF (960 mg BID veya 720 mg BID) ve ipilimumabın (3 mg/kg) eş zamanlı kullanıldığı bir faz I çalışmasında transaminazlarda ve bilirubinde asemptomatik derece 3 artışlar (ALT/AST normal üst limitin 5 katı, total bilirubin normal üst limitin 3 katı) raporlanmıştır. Bu ön verilere dayanarak ZELBORAF ve ipilimumabın eş zamanlı kullanımı önerilmemektedir.

Yardımcı maddeler

ZELBORAF, 960 mg'lık bir seferlik dozunda (240 mg'lık 4 tablet), 117,6 mg sodyum içermektedir. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri

Vemurafenibin ilaç metabolize edici enzimler üzerindeki etkileri

Metastatik melanom hastalarında yürütülen bir in vivo ilaç-ilac etkileşimi çalışmasından elde edilen bulgular, vemurafenibin orta güçte bir CYP1A2 inhibitörü ve CYP3A4 indükleyicisi olduğunu göstermiştir.

Vemurafenibin dar terapötik pencerelelere sahip CYP1A2 ile metabolize edilen ajanlarla (örn. agomelatin, alosetron, duloksetin, melatonin, ramelteon, tacrine, tizanidin, teofilin) eş zamanlı kullanımı önerilmemektedir. Eş zamanlı uygulamadan kaçınılmazsa, vemurafenib CYP1A2 substratı ilaçların plazma maruziyetini artırabileceğinden dikkat gösterilmelidir. Klinik açıdan endike ise eş zamanlı CYP1A2 substratı ilacın dozunda azaltma düşünülebilir.

Vemurafenibin eş zamanlı uygulanması kafeinin (CYP1A2 substratı) plazma maruziyetini (EAA) 2,6 kat artırmıştır. Bir diğer klinik çalışmada vemurafenib 2 mg dozda tizanidinin (CYP1A2 substratı) C_{maks} ve EAA değerini sırasıyla yaklaşık 2,2 kat ve 4,7 kat artırmıştır.

Vemurafenibin dar terapötik pencerelelere sahip CYP3A4 ile metabolize edilen ajanlarla eşzamanlı kullanımı önerilmez. Eş zamanlı uygulamadan kaçınılmazsa, vemurafenibin CYP3A4 substratlarının plazma konsantrasyonlarını azaltabileceği ve böylece bunların etkililiklerinin bozulabileceği akılda bulundurulmalıdır. Bu temelde, vemurafenib ile eşzamanlı olarak kullanılan CYP3A4 ile metabolize edilen doğum kontrol haplarının etkililiği azalabilir. Klinik açıdan endike ise dar terapötik pencereye sahip CYP3A4 substratları için dozda ayarlamalar düşünülebilir (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.6). Bir klinik çalışmada, vemurafenibin eşzamanlı uygulanması midazolamın (CYP3A4 substratı) EAA'sını ortalama %39 azaltmıştır (maksimum azalma %80'e varmıştır).

In vitro 10 mikromolar vemurafenib konsantrasyonunda, CYP2B6'nın hafif indüksiyonu kaydedilmiştir. Hastalarda kararlı durumda (yaklaşık 50 mikrog/mL) gözlenen 100 mikromolarlık plazma düzeyinde vemurafenibin eş zamanlı uygulanan bupropiyon gibi CYP2B6 substratlarının plazma konsantrasyonlarını azaltıp azaltmadığı bilinmemektedir.

ZELBORAF'ın eş zamanlı kullanımı S-varfarin (CYP2C9 substratı) EAA'sını %18 artırmıştır. Varfarin ile birlikte ZELBORAF kullanıldığında, dikkatli olunmalı ve ilave INR (uluslararası normalize oran) monitorizasyonu değerlendirilmelidir (Bkz. Bölüm 4.4).

Vemurafenib CYP2C8'i *in vitro* orta şiddette inhibe etmiştir. Bu bulgunun *in vivo* ilgisi bilinmemekle birlikte, eş zamanlı olarak uygulanan CYP2C8 substratları üzerinde klinik açıdan ilgili bir etki riski göz ardı edilemez. Dar terapötik pencereye sahip CYP2C8 substratları eş zamanlı uygulanırken, vemurafenib bunların konsantrasyonlarını artırabileceğinden dikkat gösterilmelidir.

Vemurafenibin uzun yarılanma ömrü nedeniyle, eş zamanlı uygulanan tıbbi ürün üzerinde vemurafenibin tam inhibitör etkisi, vemurafenib tedavisinde 8 günden önce gözlenmeyebilir. Vemurafenib tedavisi sonlandırıldıktan sonra, izleyen tedaviyle etkileşimin önlenmesi için 8 günlük bir arınma dönemi gerekli olabilir.

Radyasyon tedavisi

Vemurafenib alan hastalarda radyasyon tedavisi toksisitesinin potansiyalizasyonu bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.8). Vakaların büyük bölümünde, hastalara 2 Gy/gün veya daha yüksek radyasyon rejimi (hipofraksiyone rejimler) uygulanmıştır.

Vemurafenibin madde transport sistemleri üzerindeki etkileri

In vitro çalışmalar, vemurafenibin P-glikoprotein (P-gp) ve meme kanseri direnç proteini (BCRP) efluks transporterlerinin bir inhibitörü olduğunu göstermiştir.

Klinik bir ilaç etkileşim çalışmasında vemurafenib çoklu oral dozlarının (günde iki kez 960 mg), P-gp substratı digoksinin tekli oral dozuna ait maruziyeti digoksin EAA_{son} için yaklaşık 1,8 kat ve C_{maks} için yaklaşık 1,5 kat artırdığı gösterilmiştir.

P-gp substratlarıyla (örn. aliskiren, ambrisentan, kolşisin, dabigatran eteksilat, digoksin, everolimus, feksofenadin, lapatinib, maravirok, nilotinib, posakonazol, ranolazin, sirolimus, sitagliptin, talinolol, topotekan) eşzamanlı olarak vemurafenib dozları uygulanırken dikkatli olunmalıdır ve klinik açıdan gerekliyse, eşzamanlı tıbbi ürün dozunun azaltılması düşünülebilir. Dar terapötik indeksi (NTI) olan P-gp substratı tıbbi ürünler (örn. digoksin, dabigatran eteksilat, aliskiren) için ilaç düzeylerinin ilave izlemi göz önünde bulundurulmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

Vemurafenibin, BCRP substratı olan ilaçlar üzerindeki etkileri bilinmemektedir. Vemurafenibin, BCRP tarafından taşınan (metotreksat, mitoksantron, rosuvastatin gibi) ilaçların düzeyini artırabileceği göz ardı edilemez.

Kanser ilaçlarının çoğu BCRP substratıdır ve bu nedenle ZELBORAF ile etkileşim riski söz konusu olabilir.

Vemurafenibin diğer transporterlerin üzerindeki olası etkisi henüz bilinmemektedir.

Eş zamanlı uygulanan ilaçların vemurafenib üzerindeki etkileri

In vitro çalışmalar, vemurafenib metabolizmasından CYP3A4'ün ve glukuronidasyonun sorumlu olduğunu göstermektedir. Safradan atılımın bir diğer önemli eliminasyon yolu olduğu düşünülmektedir. Güçlü CYP3A4 inhibitörleri veya indükleyicileri veya taşıyıcı

protein aktivitesi inhibitörleri/indükleyicisinin eşzamanlı uygulanması vemurafenib konsantrasyonlarını değiştirebilir.

CYP3A4'ün ve/veya taşıyıcı protein aktivitesinin güçlü indükleyicilerinin veya inhibitörlerinin vemurafenib düzeyi üzerindeki etkisini gösteren klinik veriler bulunmamaktadır. Vemurafenib, CYP3A4'ün, glukuronidasyonun ve/veya taşıyıcı proteinlerin güçlü inhibitörleriyle (örn. ritonavir, sakuinavir, telitromisin, ketokonazol, itraconazol, vorikonazol, posakonazol, nefazodon, atazanavir) kombinasyon halinde kullanılırken dikkatli olunmalıdır.

Bir klinik çalışmada, tek doz 960 mg vemurafenib, rifampisin ile birlikte uygulanmış ve vemurafenibin plazma maruziyeti yaklaşık % 40 düşmüştür.

P-gp, glukuronidasyon ve/veya CYP3A4'ün güçlü indükleyicileriyle (örn. rifampisin, rifabutin, karbamazepin, fenitoin veya St. John's Wort [*hypercium perforatum*]) eş zamanlı uygulama, vemurafenibin optimumdan düşük düzeyine neden olabilir ve bu durumdan kaçınılmalıdır.

İn vitro çalışmalar vemurafenibin dışa akış taşıyıcıları P-gp ve BCRP substratı olduğunu göstermiştir. P-gp ve BCRP indükleyicileri ve inhibitörlerinin vemurafenib maruziyeti üzerindeki etkileri bilinmemektedir. Vemurafenib farmakokinetiğinin P-gp'yi (örn. verapamil, siklosporin, ritonavir, kinidin, itraconazol) veya BCRP'yi (örn. siklosporin, gefitinib) etkileyen ilaçlardan etkilenebileceği göz ardı edilemez.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar tedavi boyunca ve tedaviden sonra en az 6 ay boyunca etkili kontrasepsiyon yöntemi kullanılmalıdır.

Vemurafenib, ağızdan alınan hormonal kontraseptiflerin etkililiğini azaltabilir (bkz. Bölüm 4.5).

Gebelik dönemi

Vemurafenibin gebe kadınlarda kullanımıyla ilgili veri bulunmamaktadır.

Vemurafenib, sıçan veya tavşan embriyolarında/fetüslerinde teratojenisite kanıtı göstermemiştir (bkz. Bölüm 5.3).

Hayvanlarda yapılan çalışmalarda, vemurafenibin plasentayı geçtiği belirlenmiştir. Etki mekanizmasına dayanarak, ZELBORAF hamile kadınlara uygulandığında fetal zararlar

verebilir. ZELBORAF, anneye sağladığı olası yararlar fetüs üzerindeki olası riskten fazla olmadıkça gebe kadınlara uygulanmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Vemurafenibin anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Yenidoğanlar/bebekler üzerindeki risk göz ardı edilemez. Emzirmenin sonlandırılması veya ZELBORAF tedavisinin sonlandırılması ile ilgili karar verilirken, çocuğun emzirilmesiyle olabilecek risk/sağlanan yarar ile tedavinin kadına sağladığı yarar dikkate alınmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Fertilite üzerindeki etkiyi değerlendirmek üzere hayvanlarda vemurafenib ile ilgili spesifik çalışma yapılmamıştır. Bununla birlikte, sıçanlarda ve köpeklerde yapılan tekrarlı doz toksisitesi çalışmalarında, üreme organları üzerinde histopatolojik bulgu saptanmamıştır (bkz. Bölüm 5.3).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

ZELBORAF'ın araç ve makine kullanımı üzerindeki etkileri incelenmemiştir. Hastalar, araç kullanımına engel olabilecek potansiyel yorgunluk veya göz sorunları hakkında bilgilendirilmelidirler.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

ZELBORAF ile bildirilen en yaygın advers ilaç reaksiyonları (AİR) (>%30); artralji, yorgunluk, döküntü, fotosensitivite reaksiyonu, alopesi, bulantı, diyare, baş ağrısı, kaşıntı, kusma, deri papillomu ve hiperkeratozu içerir. En çok bildirilen 3. Derece AİR'ler (≥ 5) cuSCC, keratoakantom, kaşıntı, artralji ve gamma-glutamyltransferaz (GGT) artışıdır. cuSCC çoğunlukla lokal eksizyon yoluyla tedavi edilmiştir.

Radyasyon toksisitesinin potansiyalizasyonu: Pazarlama sonrası kaynaklarda, radyasyon anımsatma ve radyasyon sensitizasyon vakaları gözlenmiştir. Bununla birlikte, radyasyon dozu bilgileri dahil radyasyon tedavisine ilişkin bilgilerin spontan güvenlik raporlarında rutin olarak toplanmaması nedeniyle bu advers reaksiyonun sıklığı bilinmemektedir.

Advers reaksiyonların özeti

Melanomlu hastalarda bildirilen AİR'ler, MedDRA vücut sistemi organ sınıfına, sıklığa ve şiddet derecesine göre aşağıda listelenmiştir. Sıklığın sınıflandırılmasında aşağıdaki kural kullanılmıştır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$ ila $<1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $<1/100$), seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $<1/1.000$), çok seyrek ($<1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Bu bölümde AİR'ler; BRAF V600 mutasyonu pozitif bulunup cerrahi olarak çıkarılamayan veya metastatik melanomu bulunan yetişkin hastalarda yapılan bir faz III randomize açık etiketli çalışmadan ve yanısıra, daha önce uygulanan en az bir sistemik tedavinin başarısız olduğu BRAF V600 mutasyonu pozitif bulunan metastatik melanomlu hastalarda yapılan bir faz II tek kollu çalışmadan 468 hastaya ait bulgulara dayanmaktadır (bkz. bölüm 5.1). Ek olarak tüm klinik çalışmalardan elde edilen güvenlik raporlarından ve pazarlama sonrası

kaynaklardan alınan AİR'ler de raporlanmıştır. Belirtilen tüm terimlerde, faz II ve faz III klinik çalışmalarda gözlenen en yüksek oran temel alınmıştır. Her sıklık grubunda AİR'ler, azalan şiddete göre sunulmaktadır ve toksisite değerlendirmesine yönelik NCI-CTCAE v4.0 (ortak toksisite kriterleri) kullanılarak bildirilmiştir.

ZELBORAF ile tedavi edilen hastalarda ortaya çıkan ve Faz II veya Faz III çalışmalardan ve tüm klinik çalışmalardaki güvenlik raporlarından⁽¹⁾ ve pazarlama sonrası kaynaklardan⁽²⁾ bildirilen AİR'ler

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın : Folikülit

(Kist ve polipler de dahil olmak üzere) iyi huylu ve kötü huylu neoplazmalar

Çok yaygın : Deride SCC^(d), keratoakantom, seboreik keratoz, deri papillomu

Yaygın : Bazal hücreli karsinom, yeni primer melanom⁽³⁾

Yaygın olmayan : Kutanöz olmayan skuamöz hücreli karsinom (Non-cuSCC⁽¹⁾⁽³⁾)

Seyrek : Kronik myelomonositik lösemi⁽²⁾⁽⁴⁾, pankreatik adenokarsinom⁽⁵⁾

Kan ve lenf sistem hastalıkları

Yaygın : Nötropeni

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Seyrek : Sarkoidoz^{(1)(2)(f)}

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Çok yaygın : İştah azalması

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın : Baş ağrısı, disguzi (tat alma bozukluğu), baş dönmesi

Yaygın : 7. fasyal sinir paralizisi, periferik nöropati

Göz hastalıkları

Yaygın : Üveit

Yaygın olmayan : Retinal ven oklüzyonu, iridosiklit

Vasküler hastalıklar

Yaygın : Vaskülit

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Çok yaygın : Öksürük

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın : İshal, kusma, bulantı, kabızlık

Yaygın olmayan : Pankreatit⁽²⁾

Hepatobilier hastalıklar

Yaygın olmayan : Karaciğer hasarı^{(1)(2)(g)}

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Çok yaygın : Fotosensitivite reaksiyonu, aktinik keratoz, döküntü, makülo-papüler

döküntü, kaşıntı, hiperkeratoz, eritem, palmar-plantar eritrodizestesi sendromu, alopesi, cilt kuruluğu, güneş yanığı

Yaygın : Papüler döküntü, pannikülit (eritema nodosum dahil), keratozis pilaris
Yaygın olmayan : Toksik epidermal nekroliz^(e), Stevens-Johnson sendromu^(f)
Seyrek : Eozinofili ve sistemik semptomlar ile seyreden ilaç döküntüsü⁽¹⁾⁽²⁾

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Çok yaygın : Artralji, miyalji, ekstremitte ağrısı, kas-iskelet ağrısı, sırt ağrısı
Yaygın : Artrit
Yaygın olmayan : Plantar fasiyal fibromatoz⁽¹⁾⁽²⁾, Dupuytren Kontraktürü⁽¹⁾⁽²⁾

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Seyrek : Akut interstisyel nefrit^{(1)(2)(h)}, akut tübüler nekroz^{(1)(2)(h)}

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları

Çok yaygın : Yorgunluk, ateş, periferik ödem, asteni

Laboratuvar bulguları

Yaygın: ALT yükselmesi^(c), alkalen fosfataz yükselmesi^(c), AST yükselmesi, bilirubin yükselmesi^(c), GGT yükselmesi^(c) kilo kaybı, elektrodyagram QT uzaması, kan kreatinin seviyesinde yükselme^{(1)(2)(h)}

⁽¹⁾ Tüm çalışmalarda güvenlik raporlarından elde edilen olaylar

⁽²⁾ Pazarlama sonrası kaynaklardan elde edilen olaylar

⁽³⁾ Tıbbi ürün ve advers olay arasında nedensel ilişki en azından makul olasılık taşıır

⁽⁴⁾ Önceden mevcut, NRAS mutasyonu olan kronik miyelomonositik lösemnin progresyonu

⁽⁵⁾ Önceden mevcut, KRAS mutasyonu olan pankreatik adenokarsinomun progresyonu

Belli advers reaksiyonlara ilişkin açıklama

Karaciğer enzimlerinde yükselme^(c)

Faz III klinik çalışmada bildirilen karaciğer enzimi anormallikleri, bazal durumdan derece 3 veya 4 enzim anormalliklerine değişen hastaların oranları şeklinde aşağıda verilmektedir:

- Çok yaygın: GGT
- Yaygın: ALT, alkalen fosfataz, bilirubin
- Yaygın olmayan: AST

Derece 4'e ALT, alkalen fosfataz, bilirubin yükselmeleri olmamıştır.

Karaciğer hasarı^(g)

Klinisyen ve bilim adamlarından oluşan uluslararası uzman çalışma grubu tarafından geliştirilen, ilaç kaynaklı karaciğer hasarına dayalı bir kritere göre, karaciğer hasarı aşağıdaki laboratuvar anormalliklerinden herhangi biri olarak tanımlanmıştır:

- ALT ≥ 5 x Normal Üst Limit
- ALP ≥ 2 x Normal Üst Limit (ALP yükselmesi için başka sebep bulunmaksızın)
- ALT ≥ 3 x Normal Üst Limit ile eş zamanlı bilirubin konsantrasyonunda >2 x Normal Üst Limit artışı

Kutanöz skuamöz hücreli karsinom^(d) (cuSCC)

Vemurafenib ile tedavi edilen hastalarda cuSCC vakaları bildirilmiştir. Çalışmalarda, ZELBORAF uygulanan hastalarda cuSCC insidansı yaklaşık %20 olmuştur. Bağımsız bir

merkezi dermatopatoloji laboratuvarı tarafından değerlendirilen eksize lezyonların büyük bölümü SCC-keratoakantom alt tipi olarak veya mikst keratoakantom özelliklerine sahip olarak sınıflandırılmıştır (%52). “Diğer” olarak sınıflandırılan çoğu lezyon (%43) benign deri lezyonları olmuştur (örn. verruca vulgaris, aktinik keratoz, benign keratoz, kist/benign kist). CuSCC, ilk kez görülene kadar geçen medyan süre 7 ila 8 hafta olmak üzere, genellikle tedavinin erken aşamasında oluşmuştur. CuSCC oluşan hastaların yaklaşık %33’ünde cuSCC >1 kez meydana gelmiş ve arada geçen medyan süre 6 hafta olmuştur. CuSCC vakaları tipik olarak basit eksizyonla kontrol altına alınmış ve hastalar genellikle doz modifikasyonu olmaksızın tedaviye devam etmiştir (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4).

Kutanöz olmayan skuamöz hücreli karsinom (non-cuSCC)

Klinik çalışmalarda vemurafenib ile tedavi edilen hastalarda non-cuSCC vakaları bildirilmiştir. Kutanöz olmayan skuamöz hücreli karsinomun izlemi, Bölüm 4.4’te belirtildiği gibi yapılmalıdır.

Yeni primer melanom

Klinik çalışmalarda yeni primer melanomlar bildirilmiştir. Bu vakalar, eksizyon ile kontrol altına alınmış ve hastalar doz ayarlaması olmaksızın tedaviye devam etmiştir. Deri lezyonlarının izlemi, Bölüm 4.4’te belirtildiği gibi yapılmalıdır.

Radyasyon toksisitesinin potansiyalizasyonu

Bildirilen vakalar, anımsatma fenomeni, radyasyona bağlı deri hasarı, radyasyon pnömoniti, radyasyon özofajiti, radyasyon proktiti, radyasyon hepatiti, radyasyon sistiti ve radyasyon nekrozunu içermektedir.

Aşırı duyarlılık reaksiyonları ^(e)

ZELBORAF’la ilişkili olarak anafilaksi dahil ciddi aşırı duyarlılık reaksiyonları bildirilmiştir. Şiddetli aşırı duyarlılık reaksiyonları; Stevens-Johnson sendromunu, jeneralize döküntüyü, eritemi veya hipotansiyonu içerebilir. Şiddetli aşırı duyarlılık reaksiyonları oluşan hastalarda ZELBORAF tedavisi kalıcı olarak sonlandırılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

Dermatolojik reaksiyonlar ^(f)

ZELBORAF alan hastalarda, pivotal klinik çalışmalarda oluşan nadir Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz vakaları dahil, şiddetli dermatolojik reaksiyonlar bildirilmiştir. Şiddetli dermatolojik reaksiyonlar oluşan hastalarda ZELBORAF tedavisi kalıcı olarak sonlandırılmalıdır.

QT uzaması

Günde iki kez 960 mg ZELBORAF uygulanan 132 hastada yapılan açık etiketli, kontrollü olmayan bir faz II QT alt çalışmasından (NP22657) elde edilen merkezileştirilmiş EKG verilerinin analizi, vemurafenib düzeyine bağlı QTc uzaması olduğunu göstermiştir. Ortalama QTc etkisi, tedavinin ilk ayından sonra 12-15 msn arasında sabit kalmıştır ve en büyük ortalama QTc uzaması (15,1 msn; üst %95 GA: 17,7 msn) ilk 6 ay içinde gözlenmiştir (n=90 hasta). İki hastada (%1,5) tedaviyle >500 msn değerlerinde mutlak QTc oluşmuştur (CTC Derece 3) ve yalnızca bir hastada (%0,8) başlangıca göre >60 msn’lik QTc değişimi görülmüştür (bkz. Bölüm 4.4).

Akut böbrek hasarı ^(h)

Vemurafenib ile kreatinin seviyesi yükselmelerinden akut interstisyel nefrite ve akut tübüler nekroza ulaşan ve bazıları dehidratasyon durumunda oluşan renal toksisite vakaları

gözlenmiştir. Serum kreatinin yükselmeleri çoğunlukla hafiften (normal üst limitin >1-1,5 katı) ortaya (normal üst limitin >1,5-3 katı) ve geri dönüşlü olarak seyretmiştir (bkz. Tablo 3).

Tablo 3: Faz III çalışmada başlangıca göre kreatinin değişimleri

	Vemurafenib (%)	Dakarbazin (%)
Başlangıçtan herhangi bir dereceye en az 1 derece değişim	27,9	6,1
Başlangıçtan 3. veya daha yüksek dereceye en az 1 derece değişim	1,2	1,1
• 3. dereceye	0,3	0,4
• 4. dereceye	0,9	0,8

Tablo 4: Faz III çalışmada akut böbrek hasarı olguları

	Vemurafenib (%)	Dakarbazin (%)
Akut böbrek hasarı olguları*	10,0	1,4
Dehidratasyon olaylarıyla ilişkili akut böbrek hasarı olguları	5,5	1,0
Akut böbrek hasarı için doz modifikasyonu	2,1	0

Tüm yüzdeler, her tıbbi ürüne maruz kalan toplam hastalara göre olgular olarak ifade edilmektedir.

* Akut böbrek hasarı, böbrek yetmezliği ve akut böbrek hasarıyla tutarlı laboratuvar değişimlerini içerir.

Sarkoidoz ⁽ⁱ⁾

Vemurafenib ile tedavi edilen hastalarda, çoğunlukla deri, akciğer ve gözde tutulma gösteren sarkoidoz vakaları bildirilmiştir. Vakaların çoğunda, vemurafenibe devam edilmiştir, ve sarkoidoz olayları düzelmiş ya da devam etmiştir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Geriatrik popülasyon:

Faz III çalışmada, ZELBORAF tedavisi uygulanan cerrahi olarak çıkarılamayan veya metastatik melanomlu 336 hastadan 94'ü (%28) ≥65 yaşındadır. Yaşlı hastalarda (≥65 yaş) cuSCC, iştah azalması ve kardiyak hastalıklar dahil advers reaksiyonların oluşma olasılığı daha yüksektir.

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklar ve adölesanlarda ZELBORAF'ın güvenliliği belirlenmemiştir. Altı adölesan hasta ile yapılan çalışmada yeni bir güvenlilik sinyali gözlenmemiştir.

Diğer:

Cinsiyet:

ZELBORAF ile yapılan klinik çalışmalar sırasında, erkeklere göre kadınlarda daha sık bildirilen derece 3 advers reaksiyonlar döküntü, artralji ve fotosensitivite olmuştur.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine

olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi'ne (TÜFAM) bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks:0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Vemurafenib doz aşımı için spesifik antidot bulunmamaktadır. Advers reaksiyonlar gelişen hastalar, uygun semptomatik tedavi almalıdır. Klinik çalışmalarda vemurafenib ile doz aşımı vakaları gözlenmemiştir. Şüpheli doz aşımı durumunda, vemurafenib tedavisi durdurulmalı ve destek tedavisi başlatılmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antineoplastik ajanlar, protein kinaz inhibitörleri
ATC kodu: L01XE15

Etki mekanizması ve farmakodinamik etkiler:

Vemurafenib, BRAF serin-treonin kinazın bir inhibitörüdür. BRAF genindeki mutasyonlar, BRAF proteinlerinin yapısal aktivasyonuna yol açar ve bu da, ilişkili büyüme faktörleri olmaksızın hücre proliferasyonuna neden olabilir.

Biyokimyasal ölçümlerde elde edilen klinik öncesi veriler, vemurafenibin aktive edici kodon 600 mutasyonları olan BRAF kinazları kuvvetli şekilde inhibe edebildiğini göstermiştir (bkz. Tablo 5).

Tablo 5: Vemurafenibin farklı BRAF kinazlara karşı kinaz inhibitör aktivitesi

Kinaz	V600 mutasyon-pozitif melanomda beklenen sıklık ⁽ⁱ⁾	İnhibitör Konsantrasyon 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}	Geçerli değil	39

⁽ⁱ⁾ COSMIC veri tabanında (sürüm 71, Kasım 2014) BRAF kodon 600 mutasyonları olduğu açıklanan 16.403 melanomdan hesaplanmıştır

Bu inhibitör etki, V600-mutant BRAF eksprese eden mevcut melanom hücre serilerinde yapılan ERK fosforilasyon ve hücrel anti-proliferasyon tayinlerinde doğrulanmıştır. Hücrel anti-proliferasyon tayinlerinde, V600 mutasyonlu hücre serilerinde (V600E, V600R, V600D ve V600K mutasyonlu hücre serileri) karşı inhibitör konsantrasyon (IC₅₀) 0,016 ila 1,131 mikromolar arasında olurken, BRAF wild-tip hücre serilerine karşı IC₅₀ sırasıyla 12,06 ve 14,32 mikromolar olmuştur.

BRAF mutasyon durumunun saptanması

Vemurafenib almadan önce, geçerli bir test yoluyla hastaların BRAF V600 mutasyon-pozitif tümör durumu doğrulanmalıdır. Faz II ve faz III klinik çalışmalarda, uygun hastalar gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (cobas 4800 BRAF V600 Mutasyon Testi) tayini kullanılarak belirlenmiştir. Bu test CE işareti taşımaktadır ve formalinle fikse edilen, parafine gömülü (FFPE) tümör dokusundan izole edilen DNA'nın BRAF mutasyon durumunu değerlendirmek için kullanılır. Baskın BRAF V600E mutasyonunu yüksek duyarlılıkla saptamak üzere tasarlanmıştır (FFPE ile elde edilen DNA'dan wild-tip dizilimi fonunda, %5'e kadar V600E dizilimi). Retrospektif dizilim analizlerinin yapıldığı klinik dışı ve klinik çalışmalar, bu testin ayrıca daha az yaygın olan BRAF V600D mutasyonlarını ve V600K mutasyonlarını daha düşük bir duyarlılıkla saptadığını göstermiştir. Klinik dışı ve klinik çalışmalardan sağlanan, gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu tayini testiyle mutasyon-pozitif bulunan ve ek olarak sekans yoluyla analiz edilen numuneler arasında (n=920), Sanger ve 454 sekans yoluyla hiç bir numune wild-tip olarak belirlenmemiştir.

Klinik etkililik ve güvenlilik

Vemurafenibin etkililiği, bir faz III klinik çalışmadaki (NO25026) 336 hastada ve iki faz II klinik çalışmadaki (NP22657 ve MO25743) 278 hastada değerlendirilmiştir. Tüm hastaların, gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu tayini testine göre BRAF V600 mutasyonları bulunan ileri evre melanom olması gerekmiştir.

Daha önce tedavi uygulanmamış hastalarda yapılan Faz III çalışmanın (NO25026) bulguları: Açık etiketli, çok merkezli, uluslararası, randomize bir faz III çalışma, daha önce tedavi uygulanmamış BRAF V600E mutasyon-pozitif olup cerrahi olarak çıkarılamayan veya metastatik melanomlu hastalarda vemurafenibin kullanımını desteklemektedir. Hastalar, vemurafenib (günde iki kez 960 mg) veya dakarbazin (3 haftada bir 1. gün 1000 mg/m²) ile tedavi almak üzere randomize edilmiştir.

Toplam 675 hasta vemurafenibe (n=337) veya dakarbazine (n=338) randomize edilmiştir. Hastaların çoğu erkek (%56) ve beyaz ırktandır (%99), medyan yaş 54'tür (%24'ü ≥65 yaşındadır), tüm hastaların ECOG performans durumu 0 veya 1'dir ve hastaların büyük bölümünde M1c hastalık mevcuttur (%65). Çalışmanın ortak birincil etkililik sonlanım noktaları genel sağkalım (OS) ve progresyonsuz sağkalım (PFS) olmuştur.

Veri kesim tarihi 30 Aralık 2010 olmak üzere önceden belirlenen ara analizde, ortak birincil sonlanım noktaları OS'de (p<0,0001) ve PFS'de (p<0,0001) (katmanlandırılmamış log-rank testi) anlamlı iyileşmeler gözlenmiştir. Veri Güvenlilik İzleme Kurulu'nun (DSMB) önerisiyle, bu bulgular Ocak 2011'de açıklanmış ve çalışma, dakarbazin hastalarının vemurafenibe geçmesine izin verilecek şekilde düzenlenmiştir. Daha sonra, Tablo 6'da açıklandığı gibi post-hoc sağkalım analizleri yapılmıştır.

Tablo 6: Çalışma veri kesim tarihine göre, önceden tedavi uygulanmamış BRAF V600 mutasyon-pozitif melanomlu hastalarda genel sağkalım (N=338 dakarbazin, N=337 vemurafenib)

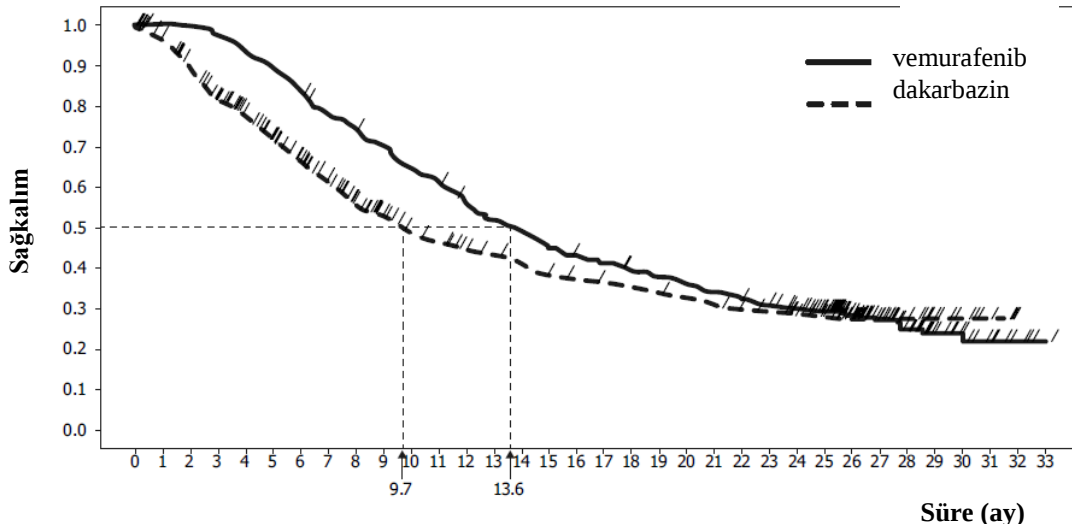
Veri kesim tarihleri	Tedavi	Ölüm sayısı (%)	Risk Oranı (HR) (%95 GA)	Çaprazlama yapılan (cross-over) hastaların sayısı (%)
30 Aralık 2010	dakarbazin	75 (22)	0,37 (0,26, 0,55)	0 (uygulanabilir değil)
	vemurafenib	43 (13)		
31 Mart 2011	dakarbazin	122 (36)	0,44 (0,33, 0,59) ^(w)	50 (%15)

	vemurafenib	78 (23)		
3 Ekim 2011	dakarbazin	175 (52)	0,62 (0,49, 0,77) ^(w)	81 (%24)
	vemurafenib	159 (47)		
1 Şubat 2012	dakarbazin	200 (59)	0,70 (0,57, 0,87) ^(w)	83 (%25)
	vemurafenib	199 (59)		
20 Aralık 2012	dakarbazin	236 (70)	0,78 (0,64, 0,94) ^(w)	84 (%25)
	vemurafenib	242 (72)		

^(w) Çaprazlama (Cross-over) sırasında sansürlenemeyen bulgular

Çaprazlama (Cross-over) sırasında sansürlenemeyen bulgular: 31 Mart: HR (%95 GA) = 0,47 (0,35, 0,62); 3 Ekim: HR (%95 GA) = 0,67 (0,54, 0,84); 1 Şubat: HR (%95 GA)= 0,76 (0,63, 0,93); 20 Aralık 2012: HR (%95 GA)= 0,79 (0,66, 0,95)

Şekil 1: Genel sağkalıma ilişkin Kaplan-Meier eğrileri – önceden tedavi uygulanmamış hastalar (veri kesim tarihi 20 Aralık 2012)



risk altındakiler
dakarbazin
vemurafenib

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
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

Tablo 7, prognostik faktörler olarak yayımlanan önceden belirlenmiş tüm sınıflandırma değişkenleri için tedavi etkisini göstermektedir.

Tablo 7: LDH'ye, tümör evresine ve ECOG durumuna göre, önceden tedavi uygulanmamış BRAF V600 mutasyonu pozitif olan melanomlu hastalarda genel sağkalım (post-hoc analizi, veri kesim tarihi 20 Aralık 2012, cross-over sırasında sansürlenemeyen bulgular)

Sınıflandırma değişkeni	N	Risk Oranı	%95 Güven Aralığı
LDH normal	391	0,88	0,67; 1,16
LDH > Normal üst limit	284	0,57	0,44; 0,76
Evre IIIc/M1A/M1B	234	1,05	0,73; 1,52
Evre 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: Laktat Dehidrogenaz, ECOG PS: Doğu Ortak Onkoloji Grubu Performans Statüsü

Tablo 8, önceden tedavi uygulanmamış BRAF V600 mutasyon-pozitif melanomlu hastalarda genel yanıt oranını ve progresyonsuz sağkalımı göstermektedir.

Tablo 8: Önceden tedavi uygulanmamış BRAF V600 mutasyon-pozitif melanomlu hastalarda genel yanıt oranı ve progresyonsuz sağkalım^a

	ZELBORAF	Dakarbazin	p-değeri ^(x)
Veri kesim tarihi 30 Aralık 2010 ^(y)			
Genel Cevap Yüzdesi (95% GA)	48,4% (41,6%, 55,2%)	5,5% (2,8%, 9,3%)	<0,0001
Progresyonsuz Sağkalım Tehlike Oranı (95% GA)	0,26 (0,20, 0,33)		<0,0001
Olay sayısı (%)	104 (38%)	182 (66%)	
Ortalama Progresyonsuz Sağkalım (ay) (95% GA)	5,32 (4,86, 6,57)	1,61 (1,58, 1,74)	
Veri kesim tarihi 1 Şubat 2012 ^(z)			
Progresyonsuz Sağkalım Tehlike Oranı (95% GA)	0,38 (0,32, 0,46)		<0,0001
Olay sayısı (%)	277 (82%)	273 (81%)	
Ortalama Progresyonsuz Sağkalım (ay) (95% GA)	6,87 (6,14, 6,97)	1,64 (1,58, 2,07)	

^(x) Genel Cevap Oranı için Progresyonsuz Sağkalım ve Chi-kare testi için onaylanmamış log-rank testi.

^(y) 30 Aralık 2010 itibarıyla toplam 549 hasta Progresyonsuz Sağkalım için ve 439 hasta Genel Cevap Yüzdesi için değerlendirilebilmiştir.

^(z) 01 Şubat 2012'den itibaren, Progresyonsuz Sağkalım post-hoc analiz güncellemesi için toplam 675 hasta değerlendirilebilmiştir.

NO25026'da, tümörleri retrospektif sekans yoluyla analiz edilen 673 hastadan toplam 57 hastanın BRAF V600K mutasyon-pozitif melanomu olduğu bildirilmiştir. Hasta sayısının az olması nedeniyle kısıtlanmasına karşın, V600K-pozitif tümörleri olan bu hastalarda yapılan etkililik analizleri OS, PFS ve doğrulanmış en iyi genel yanıt açısından vemurafenibin tedavi yararını göstermiştir. V600E ve V600K dışındaki BRAF V600 mutasyonlara sahip melanomlu hastalara ilişkin veri bulunmamaktadır.

Daha önce en az bir tedavinin başarısız olduğu hastalarda yapılan faz II çalışmanın (NP22657) bulguları:

Gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu tayini testine göre BRAF V600E mutasyon-pozitif metastatik melanomu olan ve önceden en az bir tedavi uygulanmış 132 hastada faz II tek kollu, çok merkezli, çok uluslu bir çalışma yapılmıştır. Hastaların %19'u 65 yaşın üzerinde olmak üzere, medyan yaş 52'dir. Hastaların büyük bölümü erkektir (%61), beyaz ırktandır (%99) ve M1c hastalık mevcuttur (%61). Kırk dokuz hastada, daha önceki ≥ 2 tedavi başarısız olmuştur.

12,9 aylık medyan takiple (0,6 ila 20,1 aralığı), bağımsız bir değerlendirme kurulu (IRC) tarafından değerlendirildiği üzere doğrulanmış en iyi genel yanıt oranı (TY + KY) şeklinde birincil sonlanım noktası %53 olmuştur (%95 GA: %44, %62). Medyan genel sağkalım 15,9

ay olmuştur (%95 GA: 11,6, 18,3). Genel sağkalım oranı, 6 ayda %77 (%95 GA: %70, %85) ve 12 ayda %58 (%95 GA: %49, %67) olmuştur.

NP22657'de yer alan 132 hastadan dokuzunda, retrospektif Sanger sekansa göre V600K mutasyon-pozitif tümörler belirlenmiştir. Bu hastalardan 3'ü KY, 3'ü SH ve 2'si PH elde etmiş, bir hasta değerlendirilememiştir.

Beyin metastazları olan hastalarda faz II çalışmada (MO25743) elde edilen bulgular: BRAF V600 mutasyonu (cobas 4800 BRAF V600 Mutasyon Testine göre) bulunan ve beyin metastazları olan, histolojik olarak doğrulanmış metastatik melanom hastalarında tek kollu, çok merkezli bir vemurafenib çalışması (N = 146) yapılmıştır. Çalışma, eşzamanlı olarak kaydedilen iki kohort içermiştir:

- Kohort 1, daha önce tedavi almamış olan hastaları içermiştir (N = 90): Daha önce beyin metastazları için tedavi almamış olan hastalar; daha önce metastatik melanom için sistemik tedavi almış olan hastaların dahil edilmesine izin verilmiştir (BRAF inhibitörleri ve MEK inhibitörleri hariç).

- Kohort 2, daha önce tedavi almış olan hastaları içermiştir (N = 56): Daha önce beyin metastazları için tedavi almış olan ve bu tedaviden sonra progresyon görülen hastalar. Stereotaktik radyoterapi (SRT) ile ya da cerrahi yolla tedavi uygulanan hastalar için, bu önceki tedaviden sonra RECIST ile ölçülebilen yeni bir beyin lezyonunun gelişmiş olması şart koşulmuştur.

Çalışmaya toplam 146 hasta alınmıştır. Hastaların büyük kısmının erkek (%61,6) ve Beyaz ırka mensup (%92,5) oldukları saptanmış ve medyan yaş 54 yıl (aralık: 26 ila 83 yıl) olarak bulunmuştur; iki kohort arasında benzer bir dağılım saptanmıştır. Her iki kohortta da başlangıçtaki hedef beyin lezyonlarının medyan sayısı 2 (aralık: 1 ila 5) olarak bulunmuştur.

Çalışmanın birincil etkililik amacı, daha önce tedavi edilmemiş beyin metastazları olan metastatik melanom hastalarında Bağımsız İnceleme Komitesi tarafından yapılan değerlendirmeye göre beyindeki en iyi genel yanıt oranıdır (BORR).

İkincil amaçlar şunları içermiştir: daha önce tedavi almış olan hastalarda vemurafenibin beyindeki BORR kullanılarak yapılan etkililik değerlendirmesi, yanıt süresi (DOR), progresyonsuz sağkalım (PFS) ve genel sağkalım (OS) (beyne metastaz yapmış melanomu olan hastalarda) (bkz. Tablo 9).

Tablo 9: Vemurafenibin beyin metastazları olan hastalardaki etkililiği

	Kohort 1	Kohort 2	Toplam
	Daha önce tedavi almamış n = 90	Daha önce tedavi almış n = 56	n = 146
Beyindeki BORR^a			
Yanıt verenler n (%)	16 (%17,8)	10 (%17,9)	26 (%17,8)
(%95 GA)^b	(10,5, 27,3)	(8,9, 30,4)	(12,0, 25,0)
Beyindeki DOR^c	(n = 16)	(n = 10)	(n = 26)
(n) Medyan (ay)	4,6	6,6	5,0
(%95 GA)^d	(2,9, 6,2)	(2,8, 10,7)	(3,7, 6,6)

BORR ekstrakraniyal n (%)^a	26 (32,9%)	9 (22,5%)	35 (29,4%)
PFS - genel Medyan (ay)^c (%95 GA)^d	3,7 (3,6, 3,7)	3,7 (3,6, 5,5)	3,7 (3,6, 3,7)
PFS - yalnızca beyin Medyan (ay)^c (%95 GA)^d	3,7 (3,6, 4,0)	4,0 (3,6, 5,5)	3,7 (3,6, 4,2)
OS Medyan (ay) (%95 GA)^d	8,9 (6,1, 11,5)	9,6 (6,4, 13,9)	9,6 (6,9, 11,5)

^a Bağımsız İnceleme Komitesi tarafından yapılan değerlendirmeye göre en iyi genel doğrulanmış yanıt oranı, yanıt verenlerin sayısı n (%)

^b İki yanlı %95 Clopper-Pearson Güven Aralığı (GA)

^c Bağımsız İnceleme Komitesi tarafından yapılan değerlendirmeye göre yanıt süresi

^d Kaplan-Meier tahmini

^e Araştırmacı tarafından değerlendirilmiştir

Pediyatrik popülasyon

Pediyatrik hastalarda Faz I çalışmasının sonuçları (NO25390)

Evre IIIC veya IV BRAF V600 mutasyon pozitif melanomlu altı adolesan hastada vemurafenib kullanımını değerlendiren bir faz I doz-eskalasyon çalışması yapılmıştır. Tedavi edilen tüm hastalar en az 15 yaşında ve en az 45 kg ağırlığındadır. Üç hasta günde iki kez 720 mg vemurafenib ile ve diğer üç hasta günde iki kez 960 mg vemurafenib ile tedavi edilmiştir. Maksimum tolere edilen doz belirlenememiştir. Geçici tümör regresyonları görülmesine rağmen, doğrulanmış yanıtlara göre en iyi genel cevap yüzdesi (BORR)% 0 (%95 GA: %0, %46) olmuştur. Düşük sayıda kayıt nedeniyle çalışma sonlandırılmıştır. Pediyatrik kullanım hakkında bilgi için Bölüm 4.2'ye bakınız.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Biyofarmasötikleri Sınıflandırma Sistemi'nde (BCS) açıklanan kriterlere göre vemurafenib Sınıf IV bir maddedir (düşük çözünürlük ve permeabilite). Vemurafenib için farmakokinetik parametreler; faz I ve faz III çalışmalarda kompartmanlı olmayan analiz kullanılarak (günde iki kez 960 mg doz uygulaması yapılan 15 gün ardından 20 hasta ve 22. günde kararlı durumda olan 204 hasta) ve yanısıra, 458 hastaya ait toplu verilerin kullanıldığı popülasyon farmakokinetik analizi yoluyla belirlenmiştir. Bu hastalardan 457'si beyaz ırktandır.

Emilim:

Vemurafenib 240 mg tabletin mutlak biyoyararlanımı bilinmemektedir. Vemurafenib, günde iki kez 960 mg dozda (dört 240 mg tablet), yaklaşık 4 saatlik medyan T_{maks} ile emilmektedir. Vemurafenib, hastalar arasında büyük değişkenlik göstermektedir. Faz II çalışmada, 1. gündeki $EAA_{0-8 \text{ saat}}$ ve C_{maks} , sırasıyla $22,1 \pm 12,7$ mikrog·saat/mL ve $4,1 \pm 2,3$ mikrog/mL olmuştur. Vemurafenibin günde iki kez çoklu doz uygulamasıyla birikme meydana gelir. Kompartmanlı olmayan analizde, günde iki kez 960 mg vemurafenib uygulamasından sonra kararlı durum koşullarında 15. Gün / 1. Gün oranı EAA için 15 ila 17 kat ve C_{maks} için 13 ila

14 kat aralığında olmuş ve $EAA_{0-8 \text{ saat}}$ ve C_{maks} , sırasıyla $380,2 \pm 143,6$ mikrog·saat/mL ve $56,7 \pm 21,8$ mikrog/mL olmuştur.

Yiyecekler (fazla yağlı yemek) vemurafenibin 960 mg'lık tek dozunun bağıl biyoyararlanımını artırır. Tokluk ve açlık hali arasındaki geometrik ortalama oranlar C_{maks} ve EAA için, sırasıyla 2,5 ve 4,6-5,1 katı olmuştur. Tek bir vemurafenib dozu yiyeceklerle birlikte alındığında medyan T_{maks} 4 saatten 7,5 saate çıkmıştır.

Yiyeceklerin kararlı durumda vemurafenib düzeyi üzerindeki etkisi şu an bilinmemektedir. Sürekli olarak aç karnına vemurafenib alımı, yemekle birlikte veya yemekten kısa bir süre sonra sürekli vemurafenib alımı ile kıyaslandığında anlamlı oranda daha düşük bir kararlı durum düzeyine yol açabilir. Bununla birlikte vemurafenibin ara sıra aç karnına alımının, kararlı durumda vemurafenibin yüksek düzeyde birikmesinden dolayı kararlı durum düzeyi üzerindeki etkisinin sınırlı olması beklenmektedir. Tek başına veya yiyeceklerle birlikte vemurafenib alan hastalardan pivotal çalışmalarda güvenilirlik ve etkililik verileri toplanmıştır.

Gastrointestinal sıvı içeriği, hacim, pH, motilite ve geçiş süresi ile safra bileşimindeki farklılıklara bağlı olarak da düzeylerde değişkenlik görülebilir.

Kararlı durumda plazmadaki ortalama vemurafenib düzeyi, sabah dozundan önce ve sabah dozundan 2-4 saat sonra plazma konsantrasyonları arasındaki 1,13'lük ortalama oran ile gösterildiği gibi, 24 saatlik ara boyunca stabildir. Oral doz uygulamasının ardından metastatik melanom hastalarından oluşan popülasyon için emilim hızı sabiti $0,19 \text{ saat}^{-1}$ saat (%101'lik hastalar arası değişkenlik ile) olarak tahmin edilmektedir.

Dağılım:

Metastatik melanomlu hastalarda vemurafenibin sanaldağılım hacmi 91 L olarak hesaplanmıştır (hastalar arası değişkenlik %64,8). *In vitro*, insan plazma proteinlerine yüksek oranda bağlıdır (>%99).

Biyotransformasyon:

Vemurafenibin ve metabolitlerinin görece oranları, oral yolla tek doz ^{14}C -işaretli vemurafenib uygulanmasıyla insanlara ilişkin bir kütle denge çalışmasında belirlenmiştir. CYP3A4, vemurafenibin *in vitro* metabolizmasından sorumlu birincil enzimdir. İnsanlarda konjugasyon metabolitleri de (glukuronidasyon ve glikozilasyon) belirlenmiştir. Bununla birlikte, plazmadaki baskın bileşen (%95) ana bileşik olmuştur. Metabolizmanın, plazmada önemli miktarda metabolite yol açmadığı düşünülmektedir ancak atılım açısından metabolizmanın önemi göz ardı edilemez.

Eliminasyon:

Metastatik melanomlu hastalarda, popülasyonda görünen vemurafenib klerensi $29,3 \text{ L/gün}$ olarak hesaplanmıştır (hastalar arası değişkenlik %31,9). Vemurafenib için popülasyon PK analizi yoluyla hesaplanan popülasyon eliminasyon yarılanma ömrü 51,6 saattir (bireysel yarılanma ömrü tahminlerinin 5. ve 95. persentil aralığı 29,8–119,5 saattir).

İnsanlarda yapılan vemurafenibin oral yolla uygulandığı kütle denge çalışmasında, dozun ortalama %95'i 18 gün içinde atılmıştır. Vemurafenible ilişkili maddenin büyük bölümü (%94) dışkıda ve <%1'i idrarda belirlenmiştir. Değişikliğe uğramamış bileşiğin biliyer atılımı önemli bir atılım yolu olabilir. Bununla birlikte, mutlak biyoyararlanımın bilinmemesi

nedeniyle, ana bileşik vemurafenibin klerensi açısından hepatik ve renal atılımın önemi belirsizdir. Vemurafenib, P-gp'nin *in vitro* substratı ve inhibitörüdür.

Doğrusallık / doğrusal olmayan durum:

Vemurafenib farmakokinetiğinin, günde iki kez alınan 240 ila 960 mg arasında dozla orantılı olduğu gösterilmiştir, popülasyon farmakokinetik analizi de vemurafenib farmakokinetiğinin lineer olduğunu doğrulamaktadır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Yaşlı hastalar (65 yaş veya 65 yaşın üstünde):

Popülasyon farmakokinetik analizleri temelinde, yaşın vemurafenib farmakokinetikleri üzerinde istatistiksel anlamlı bir etkisi bulunmamaktadır.

Çocuklar ve adolesanlar (18 yaşa kadar):

Evre IIIC veya IV BRAF V600 mutasyon pozitif melanomu olan 15 ile 17 yaşları arasındaki altı adolesan hastanın sınırlı farmakokinetik verileri, adolesanlarda vemurafenib farmakokinetik özelliklerinin genellikle erişkinlerdekilere benzer olduğunu düşündürmektedir. Pediyatrik kullanım hakkında bilgi için Bölüm 4.2'ye bakınız.

Cinsiyet:

Popülasyon farmakokinetik analizi, kadınlara kıyasla erkeklerde görünen klerensin (CL/F) %17 daha fazla ve sanal dağılım hacminin (V/F) %48 daha yüksek olduğunu göstermiştir. Buna cinsiyetin mi, yoksa vücut yüzey alanının mı etkisi olduğu bilinmemektedir. Bununla birlikte maruz kalınan miktardaki farklılıklar, vücut yüzey alanı veya cinsiyet temelinde doz ayarlaması gerektirecek kadar büyük olmamıştır.

Böbrek yetmezliği:

Metastatik melanomlu hastalarda yapılan klinik çalışmalara ait verilerin kullanıldığı popülasyon farmakokinetik analizinde, hafif ve orta düzeyde böbrek yetmezliği vemurafenibin sanal klerensini etkilememiştir (kreatinin klerensi >40 mL/dakika). Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalara ilişkin veri bulunmamaktadır (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4).

Karaciğer yetmezliği:

Klinik öncesi veriler ve insanlara ilişkin kütle denge çalışması temelinde, vemurafenibin büyük bölümü karaciğer yoluyla elimine edilmektedir. Metastatik melanomlu hastalarda yapılan klinik çalışmalara ait verilerin kullanıldığı popülasyon farmakokinetik analizinde, normal üst limitin üç katına kadar AST ve ALT yükselmeleri vemurafenibin sanal klerensini etkilememiştir. Karaciğerin metabolik veya ekskretuar yetmezliğinin vemurafenib farmakokinetikleri üzerindeki etkisini belirlemek açısından veriler yetersizdir (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4).

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Vemurafenibin klinik öncesi güvenlik profili sıçanlarda, köpeklerde ve tavşanlarda değerlendirilmiştir.

Tekrarlı doz toksikoloji çalışmalarında, karaciğer ve kemik iliği köpeklerdeki hedef organlar olarak belirlenmiştir. Köpeklerde yapılan 13 haftalık bir çalışmada, beklenen klinik düzeyin (EAA karşılaştırmaları temelinde) altındaki ilaç düzeylerinde, karaciğerde geri döndürülebilir toksik etkiler (hepatoselüler nekroz ve dejenerasyon) kaydedilmiştir. Erken sonlandırılan 39

haftalık BID köpek çalışmasındaki bir köpekte, beklenen klinik düzeye (EAA karşılaştırmaları temelinde) benzer ilaç düzeylerinde fokal kemik iliği nekrozu kaydedilmiştir. *In vitro* kemik iliği sitotoksosite çalışmasında; klinik ilgili konsantrasyonlarda bazı sıçan, köpek ve insan lenfo-hematopoietik hücre popülasyonlarında hafif sitotoksosite gözlenmiştir.

450 mg/kg/güne kadar dozlarda (beklenen klinik düzeyin (EAA karşılaştırmaları temelinde) altındaki ilaç düzeylerinde) yapılan bir sıçan çalışmasında, vemurafenibin kültüre edilmiş mürin fibroblastlarında UVA ışın uygulamasından sonra *in vivo* değil ancak *in vitro* fototoksik olduğu gösterilmiştir. Fertilité üzerindeki etkiyi değerlendirmek üzere vemurafenible spesifik çalışma yapılmamıştır. Bununla birlikte, tekrarlı doz çalışmalarında 450 mg/kg/güne kadar dozlarda (EAA karşılaştırmaları temelinde beklenen klinik düzeyin altındaki ilaç düzeylerinde) erkek ve dişi sıçanların ve köpeklerin üreme organları ile ilgili histopatolojik bulgu saptanmamıştır. Sıçanlarda ve tavşanlarda, beklenen klinik düzeyin altındaki ilaç düzeylerine yol açan (EAA karşılaştırmaları temelinde) sırasıyla 250 mg/kg/gün ve 450 mg/kg/gün dozlara kadar embriyo-fetal gelişim çalışmalarında teratojenisite gözlenmemiştir. Bununla birlikte embriyo-fetal gelişim çalışmalarındaki düzey, EAA karşılaştırmaları temelinde klinik düzeyin altında olmuştur ve bu nedenle, bu bulguların ne ölçüde insanlara uyarlanabileceğini belirlemek güçtür. Sonuç olarak vemurafenibin fetüs üzerindeki etkisi göz ardı edilemez. Pre- ve postnatal gelişim ile ilgili çalışma yapılmamıştır.

In vitro tayınlarda (bakteriyel mutasyon [AMES Tayini], insan lenfosit kromozom aberasyonu) genotoksosite belirtisi saptanmamış ve vemurafenible, *in vivo* sıçan kemik iliği mikronükleus testi yapılmamıştır.

Vemurafenib, sıçan veya tavşan embriyolarında/fetüslerinde teratojenisite kanıtı göstermemiştir.

Vemurafenib ile karsinojenisite çalışmaları yapılmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Tablet çekirdeğinde;

Kroskarmeloz sodyum
Kolloidal anhidroz silika
Magnezyum stearat
Hidroksipropilselüloz

Film kaplama karışımında;

Polivinil alkol
Titanyum dioksit (E171)
Makrogol 3350
Talk
Demir oksit kırmızı (E172)

6.2. Geçimsizlikler

Yeterli veri yoktur.

6.3. Raf ömrü

36 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.
Nemden korumak için orijinal ambalajında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

OPA/Al/PVC blister filmi ve Alüminyum/Isı ile kapatılmış blister folyosu.
Perfore birim doz blisterler.
Ambalaj boyutu: 56 x 1 film kaplı tablet (8 x 1 tabletlik 7 blister)

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik”lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Roche Müstahzarları Sanayi Anonim Şirketi
Uniq İstanbul, Ayazağa Cad. No:4 D/101
Maslak 34396 Sarıyer – İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

2014/93

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 13.02.2014

Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ