

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zelboraf 240 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletką zawiera 240 mg wemurafenibu (koprecypitat wemurafenibu i octano-bursztynianu hypromelozy).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletką).

Owalne, obustronnie wypukłe tabletki powlekane barwy bladuróżowej do bladopomarańczowej o średnicy około 19 mm, z napisem VEM wytłoczonym po jednej stronie tabletki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Wemurafenib jest wskazany w monoterapii dorosłych chorych na nieresekcyjnego lub z przerzutami czerniaka, wykazującego mutację BRAF V600 (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie wemurafenibem powinno zostać zainicjowane i nadzorowane przez wykwalifikowanego lekarza specjalistę posiadającego doświadczenie w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych. Przed rozpoczęciem leczenia wemurafenibem należy potwierdzić za pomocą zwalidowanego testu obecność mutacji BRAF V600 w komórkach nowotworowych (patrz punkty 4.4 oraz 5.1).

Dawkowanie

Zalecana dawka wemurafenibu wynosi 960 mg (4 tabletki po 240 mg) dwa razy na dobę (równowartość dobowej dawki wynoszącej 1 920 mg). Wemurafenib można przyjmować z pokarmem lub bez, jednak należy unikać stałego przyjmowania obu dziennych dawek na pusty żołądek (patrz punkt 5.2).

Czas trwania leczenia

Leczenie wemurafenibem powinno być prowadzone do momentu progresji nowotworu lub wystąpienia nieakceptowalnych objawów toksyczności (patrz tabele 1 i 2 poniżej).

Pominięte dawki

W przypadku pominięcia dawki, można ją przyjąć do 4 godzin przed kolejną, aby zachować schemat podawania produktu dwa razy na dobę. Nie należy przyjmować obu dawek w tym samym czasie.

Wymioty

W przypadku występowania wymiotów po podaniu wemurafenibu pacjent nie powinien przyjmować dodatkowej dawki produktu - należy kontynuować leczenie bez modyfikacji.

Dostosowanie dawkowania

Postępowanie w przypadku działań niepożądanych na produkt lub wydłużenia odstępu QT może wymagać zmniejszenia dawki produktu, chwilowego przerwania leczenia i (lub) jego zakończenia

(patrz tabele 1 i 2). Nie zaleca się zmiany dawkowania na dawkę mniejszą niż 480 mg dwa razy na dobę.

Jeśli u pacjenta wystąpi rak kolczystokomórkowy skóry (ang. *cutaneous squamous cell carcinoma, cuSCC*), zaleca się kontynuowanie leczenia bez modyfikacji dawki wemurafenibu (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Tabela 1: Schemat modyfikacji dawkowania w oparciu o stopień działań niepożądanych

| Stopień (CTC-AE)^(a) | Zalecana modyfikacja dawki |
|---|--|
| Stopień 1 lub Stopień 2 (tolerowane) | Kontynuacja stosowania wemurafenibu w dawce 960 mg dwa razy na dobę. |
| Stopień 2 (nietolerowane) lub Stopień 3 | |
| Pierwsze wystąpienie jakiegokolwiek działania niepożądanego stopnia 2. lub 3. | Przerwać leczenie do uzyskania złagodzenia objawów do stopnia 0-1. Wznowić podawanie produktu w dawce 720 mg dwa razy na dobę (lub 480 mg dwa razy na dobę, jeśli dawka była już zmniejszana). |
| Drugie wystąpienie jakiegokolwiek działania niepożądanego stopnia 2. lub 3. lub utrzymywanie go się po przerwaniu leczenia | Przerwać leczenie do uzyskania złagodzenia objawów do stopnia 0-1. Wznowić podawanie produktu w dawce 480 mg dwa razy na dobę (lub zakończyć leczenie, jeśli dawka była już zmniejszana do 480 mg dwa razy na dobę). |
| Trzecie wystąpienie jakiegokolwiek działania niepożądanego stopnia 2. lub 3. lub utrzymywanie go się po drugim zmniejszeniu dawki | Zakończyć leczenie. |
| Stopień 4 | |
| Pierwsze wystąpienie jakiegokolwiek działania niepożądanego stopnia 4. | Zakończyć leczenie lub przerwać leczenie wemurafenibem do uzyskania złagodzenia objawów do stopnia 0-1. Wznowić podawanie produktu w dawce 480 mg dwa razy na dobę (lub zakończyć leczenie, jeśli dawka była już zmniejszana do 480 mg dwa razy na dobę). |
| Drugie wystąpienie jakiegokolwiek działania niepożądanego stopnia 4 lub utrzymywanie go się po pierwszym zmniejszeniu dawki | Zakończyć leczenie. |

^(a) Intensywność klinicznych działań niepożądanych klasyfikowana według *Common Terminology Criteria for Adverse Events ver. 4.0 (CTC-AE)*.

Zależne od ekspozycji wydłużenie odstępu QT obserwowano w przebiegu otwartego badania, II fazy, bez grupy kontrolnej, dotyczącego wcześniej leczonych chorych na uogólnionego czerniaka. Wydłużenie odstępu QT może wymagać specjalnego monitorowania (patrz punkt 4.4).

Tabela 2: Schemat modyfikacji dawkowania w oparciu o wydłużenie odstępu QT

| Wartość QTc | Zalecana modyfikacja dawki |
|--|---|
| QTc>500 ms przed leczeniem | Nie zaleca się leczenia. |
| QTc >500 ms i jednocześnie odstęp QTc wydłużył się o ponad 60 ms w porównaniu z wartościami sprzed leczenia. | Zakończyć leczenie. |
| Pierwsze wystąpienie QTc>500 ms podczas leczenia i odstęp QTc wydłużył się o mniej niż 60 ms w porównaniu z wartościami sprzed leczenia. | Tymczasowo przerwać leczenie aż QTc zmniejszy się poniżej 500 ms. Patrz środki ostrożności w punkcie 4.4. Wznówić podawanie produktu w dawce 720 mg dwa razy na dobę (lub 480 mg dwa razy na dobę, jeśli dawka była już zmniejszana). |
| Drugie wystąpienie QTc>500 ms podczas leczenia i odstęp QTc wydłużył się o mniej niż 60 ms w porównaniu z wartościami sprzed leczenia. | Tymczasowo przerwać leczenie aż QTc zmniejszy się poniżej 500 ms. Patrz środki ostrożności w punkcie 4.4. Wznówić podawanie produktu w dawce 480 mg dwa razy na dobę (lub zakończyć leczenie, jeśli dawka była już zmniejszana do 480 mg dwa razy na dobę). |
| Trzecie wystąpienie QTc>500 ms podczas leczenia i odstęp QTc wydłużył się o mniej niż 60 ms w porównaniu z wartościami sprzed leczenia. | Zakończyć leczenie. |

Specjalne populacje pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

U pacjentów w wieku powyżej 65 lat nie jest konieczne specjalne dostosowanie dawki produktu.

Zaburzenie czynności nerek

Dostępne są ograniczone dane dotyczące stosowania produktu u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek. Nie można wykluczyć ryzyka zwiększonego narażenia u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Należy uważnie monitorować pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Zaburzenie czynności wątroby

Dostępne są ograniczone dane dotyczące stosowania produktu u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby. Ze względu na to, że wemurafenib jest metabolizowany przez wątrobę, u pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich zaburzeniami czynności wątroby może wystąpić zwiększone narażenie i należy ich uważnie monitorować (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności wemurafenibu u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Obecnie dostępne dane przedstawiono w punkcie 4.8, 5.1 i 5.2, lecz brak zaleceń dotyczących dawkowania.

Pacjenci rasy innej niż kaukaska

Nie określono bezpieczeństwa ani skuteczności wemurafenibu u pacjentów rasy innej niż kaukaska. Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Tabletki wemurafenibu należy stosować doustnie. Tabletki należy połykać w całości i popijać wodą. Nie należy ich żuć ani rozkruszać.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Przed rozpoczęciem leczenia wemurafenibem należy potwierdzić za pomocą zwalidowanego testu występowanie mutacji BRAF V600 w komórkach nowotworowych pacjenta. Nie określono skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania wemurafenibu u pacjentów z nowotworem, w którym wykryto rzadkie mutacje BRAF V600 inne niż V600E i V600K (patrz punkt 5.1). Nie należy stosować wemurafenibu u pacjentów z czerniakiem bez mutacji BRAF (ang. *wild type BRAF*).

Reakcje nadwrażliwości

Zgłaszano przypadki ciężkich reakcji nadwrażliwości, w tym anafilaksji, związane ze stosowaniem wemurafenibu (patrz punkty 4.3 i 4.8). Ciężkie reakcje nadwrażliwości mogą obejmować zespół Stevensa-Johnsona, uogólnioną wysypkę, rumień lub niedociśnienie tętnicze. U pacjentów, u których doszło do ciężkiej reakcji nadwrażliwości, należy ostatecznie zakończyć leczenie wemurafenibem.

Reakcje skórne

W zasadniczym badaniu klinicznym, u pacjentów stosujących wemurafenib zgłaszano przypadki ciężkich reakcji skórnych, w tym rzadkie przypadki zespołu Stevensa-Johnsona i toksycznej rozplywnej martwicy naskórka. Zgłaszano przypadki reakcji polekowej z eozynofilią i objawami układowymi (DRESS), związane z zastosowaniem wemurafenibu po wprowadzeniu produktu do obrotu (patrz punkt 4.8). U pacjentów, u których doszło do ciężkiej reakcji skórnej, należy ostatecznie zakończyć leczenie wemurafenibem.

Nasilenie toksyczności radioterapii

U pacjentów poddawanych naświetlaniu przed, w czasie i po leczeniu wemurafenibem zgłaszano przypadki nawrotu objawów popromiennych (ang. *radiation recall*) lub zwiększenie wrażliwości na radioterapię. Większość przypadków dotyczyła powikłań skórnych, ale obserwowano także powikłania dotyczące narządów wewnętrznych, zakończone zgonem pacjenta (patrz punkt 4.5 i 4.8). Należy zachować ostrożność stosując wemurafenib jednocześnie lub sekwencyjnie z radioterapią.

Wydłużenie odstępu QT

Obserwowano zależne od ekspozycji wydłużenie odstępu QT w przebiegu otwartego badania, II fazy, bez grupy kontrolnej, dotyczącego wcześniej leczonych chorych na uogólnionego czerniaka (patrz punkt 4.8). Wydłużenie odstępu QT może prowadzić do zwiększenia ryzyka wystąpienia komorowych zaburzeń rytmu, w tym zaburzeń typu *torsade de pointes*. Nie zaleca się leczenia wemurafenibem u pacjentów z niemożliwymi do wyrównania zaburzeniami elektrolitowymi (w tym z zaburzeniami stężenia magnezu), zespołem wydłużonego QT lub u pacjentów przyjmujących produkty lecznicze, o których wiadomo, że wydłużają odstęp QT.

Przed rozpoczęciem leczenia wemurafenibem, po 1. miesiącu leczenia i po zmianie dawkowania należy wykonać u wszystkich pacjentów elektrokardiogram (EKG) oraz zbadać stężenia elektrolitów (w tym magnezu). Dalszą obserwację, co miesiąc przez pierwsze 3 miesiące leczenia a następnie co 3 miesiące lub częściej, jeżeli istnieją ku temu wskazania kliniczne, zaleca się w szczególności u pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich zaburzeniami czynności wątroby. Nie zaleca się rozpoczynania leczenia wemurafenibem u pacjentów z odstępem QTc powyżej 500 milisekund (ms). Jeżeli w trakcie leczenia odstęp QT przekroczy 500 ms, należy czasowo przerwać leczenie wemurafenibem, wyrównać zaburzenia elektrolitowe (w tym magnezu) i skontrolować sercowe czynniki ryzyka wydłużenia odstępu QT (np. zastoinowa niewydolność serca, bradyarytmia). Po zmniejszeniu odstępu QTc poniżej 500 ms, należy wznowić leczenie mniejszą dawką produktu, zgodnie z danymi zawartymi w tabeli 2. Zaleca się zakończenie leczenia wemurafenibem, jeżeli jednocześnie odstęp QTc wynosi powyżej 500 ms i wydłużył się o ponad 60 ms w porównaniu z wartościami sprzed leczenia.

Reakcje oczne

Zgłaszano poważne reakcje oczne, w tym zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie tęczówki i niedrożność żył siatkówki. Pacjentów należy rutynowo obserwować w celu wykrycia reakcji ocznych.

Rak kolczystokomórkowy skóry (ang. *cutaneous squamous cell carcinoma, cuSCC*)

U pacjentów leczonych wemurafenibem opisywano przypadki występowania cuSCC (w tym przypadki sklasyfikowane jako podtyp rogowiak kolczystokomórkowy (keratoakantoma) oraz podtyp mieszany z keratoakantomą (patrz punkt 4.8).

Zaleca się, aby przed rozpoczęciem leczenia poddać wszystkich pacjentów ocenie dermatologicznej oraz rutynowo monitorować w czasie trwania leczenia. Wszystkie podejrzone zmiany skórne należy usuwać, materiał poddać ocenie dermatopatologicznej a leczenie prowadzić zgodnie z lokalnymi standardami postępowania. Lekarz przepisujący produkt leczniczy powinien badać pacjenta celem wykrycia cuSCC co miesiąc w czasie leczenia oraz do sześciu miesięcy po jego zakończeniu. U pacjentów, u których doszło do rozwoju cuSCC, zaleca się kontynuowanie leczenia bez modyfikacji dawki wemurafenibu. Pacjentów należy monitorować przez okres 6 miesięcy od zakończenia leczenia wemurafenibem lub do momentu rozpoczęcia kolejnego leczenia przeciwnowotworowego. Pacjentów należy poinstruować o konieczności informowania lekarza o wystąpieniu jakichkolwiek zmian skórnych.

Rak płaskonabłonkowy w innej lokalizacji niż skóra (ang. *non-cutaneous squamous cell carcinoma, non-cuSCC*)

Odnotowano przypadki występowania non-cuSCC w badaniach klinicznych u pacjentów otrzymujących wemurafenib. Pacjentów należy poddać badaniu głowy i szyi, obejmującemu przynajmniej wzrokową ocenę błony śluzowej jamy ustnej oraz ocenę palpacyjną węzłów chłonnych, przed rozpoczęciem leczenia oraz co 3 miesiące w trakcie leczenia. Ponadto, u pacjentów należy wykonywać badanie klatki piersiowej metodą tomografii komputerowej (TK) przed rozpoczęciem leczenia oraz co 6 miesięcy w trakcie leczenia.

Przed rozpoczęciem i po zakończeniu leczenia, lub gdy istnieją ku temu wskazania kliniczne, zaleca się wykonanie badania odbytu i badania narządów miednicy (u kobiet).

Po przerwaniu leczenia wemurafenibem, pacjenta należy monitorować w kierunku rozwoju non-cuSCC przez okres do 6 miesięcy lub do momentu rozpoczęcia innego leczenia przeciwnowotworowego. W razie nieprawidłowych wyników badań należy postępować zgodnie z praktyką kliniczną.

Nowe pierwotne ognisko czerniaka

Podczas badań klinicznych obserwowano nowe pierwotne ogniska czerniaka. Postępowanie obejmowało wycięcie zmiany, a pacjenci kontynuowali leczenie bez modyfikacji dawki produktu leczniczego. Należy prowadzić monitorowanie w celu wykrycia zmian skórnych, jak opisano powyżej dla raka kolczystokomórkowego skóry.

Inne nowotwory złośliwe

Uwzględniając mechanizm działania, wemurafenib może powodować progresję nowotworów związanych z mutacją RAS (patrz punkt 4.8). Należy starannie ocenić stosunek korzyści do ryzyka przed zastosowaniem wemurafenibu u pacjentów z uprzednio występującymi lub współistniejącymi nowotworami związanymi z mutacją RAS.

Zapalenie trzustki

U pacjentów stosujących wemurafenib zgłaszano zapalenie trzustki. Należy podjąć szybką diagnostykę bólów brzucha o niejasnej przyczynie (łącznie z pomiarem aktywności amylazy i lipazy). Pacjenci kontynuujący leczenie wemurafenibem po epizodzie zapalenia trzustki wymagają ścisłej kontroli.

Uszkodzenie wątroby

U pacjentów stosujących wemurafenib zgłaszano uszkodzenie wątroby, w tym przypadki ciężkiego uszkodzenia wątroby (patrz punkt 4.8). Należy sprawdzać aktywność enzymów wątrobowych (aminotransferaz i fosfatazy zasadowej) oraz stężenie bilirubiny przed rozpoczęciem leczenia oraz co

miesiąc w trakcie leczenia, lub częściej, jeżeli istnieją wskazania kliniczne. W razie nieprawidłowych wyników należy zmniejszyć dawkę produktu, czasowo przerwać leczenie lub trwale zakończyć leczenie (patrz punkty 4.2 oraz 4.8).

Toksyczne działanie na nerki

U pacjentów leczonych wemurafenibem opisywano toksyczne działanie na nerki, od zwiększenia stężenia kreatyniny w surowicy do ostrego śródmiąższowego zapalenia nerek i ostrej martwicy cewek nerkowych. Należy oznaczyć stężenie kreatyniny w osoczu przed rozpoczęciem leczenia i monitorować w czasie leczenia, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi (patrz punkty 4.2 i 4.8).

Zaburzenie czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby nie ma konieczności modyfikacji początkowej dawki wemurafenibu. Pacjentów z łagodnym zaburzeniem czynności wątroby spowodowanym przerzutami do tego narządu, bez towarzyszącej hiperbilirubinemii, można obserwować zgodnie z ogólnymi zaleceniami. Dostępne są ograniczone dane dotyczące stosowania produktu u pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego zaburzeniem czynności wątroby. U pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich zaburzeniami czynności wątroby może wystąpić zwiększone narażenie (patrz punkt 5.2). Konieczna jest więc ścisła obserwacja, zwłaszcza po pierwszych kilku tygodniach leczenia, ponieważ w dłuższym okresie czasu (kilka tygodni) może dojść do kumulacji leku. Ponadto, co miesiąc przez pierwsze trzy miesiące pacjentów należy poddać badaniu EKG.

Zaburzenie czynności nerek

U pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek nie ma konieczności modyfikacji początkowej dawki wemurafenibu. Dostępne są ograniczone dane dotyczące stosowania produktu u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (patrz punkt 5.2). Wemurafenib należy stosować ostrożnie u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek; pacjentów należy uważnie monitorować.

Nadwrażliwość na światło

Podczas badań klinicznych zgłaszano u pacjentów przyjmujących wemurafenib występowanie nadwrażliwości na światło o różnym stopniu nasilenia: od łagodnej do ciężkiej (patrz punkt 4.8). Należy zalecić wszystkim pacjentom unikanie ekspozycji na światło słoneczne w trakcie leczenia wemurafenibem. Podczas przyjmowania produktu leczniczego, w celu ochrony przed poparzeniami słonecznymi pacjenci powinni nosić odzież ochronną oraz stosować filtry przeciwsłoneczne o szerokim zakresie ochrony ultrafiolet A (UVA)/ultrafiolet B (UVB) oraz balsamy do ust (wskaźnik ochrony przeciwsłonecznej ≥ 30), kiedy przebywają na zewnątrz. W razie wystąpienia nadwrażliwości na światło stopnia 2. (brak tolerancji) lub wyższego, zaleca się modyfikację dawki produktu (patrz punkt 4.2).

Przykurcz Dupuytrena i włókniakowatość rozciągnięta podszwowego

Przy stosowaniu wemurafenibu zgłaszano występowanie przykurczu Dupuytrena i włókniakowatości rozciągnięta podszwowego. W większości przypadków ich nasilenie oceniano na stopień 1 lub 2, ale zgłaszano także ciężkie, prowadzące do niepełnosprawności przypadki przykurczu Dupuytrena (patrz punkt 4.8).

Postępowanie obejmuje zmniejszenie dawki, przerwanie leczenia lub zakończenie leczenia (patrz punkt 4.2).

Wpływ wemurafenibu na inne produkty lecznicze

Wemurafenib może zwiększać ekspozycję osoczną na produkty lecznicze metabolizowane głównie przez CYP1A2 i zmniejszać ekspozycję osoczną na produkty lecznicze metabolizowane głównie przez CYP3A4. Jednoczesne stosowanie wemurafenibu z lekami metabolizowanymi przez CYP1A2 i CYP3A4 o wąskim oknie terapeutycznym nie jest zalecane. Przed zastosowaniem razem z wemurafenibem należy rozważyć modyfikację dawkowania dla produktów metabolizowanych głównie przez CYP1A2 lub CYP3A4 na podstawie ich okna terapeutycznego (patrz punkty 4.5 i 4.6).

Należy zachować ostrożność oraz rozważyć dodatkowe kontrolowanie wskaźnika INR w przypadku jednoczesnego stosowania wemurafenibu i warfaryny.

Wemurafenib może zwiększać ekspozycję osoczną na produkty lecznicze, które są substratami glikoproteiny P (ang. P-gp). Należy zachować ostrożność, gdy wemurafenib podaje się jednocześnie z substratami P-gp. W przypadku jednoczesnego stosowania wemurafenibu i substratów glikoproteiny P z wąskim indeksem terapeutycznym (np. digoksyna, eteksylan dabigatranu, aliskiren) można rozważyć zmniejszenie dawki i (lub) dodatkowe monitorowanie stężenia leku (patrz punkt 4.5).

Wpływ innych produktów leczniczych na wemurafenib

Należy w miarę możliwości unikać jednoczesnego podawania silnych induktorów CYP3A4, P-gp i glukuronidacji (np. ryfampicyna, ryfabutyna, karbamazepina, fenytoina lub dziurawiec zwyczajny (hiperycyna), które mogą prowadzić do zmniejszenia ekspozycji na wemurafenib (patrz punkt 4.5). Należy rozważyć alternatywne leczenie o mniejszym potencjale indukującym, aby utrzymać skuteczność wemurafenibu. Należy zachować ostrożność w przypadku podawania wemurafenibu z silnymi inhibitorami CYP3A4/P-gp. Należy dokładnie obserwować pacjenta pod względem bezpieczeństwa leczenia i odpowiednio dostosowywać dawkę, o ile jest to wskazane klinicznie (patrz tabela 1 w pkt. 4.2).

Jednoczesne stosowanie z ipilimumabem

W badaniu I fazy obserwowano przypadki bezobjawowego wzrostu aktywności transaminaz (AlAT / AspAT > 5 x GGN) i stężenia bilirubiny (stężenie bilirubiny całkowitej > 3 x GGN) stopnia 3 związane z jednoczesnym podaniem ipilimumabu (3 mg/kg) i wemurafenibu (960 mg dwa razy na dobę lub 720 mg dwa razy na dobę). Na podstawie tych wstępnych danych, nie zaleca się jednoczesnego stosowania ipilimumabu i wemurafenibu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ wemurafenibu na enzymy metabolizujące leki

Wyniki badania interakcji lek-lek, przeprowadzonego w warunkach *in vivo* u pacjentów z rozsiałym czerniakiem wykazały, że wemurafenib jest umiarkowanym inhibitorem CYP1A2 i induktorem CYP3A4.

Jednoczesne stosowanie wemurafenibu z lekami metabolizowanymi przez CYP1A2 o wąskim oknie terapeutycznym (np. agomelatyna, alosetron, duloksetyna, melatonina, ramelteon, takryna, tyzanidyna, teofilina) nie jest zalecane. Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego podania tych leków, należy zachować ostrożność, ponieważ wemurafenib może zwiększać ekspozycję osoczną leków będących substratami CYP1A2. Można rozważyć zmniejszenie dawki jednocześnie podawanego leku będącego substratem CYP1A2, jeśli istnieją wskazania kliniczne. Jednoczesne podawanie wemurafenibu zwiększyło ekspozycję osoczną (AUC) kofeiny (substrat CYP1A2) 2,6-krotnie. W innym badaniu klinicznym wemurafenib zwiększył C_{max} 2,2-krotnie oraz AUC 4,7-krotnie tyzanidyny w pojedynczej dawce 2 mg (substrat CYP1A2).

Nie zaleca się równoczesnego stosowania wemurafenibu z lekami metabolizowanymi przez CYP3A4, o wąskim oknie terapeutycznym. Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego podawania, należy wziąć pod uwagę, że wemurafenib może zmniejszać stężenia substratów CYP3A4 w osoczu, a tym samym ich skuteczność może być zmniejszona. W związku z tym skuteczność tabletek antykoncepcyjnych metabolizowanych przez CYP3A4, stosowanych jednocześnie z wemurafenibem może być zmniejszona. Należy rozważyć dostosowanie dawki substratów CYP3A4 o wąskim oknie terapeutycznym, jeśli jest to klinicznie wskazane (patrz punkty 4.4 i 4.6). W badaniu klinicznym jednoczesne podawanie wemurafenibu zmniejszyło AUC midazolamu (substrat CYP3A4) średnio o 39% (maksymalnie o 80%).

In vitro obserwowano nieznaczną indukcję enzymów CYP2B6 przez wemurafenib przy stężeniu wemurafenibu 10 μ M. Obecnie nie wiadomo, czy wemurafenib przy stężeniu osoczym równym 100 μ M obserwowanym u pacjentów w stanie stacjonarnym (około 50 μ g/ml) może obniżać stężenie

w osoczu innych równocześnie stosowanych leków metabolizowanych przez układ CYP2B6, takich jak bupropion.

Jednoczesne podanie wemurafenibu spowodowało zwiększenie AUC S-warfaryny o 18% (substrat CYP2C9). Należy zachować ostrożność i rozważyć dodatkowe monitorowanie INR (międzynarodowy współczynnik znormalizowany), gdy wemurafenib stosuje się jednocześnie z warfaryną (patrz punkt 4.4).

Wemurafenib umiarkowanie hamował CYP2C8 w badaniach *in vitro*. Znaczenie tego spostrzeżenia w badaniach *in vivo* nie jest znane, ale nie można wykluczyć ryzyka klinicznie istotnego wpływu na jednocześnie podawane substraty CYP2C8. Jednoczesne podawanie substratów CYP2C8 o wąskim oknie terapeutycznym należy wykonywać z ostrożnością, ponieważ wemurafenib może zwiększyć ich stężenia.

Z uwagi na długi okres półtrwania wemurafenibu, pełny wpływ hamujący na działanie innego równocześnie stosowanego leku może nie być widoczny przed ósmym dniem stosowania wemurafenibu.

Po zaprzestaniu stosowania wemurafenibu konieczny może być okres 8 dni przerwy w celu uniknięcia interakcji z kolejnym lekiem.

Radioterapia

U pacjentów stosujących wemurafenib zgłaszano nasilenie toksyczności radioterapii (patrz punkt 4.4 i 4.8). U większości pacjentów stosowano schemat naświetlań w dawkach większych lub równych 2 Gy/dzień (hipofrakcjonowanie).

Wpływ wemurafenibu na systemy transportu leków

Badania *in vitro* wykazały, że wemurafenib jest inhibitorem transporterów wypływu, glikoproteiny P (ang. P-gp) i BCRP - białko oporności raka piersi.

Badanie kliniczne interakcji leków wykazało, że wielokrotne doustne podanie wemurafenibu (960 mg dwa razy na dobę) zwiększa ekspozycję na pojedynczą doustną dawkę substratu P-gp, digoksyny, ze stwierdzanym około 1,8- i 1,5-krotnym wzrostem odpowiednio AUC_{last} i C_{max} digoksyny.

Należy zachować ostrożność stosując wemurafenib równocześnie z substratami P-gp (np. aliksiren, ambrisentan, kolchicyna, eteksylan dabigatranu, digoksyna, ewerolimus, feksofenadyna, lapatynib, marawirok, nilotynib, pozakonazol, ranolazyna, sirolimus, sitagliptyna, talinolol, topotekan) i można rozważyć zmniejszenie dawki stosowanego równocześnie produktu leczniczego, jeśli istnieją wskazania kliniczne. Należy rozważyć dodatkowe monitorowanie stężenia leku w przypadku substratów glikoproteiny P z wąskim indeksem terapeutycznym (np. digoksyna, eteksylan dabigatranu, aliskiren) (patrz punkt 4.4).

Wpływ wemurafenibu na produkty lecznicze, które są substratami BCRP jest nieznan. Nie można wykluczyć, że wemurafenib może zwiększać ekspozycję na leki transportowane przez BCRP (np. metotreksat, mitoksantron, rozuwastatyna).

Wiele przeciwnowotworowych produktów leczniczych jest substratami BCRP i dlatego istnieje teoretyczne ryzyko interakcji z wemurafenibem.

Możliwy wpływ wemurafenibu na inne transportery jest obecnie nieznan.

Wpływ jednocześnie stosowanych produktów leczniczych na wemurafenib

Z badań *in vitro* wynika, że za metabolizm wemurafenibu odpowiada CYP3A4 oraz proces glukuronidacji. Wydalanie z żółcią jest kolejną istotną drogą eliminacji. Badania *in vitro* wykazały, że wemurafenib jest substratem transporterów pomp lekowych P-gp i BCRP. Obecnie nie wiadomo czy wemurafenib jest substratem także dla innych białek transportujących.

Jednoczesne podawanie silnych inhibitorów CYP3A4 lub induktorów albo inhibitorów/induktorów aktywności białka transportującego może zmieniać stężenia wemurafenibu.

Jednoczesne podawanie itrakonazolu, silnego inhibitora CYP3A4/ P-gp zwiększało AUC wemurafenibu w stanie stacjonarnym o około 40%. Należy zachować ostrożność podczas stosowania

wemurafenibu w skojarzeniu z silnymi inhibitorami CYP3A4, glukuronidacji i (lub) białek transportujących (np. rytonawir, sakwinawir, telitromycyna, ketokonazol, itraconazol, worykonazol, posakonazol, nefazodon, atazanawir). Należy dokładnie obserwować pacjenta pod względem bezpieczeństwa leczenia i odpowiednio dostosowywać dawkę, o ile jest to wskazane klinicznie (patrz tabela 1 w pkt. 4.2).

Po jednoczesnym podaniu w badaniu klinicznym pojedynczej dawki 960 mg wemurafenibu i ryfampicyny, znacząco zmniejszyła się osoczowa ekspozycja wemurafenibu o około 40%. Jednoczesne stosowanie silnych induktorów glikoproteiny P (P-gp), glukuronidacji i (lub) CYP3A4 (np. ryfampicyna, ryfabutyna, karbamazepina, fenytoina lub dziurawiec zwyczajny [*Hypericum perforatum*]) może spowodować niepełną ekspozycję na wemurafenib i należy tego unikać.

Wpływ inhibitorów P-gp i BCRP, które jednocześnie nie są silnymi inhibitorami CYP3A4, nie jest znany. Nie można wykluczyć, że na farmakokinetykę wemurafenibu mogą mieć wpływ leki oddziałujące na P-gp (np. werapamil, cyklosporyna, rytonawir, chinidyna, itraconazol), lub na BCRP (np. cyklosporyna, gefitynib).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/antykoncepcja u kobiet

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną antykoncepcję podczas leczenia oraz przez przynajmniej 6 miesięcy po jego zakończeniu.

Wemurafenib może zmniejszać skuteczność hormonalnych leków antykonceptyjnych (patrz punkt 4.5).

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania wemurafenibu u kobiet w okresie ciąży.

Nie wykazano działania teratogennego wemurafenibu na szczurze lub królicze zarodki/płody (patrz punkt 5.3). W badaniach na zwierzętach wykazano, że wemurafenib przekracza barierę łożyskową. W związku ze swoim mechanizmem działania, wemurafenib może mieć szkodliwy wpływ na płód, gdy jest podawany kobiecie w ciąży. Wemurafenibu nie należy stosować u kobiet w ciąży, chyba, że prawdopodobne korzyści dla matki przeważają nad ryzykiem dla płodu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy wemurafenib przenika do mleka kobiecego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/niemowląt. Należy podjąć decyzję o przerwaniu karmienia piersią lub przerwaniu leczenia wemurafenibem, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka oraz korzyści z leczenia dla kobiety.

Płodność

Nie przeprowadzono swoistych badań na zwierzętach oceniających wpływ wemurafenibu na płodność. Jednakże, w badaniach dotyczących toksyczności wielokrotnego podania produktu u szczurów i psów nie uzyskano histopatologicznych zmian w narządach rozrodczych samców i samic (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Wemurafenib wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Należy uprzedzić pacjentów o możliwości wystąpienia zmęczenia lub zaburzeń widzenia, które mogą utrudniać prowadzenie pojazdów.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Do najczęstszych (>30%) działań niepożądanych o dowolnym stopniu nasilenia, związanych ze stosowaniem wemurafenibu należą: bóle stawów, zmęczenie, wysypka, nadwrażliwość na światło, łysienie, nudności, biegunka, ból głowy, świąd, wymioty, brodawczak skóry i hiperkeratoza.

Najczęstszymi ($\geq 5\%$) działaniami niepożądanymi o 3. stopniu nasilenia były: rak kolczystokomórkowy skóry, rogowiak kolczystokomórkowy, wysypka, ból stawów i zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy (GGT). Najczęściej stosowanym leczeniem raka kolczystokomórkowego skóry było miejscowe wycięcie zmiany.

Zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane produktu, które obserwowano u chorych na czerniaka, wymieniono poniżej według klasyfikacji MedDRA dotyczącej układów i narządów oraz częstości i nasilenia zmian. W celu klasyfikacji częstości występowania działań niepożądanych produktu przyjęto następujące przedziały:

Bardzo często $\geq 1/10$

Często $\geq 1/100$ do $< 1/10$

Niezbyt często $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$

Rzadko $1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$

Bardzo rzadko $< 1/10\ 000$

W tej części przedstawiono działania niepożądane na podstawie wyników u 468 pacjentów w otwartym, randomizowanym badaniu III fazy przeprowadzonym w grupie dorosłych chorych na czerniaka nieresekcyjnego lub w IV stopniu zaawansowania z mutacją BRAF V600, oraz w badaniu II fazy z jednym ramieniem z udziałem chorych na czerniaka w IV stopniu zaawansowania z mutacją BRAF V600, u których doszło do niepowodzenia przynajmniej jednego leczenia systemowego (patrz punkt 5.1). Ponadto zgłoszone są działania niepożądane pochodzące z raportów o bezpieczeństwie stosowania ze wszystkich badań klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu. Wszystkie dane uwzględniają najwyższe odsetki obserwowane w badaniach klinicznych II i III fazy. W każdej kategorii częstości działania niepożądane przedstawiono w kolejności zmniejszającego się nasilenia, a do oceny toksyczności zastosowano kryteria NCI-CTCAE wersja 4.0 (ang. *common toxicity criteria*).

Tabela 3: Działania niepożądane występujące u pacjentów leczonych wemurafenibem w badaniu II lub III fazy i zdarzenia pochodzące z raportów o bezpieczeństwie stosowania ze wszystkich badań klinicznych⁽¹⁾ oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu⁽²⁾

| Klasyfikacja układów i narządów | <u>Bardzo często</u> | <u>Często</u> | <u>Niezbyt często</u> | <u>Rzadko</u> |
|--|--|---|-----------------------------|---|
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze | | Zapalenie mieszków włosowych | | |
| Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) | SCC skóry ^(d) , rogowiak kolczystokomórkowy, brodawka łojotokowa, brodawka skórna | Rak podstawnokomórkowy, nowe pierwotne ognisko czerniaka ⁽³⁾ | non-cuSCC ⁽¹⁾⁽³⁾ | Przewlekła białaczka mielomonocytoza ⁽²⁾⁽⁴⁾ gruczolakorak trzustki ⁽⁵⁾ |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | | Neutropenia | | |
| Zaburzenia układu immunologicznego | | | | Sarkoidoza ^{(1)(2)(j)} |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | Zmniejszenie apetytu | | | |
| Zaburzenia układu nerwowego | Ból głowy, zaburzenia smaku, zawroty głowy | Porażenie VII nerwu czaszkowego, neuropatia obwodowa | | |

| Klasyfikacja układów narządów | <u>Bardzo często</u> | <u>Często</u> | <u>Niezbyt często</u> | <u>Rzadko</u> |
|--|--|---|--|--|
| Zaburzenia oka | | Zapalenie naczyńki oka | Niedrożność żyły siatkówki, zapalenie tęczówki i ciała rzęskowego | |
| Zaburzenia naczyniowe | | Zapalenie naczyń | | |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | Kaszel | | | |
| Zaburzenia żołądka i jelit | Biegunka, wymioty, nudności, zaparcia | | Zapalenie trzustki ⁽²⁾ | |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych | | | Uszkodzenie wątroby ^{(1)(2) (g)} | |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | Reakcje nadwrażliwości, rogowacenie słoneczne, wysypka, wysypka plamkowo-grudkowa, świąd, hiperkeratoza, rumień, zespół erytrodyestezji dłoniowo-podeszwowej, łysienie, sucha skóra, oparzenie słoneczne | Wysypka grudkowa, zapalenie tkanki podskórnej (w tym rumień guzowaty) | Toksyczna nekroliza naskórka ^(e) , zespół Stevensa-Johnsona ^(f) | Reakcja polekowa z eozynofilią oraz objawami ogólnoustrojowymi ⁽¹⁾⁽²⁾ |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | Ból stawów, ból mięśni, ból kończyn, ból mięśniowo-kostny, ból pleców | Zapalenie stawów | Włókniakowatość rozciągnięta podszwowej ⁽¹⁾⁽²⁾ , Przykurcz Dupuytrena ⁽¹⁾⁽²⁾ | |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych | | | | Ostre śródmiąższowe zapalenie nerek ^{(1)(2) (h)} , ostra martwica cewek nerkowych ^{(1)(2) (h)} |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | Zmęczenie, gorączka, obrzęki obwodowe, zmęczenie | | | |

| Klasyfikacja układów narządów i | <i><u>Bardzo często</u></i> | <i><u>Często</u></i> | <i><u>Niezbyt często</u></i> | <i><u>Rzadko</u></i> |
|---|-----------------------------|--|------------------------------|----------------------|
| Badania diagnostyczne | | Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej ^(c) , fosfatazy zasadowej ^(c) , zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej ^(c) , stężenia bilirubiny ^(c) , zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy ^(c) , zmniejszenie masy ciała, wydłużenie odstępu QT w badaniu elektrokardiograficznym, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi ^{(1)(2) (h)} | | |
| Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach | | Nasilenie toksyczności radioterapii ^{(1)(2) (i)} | | |

⁽¹⁾ Zdarzenie pochodzące z raportów o bezpieczeństwie stosowania ze wszystkich badań klinicznych.

⁽²⁾ Zdarzenia zgłaszane po dopuszczeniu produktu do obrotu.

⁽³⁾ Istnieje przynajmniej uzasadniona możliwość związku przyczynowego pomiędzy produktem leczniczym a zdarzeniem niepożądanym.

⁽⁴⁾ Progresa wcześniej stwierdzonej przewlekłej białaczki mielomonocytovej z mutacją NRAS.

⁽⁵⁾ Progresa wcześniej stwierdzonego gruczolakoraka trzustki z mutacją KRAS.

Opis wybranych działań niepożądanych

Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych^(c)

Zaburzenia aktywności enzymów wątrobowych występujące w badaniu III fazy przedstawiono poniżej jako odsetek pacjentów, u których doszło do zmiany od wartości początkowej do wartości sklasyfikowanych jako zaburzenia stopnia 3./4.:

- bardzo często: gamma-glutamylotransferaza (GGT)
- często: aminotransferaza alaninowa (AlAT), fosfataza zasadowa, bilirubina
- niezbyt często: aminotransferaza asparaginianowa (AspAT)

Nie odnotowano wzrostu aktywności aminotransferazy alaninowej, fosfatazy zasadowej lub stężenia bilirubiny do wartości sklasyfikowanych jako zdarzenie niepożądane stopnia 4.

Uszkodzenie wątroby^(g)

W oparciu o kryteria polekowego uszkodzenia wątroby opracowane przez międzynarodową grupę roboczą ekspertów lekarzy i naukowców, uszkodzenie wątroby definiuje się jako wystąpienie jednej z następujących nieprawidłowości wyników laboratoryjnych:

- $\geq 5x$ GGN (AlAT),
- $\geq 2x$ GGN ALP (fosfataza zasadowa) (bez innych przyczyn podwyższenia ALP),
- $\geq 3x$ GGN (AlAT) z równoczesnym zwiększeniem stężenia bilirubiny $> 2x$ GGN

Rak kolczystokomórkowy skóry^(d), (cuSCC)

U pacjentów leczonych wemurafenibem odnotowano przypadki rozwoju cuSCC. Częstość występowania cuSCC w badaniach dotyczących stosowania wemurafenibu wynosiła około 20%. Większość usuniętych zmian, poddanych ocenie przez niezależne centralne laboratorium dermatopatologiczne, sklasyfikowano jako rogowiak kolczystokomórkowy lub zmiana o cechach mieszanych - keratoakantoma (52%). Większość zmian sklasyfikowanych jako „inne” (43%) stanowiły łagodne zmiany skórne (np. brodawka zwykła, rogowacenie słoneczne, rogowacenie łagodne, torbiel/torbiel łagodna). Do rozwoju cuSCC dochodziło zazwyczaj wcześniej w przebiegu leczenia, przy medianie czasu do wystąpienia pierwszych objawów wynoszącej 7 do 8 tygodni. W grupie pacjentów, u których doszło do rozwoju cuSCC, w przybliżeniu u 33% wystąpiło więcej niż 1 ognisko nowotworu, przy medianie czasu pomiędzy zdarzeniami wynoszącej 6 tygodni. Leczenie w przypadku cuSCC typowo obejmowało proste wycięcie, a pacjenci zazwyczaj kontynuowali leczenie bez modyfikacji dawki wemurafenibu (patrz punkty 4.2 oraz 4.4).

Rak płaskonabłonkowy w innej lokalizacji niż skóra (ang. non-cutaneous squamous cell carcinoma, non-cuSCC)

U pacjentów otrzymujących wemurafenib, włączonych do badań klinicznych zgłaszano przypadki występowania non-cuSCC. Należy prowadzić obserwację w celu wykrycia wystąpienia tego typu nowotworu zgodnie z opisem w punkcie 4.4.

Nowe pierwotne ognisko czerniaka

W badaniach klinicznych zaobserwowano przypadki wystąpienia nowego pierwotnego ogniska czerniaka. Postępowanie obejmowało wycięcie zmiany, a pacjenci kontynuowali leczenie bez modyfikacji dawki produktu leczniczego. Badanie uwzględniające zmiany skórne należy przeprowadzać zgodnie z wytycznymi z punktu 4.4.

Nasilenie toksyczności radioterapii⁽ⁱ⁾

Do zgłaszanych przypadków należą nawrót objawów popromiennych, popromienne uszkodzenie skóry, popromienne zapalenie płuc, popromienne zapalenie przełyku, odbytu, wątroby, pęcherza i popromienna martwica.

W badaniu klinicznym III fazy (MO25515, N = 3219) odnotowano większą częstość nasilania toksyczności radioterapii, gdy pacjenci otrzymywali radioterapię przed i w trakcie leczenia wemurafenibem (9,1%), w porównaniu z pacjentami, którzy otrzymywali radioterapię i wemurafenib jednocześnie (5,2%), lub z tymi, u których radioterapię stosowano przed leczeniem wemurafenibem (1,5%).

Reakcje nadwrażliwości^(e)

Zgłaszano przypadki ciężkich reakcji nadwrażliwości, w tym anafilaksji, związane ze stosowaniem wemurafenibu. Ciężkie reakcje nadwrażliwości mogą obejmować zespół Stevensa-Johnsona, uogólnioną wysypkę, rumień lub niedociśnienie tętnicze. U pacjentów, u których doszło do ciężkiej reakcji nadwrażliwości, należy ostatecznie zakończyć leczenie wemurafenibem (patrz punkt 4.4).

Reakcje skórne^(f)

W zasadniczym badaniu klinicznym zgłaszano przypadki ciężkich reakcji skórnych u pacjentów stosujących wemurafenib, w tym rzadkie przypadki zespołu Stevensa-Johnsona i rozplywnej martwicy naskórka. U pacjentów, u których doszło do ciężkiej reakcji skórnej, należy ostatecznie zakończyć leczenie wemurafenibem.

Wydłużenie odstępu QT

Centralna analiza danych z EKG pochodzących z dodatkowej analizy dotyczącej odstępu QT u 132 pacjentów otrzymujących wemurafenib w dawce 960 mg dwa razy na dobę w przebiegu otwartego, niekontrolowanego badania II fazy (NP22657) wykazała wydłużenie odstępu QTc zależne od ekspozycji. Średni wpływ na długość QTc pozostawał stały po pierwszym miesiącu leczenia i wynosił 12-15 ms, a największe średnie wydłużenie odstępu QTc (15,1 ms; górne 95% CI: 17,7 ms) obserwowano w czasie pierwszych 6 miesięcy leczenia (n = 90 pacjentów). U dwóch (1,5%) pacjentów zaobserwowano, związane z leczeniem, wartości QTc powyżej 500 ms (CTC stopień 3), a u

jednego pacjenta (0,8%) zmiana QTc, w stosunku do wartości początkowej, wyniosła powyżej 60 ms (patrz punkt 4.4).

Ostre uszkodzenie nerek^(h)

U pacjentów leczonych wemurafenibem opisywano przypadki toksycznego działania na nerki, od podwyższenia stężenia kreatyniny do ostrego śródmiąższowego zapalenia nerek i ostrej martwicy cewek nerkowych; niektóre z nich obserwowano u odwodnionych pacjentów. Podwyższenia stężenia kreatyniny w osoczu były na ogół łagodne (>1–1,5 x GGN) lub umiarkowane (>1,5–3 x GGN), a ich charakter był odwracalny (patrz Tabela 4).

Tabela 4: Zmiany stężenia kreatyniny w porównaniu ze stanem początkowym w badaniu III fazy

| | wemurafenib (%) | dakarbazylna (%) |
|--|-----------------|------------------|
| Zmiana o ≥ 1 stopień od stanu początkowego do któregośkolwiek stopnia | 27,9 | 6,1 |
| Zmiana o ≥ 1 stopień od stanu początkowego do stopnia 3. lub wyższego | 1,2 | 1,1 |
| • do stopnia 3. | 0,3 | 0,4 |
| • do stopnia 4. | 0,9 | 0,8 |

Tabela 5: Przypadki ostrego uszkodzenia nerek w badaniu III fazy

| | wemurafenib (%) | dakarbazylna (%) |
|---|-----------------|------------------|
| Przypadki ostrego uszkodzenia nerek * | 10,0 | 1,4 |
| Przypadki ostrego uszkodzenia nerek związane z odwodnieniem | 5,5 | 1,0 |
| Modyfikacja dawki w związku z ostrym uszkodzeniem nerek | 2,1 | 0 |

Wszystkie wartości procentowe są wyrażone jako przypadki spośród wszystkich pacjentów przyjmujących dany produkt leczniczy.

* W tym ostre uszkodzenie nerek, zaburzenia czynności nerek i zmiany wyników laboratoryjnych odpowiadające ostremu uszkodzeniu nerek.

Sarkoidoza⁽ⁱ⁾

U pacjentów leczonych wemurafenibem zgłaszano przypadki sarkoidozy, głównie dotyczącej skóry, płuc i oczu. W większości przypadków w dalszym ciągu stosowano wemurafenib, a zdarzenia związane z sarkoidozą ustępowały lub utrzymywały się nadal.

Specjalne populacje

Osoby w podeszłym wieku

W badaniu III fazy z zastosowaniem wemurafenibu w grupie 336 chorych na nieresekcyjnego lub uogólnionego czerniaka, 94 pacjentów (28%) było w wieku ≥ 65 lat. U starszych pacjentów (≥ 65 lat) może istnieć większe prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych, w tym rozwoju cuSCC, pogorszenia apetytu oraz zaburzeń dotyczących serca.

Płeć

Podczas badań klinicznych dotyczących stosowania wemurafenibu zgłaszano częściej u kobiet niż u mężczyzn następujące działania niepożądane stopnia 3.: wysypka, bóle stawów oraz nadwrażliwość na światło.

Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania wemurafenibu u dzieci i młodzieży. W badaniu klinicznym z udziałem sześciu nastoletnich pacjentów nie odnotowano nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania. Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

4.9 Przedawkowanie

Nie ma swoistej odtrutki w przypadku przedawkowania wemurafenibu. Pacjenci, u których wystąpią zdarzenia niepożądane, powinni otrzymać odpowiednie leczenie objawowe. W badaniach klinicznych wemurafenibu nie zaobserwowano przypadków przedawkowania. W razie podejrzenia przedawkowania produktu należy wstrzymać podawanie wemurafenibu oraz rozpocząć leczenie podtrzymujące.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inhibitor kinazy białkowej, kod ATC: L01EC01

Mechanizm działania i skutki farmakodynamiczne

Wemurafenib jest inhibitorem kinazy serynowo-treoninowej BRAF. Mutacje genu BRAF powodują konstytutywną aktywację białek BRAF, co może prowadzić do proliferacji komórki, przy nieobecności czynników wzrostu.

Dane przedkliniczne uzyskane na drodze analizy biochemicznej wykazały, że wemurafenib może silnie hamować kinazy BRAF z aktywującymi mutacjami w kodonie 600 (tabela 6).

Tabela 6. Aktywność hamująca wemurafenibu wobec różnych kinaz BRAF

| Kinaza | Oczekiwana częstość występowania wśród czerniaków z mutacją BRAF V600 ⁽¹⁾ | Stężenie hamujące 50 (nM) |
|-----------------------|--|---------------------------|
| BRAF ^{V600E} | 87,3% | 10 |
| BRAF ^{V600K} | 7,9% | 7 |
| BRAF ^{V600R} | 1% | 9 |
| BRAF ^{V600D} | <0,2% | 7 |
| BRAF ^{V600G} | <0,1% | 8 |
| BRAF ^{V600M} | <0,1% | 7 |
| BRAF ^{V600A} | <0,1% | 14 |
| BRAF ^{WT} | NA | 39 |

⁽¹⁾ Oszacowane na podstawie 16 403 przypadków czerniaka z podaną mutacją BRAF w kodonie 600, zawartych w publicznej bazie danych COSMIC, publikacja 71 (listopad 2014).

Efekt hamowania potwierdzono w testach fosforylacji ERK oraz komórkowej anty-prolifracji na dostępnych liniach komórkowych czerniaka wykazujących mutacje BRAF V600. W testach stężenie hamujące 50 (IC50) proliferację linii komórkowych ze stwierdzoną mutacją V600 (V600E, V600R, V600D i V600K) mieściło się w zakresie od 0,016 do 1,131 μM , natomiast IC50 dla linii komórkowych bez mutacji BRAF (BRAF wild type) wynosiło odpowiednio 12,06 i 14,32 μM .

Określenie mutacji BRAF

Przed rozpoczęciem leczenia wemurafenibem należy potwierdzić za pomocą zwalidowanego testu obecność mutacji BRAF V600 w komórkach nowotworowych pacjenta. W badaniach klinicznych II oraz III fazy, pacjentów spełniających kryteria włączenia do badania identyfikowano przy użyciu testu reakcji łańcuchowej polimerazy w czasie rzeczywistym (Cobas® 4800 BRAF V600 Mutation Test). Test ten ma oznaczenie CE i jest stosowany do oceny stanu mutacji BRAF w DNA izolowanym z utrwalonych formaliną i zatopionych w parafinie (ang. *formalin-fixed, paraffin-embedded, FFPE*) tkanek nowotworowych. Test został zaprojektowany do wykrywania dominującej mutacji V600E BRAF z dużą czułością (do 5% sekwencji V600E na tle sekwencji dzikiego typu w DNA z tkanek nowotworowych FFPE). Badania niekliniczne oraz kliniczne z retrospektywną oceną mutacji przy pomocy sekwencjonowania wykazały, że test ten wykrywa również z mniejszą czułością rzadziej występujące mutacje BRAF V600D oraz V600K. Żadna z dostępnych z badań nieklinicznych i klinicznych (n=920) próbek z mutacją stwierdzoną przy pomocy testu cobas nie została zidentyfikowana jako nieposiadająca mutacji (wild type) w sekwencjonowaniu zarówno metodą Sangera i 454.

Skuteczność kliniczna oraz bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność wemurafenibu oceniono w badaniu klinicznym III fazy obejmującym 336 pacjentów (NO25026) oraz w dwóch badaniach klinicznych II fazy, w których uczestniczyło 278 pacjentów (NP22657 oraz MO25743). Warunkiem zakwalifikowania do badania był zaawansowany czerniak z mutacją BRAF V600 w komórkach nowotworowych stwierdzoną przy użyciu testu cobas 4800 BRAF V600 Mutation Test.

Wyniki badania III fazy (NO25026) w grupie pacjentów wcześniej nieleczonych

Wyniki otwartego, wielośrodkowego, międzynarodowego, randomizowanego badania III fazy przemawiają za stosowaniem wemurafenibu u wcześniej nieleczonych chorych na nieresekcyjnego lub uogólnionego czerniaka wykazującego mutację BRAF V600E. Pacjentów randomizowano do leczenia wemurafenibem (960 mg dwa razy na dobę) lub dakarbazyną (1000 mg/m² w dniu 1. co 3 tygodnie).

Łącznie 675 pacjentom losowo przydzielono leczenie wemurafenibem (n = 337) lub dakarbazyną (n = 338). W grupie pacjentów uczestniczących w badaniu większość stanowili mężczyźni (56%) oraz przedstawiciele rasy kaukaskiej (99%), mediana wieku wynosiła 54 lata (24% w wieku ≥ 65 lat), wszyscy pacjenci charakteryzowali się stanem sprawności według ECOG wynoszącym 0 lub 1 i w większości przypadków nowotwór scharakteryzowano jako M1c (65%). Pierwszorzędowymi punktami końcowymi badania dotyczącymi skuteczności leczenia był całkowity czas przeżycia (ang. *overall survival, OS*) oraz czas przeżycia wolnego od progresji choroby (ang. *progression-free survival, PFS*).

W prospektywnie zaplanowanej analizie w czasie trwania badania z datą odcięcia danych 30 grudnia 2010, stwierdzono istotną poprawę w zakresie głównych punktów końcowych, czyli OS ($p < 0,0001$) oraz PFS ($p < 0,0001$) (niestratyfikowany logarytmiczny test rang). Zgodnie z rekomendacją komisji monitorującej bezpieczeństwo (ang. *Data Safety Monitoring Board*) dane te upubliczniono w styczniu 2011, a badanie zostało zmodyfikowane, tak aby pacjenci w grupie otrzymującej dakarbazynę mogli otrzymać wemurafenib (ang. *cross over*). Wyniki późniejszych analiz przeżycia przedstawiono w Tabeli 7.

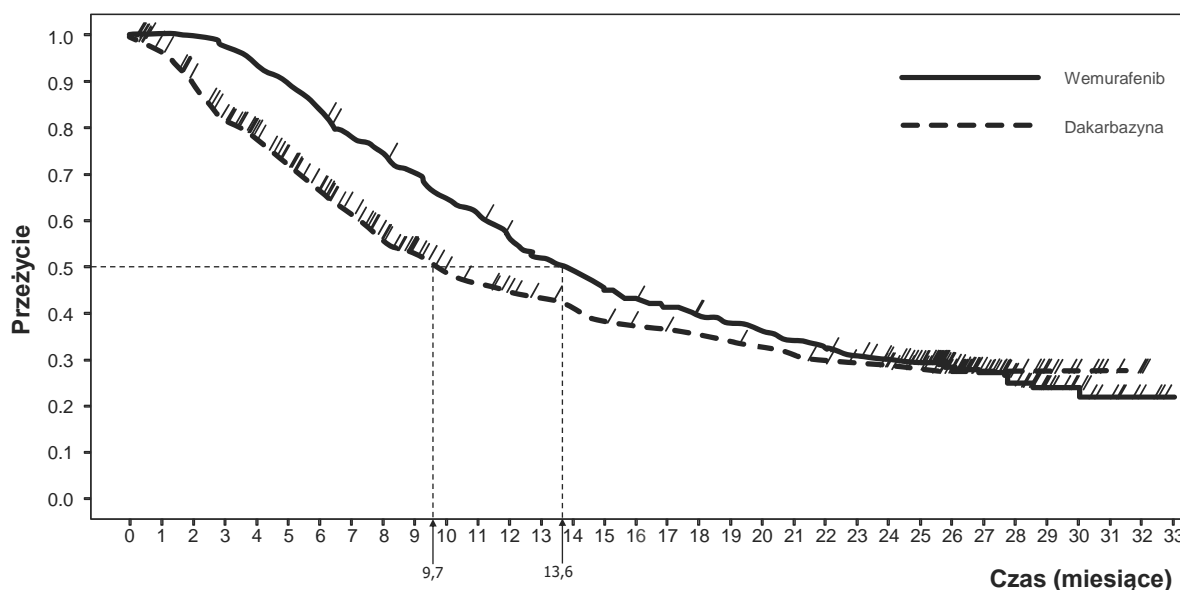
Tabela 7. Całkowity czas przeżycia w grupie uprzednio nieleczonych chorych na czerniaka wykazującego mutację BRAF V600 z uwzględnieniem daty odcięcia danych (N=338 dakarbazyna, N=337 wemurafenib)

| Data odcięcia danych | Leczenie | Liczba zgonów (%) | Współczynnik ryzyka (95% CI) | Liczba pacjentów z grupy dakarbazyny otrzymujących wemurafenib (%) |
|----------------------|-------------|-------------------|----------------------------------|--|
| 30 grudnia 2010 | dakarbazyna | 75 (22) | 0,37 (0,26, 0,55) | 0 (nie dotyczy) |
| | wemurafenib | 43 (13) | | |
| 31 marca 2011 | dakarbazyna | 122 (36) | 0,44 (0,33, 0,59) ^(w) | 50 (15%) |
| | wemurafenib | 78 (23) | | |
| 3 października 2011 | dakarbazyna | 175 (52) | 0,62 (0,49, 0,77) ^(w) | 81 (24%) |
| | wemurafenib | 159 (47) | | |
| 1 lutego 2012 | dakarbazyna | 200 (59) | 0,70 (0,57; 0,87) ^(w) | 83 (25%) |
| | wemurafenib | 199 (59) | | |
| 20 grudnia 2012 | dakarbazyna | 236 (70) | 0,78 (0,64, 0,94) ^(w) | 84 (25%) |
| | wemurafenib | 242 (72) | | |

^(w) wyniki cenzorowane w czasie zmiany leczenia (*cross over*)

Wyniki bez cenzorowania w czasie zmiany leczenia (*cross over*): 31 marzec 2011: HR (95% CI) = 0,47 (0,35, 0,62); 3 października 2011: HR (95% CI) = 0,67 (0,54, 0,84); 1 lutego 2012: HR (95% CI) = 0,76 (0,63, 0,93), 20 grudnia 2012: HR (95% CI) = 0,79 (0,66, 0,95)

Rycina 1. Krzywe Kaplana-Meiera dla całkowitego czasu przeżycia – pacjenci wcześniej nieleczeni (odcięcie danych 20 grudnia 2012)



Liczba pacjentów zagrożonych zdarzeniem

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|---|---|---|
| Dakarbazyna | 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 |
| Wemurafenib | 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 |

W Tabeli 8 przedstawiono efekt leczenia w zależności od uprzednio zdefiniowanych cech klinicznych uznawanych za czynniki prognostyczne.

Tabela 8: Całkowity czas przeżycia w grupie uprzednio nieleczonych chorych na czerniaka wykazującego mutację BRAF V600 w zależności od wartości LDH, stopnia zaawansowania nowotworu i stanu sprawności według ECOG (analiza post hoc, data odcięcia danych 20 grudnia 2012, dane cenzorowane w czasie zmiany leczenia (*cross over*))

| Zmienna różnicująca | N | Współczynnik ryzyka | 95% przedział ufności |
|-----------------------|-----|---------------------|-----------------------|
| LDH w granicach normy | 391 | 0,88 | 0,67; 1,16 |
| LDH >ULN | 284 | 0,57 | 0,44; 0,76 |
| Stopień IIIc/M1A/M1B | 234 | 1,05 | 0,73; 1,52 |
| Stopień MIC | 441 | 0,64 | 0,51; 0,81 |
| ECOG PS=0 | 459 | 0,86 | 0,67 ; 1,10 |
| ECOG PS=1 | 216 | 0,58 | 0,42 ; 0,9 |

LDH: dehydrogenaza mleczanowa, ECOG PS: *Eastern Oncology Group Performance Status*

W Tabeli 9 przedstawiono całkowity wskaźnik odpowiedzi i czas przeżycia wolnego od progresji choroby w grupie uprzednio nieleczonych chorych na czerniaka wykazującego mutację BRAF V600.

Tabela 9: Całkowity wskaźnik odpowiedzi i czas przeżycia wolnego od progresji w grupie uprzednio nieleczonych chorych na czerniaka wykazującego mutację BRAF V600

| | wemurafenib | dakarbazylna | Wartość p ^(x) |
|---|-------------------------|----------------------|--------------------------|
| Data odcięcia danych 30 grudnia 2010 ^(y) | | | |
| Całkowity wskaźnik odpowiedzi (95% CI) | 48,4% (41,6%, 55,2%) | 5,5% (2,8%, 9,3%) | <0,0001 |
| Czas przeżycia wolnego od progresji choroby Współczynnik ryzyka (95% CI) | 0,26 (0,20, 0,33) | | <0,0001 |
| Liczba zdarzeń (%) | 104 (38%) | 182 (66%) | |
| Mediana PFS (miesiące) (95% CI) | 5,32 (4,86, 6,57) | 1,61 (1,58, 1,74) | - |
| Data odcięcia danych 1 lutego 2012 ^(z) | | | |
| Czas przeżycia wolnego od progresji choroby Współczynnik ryzyka (95% CI) | 0,38 (0,32, 0,46) | | <0,0001 |
| Liczba zdarzeń (%) | 277 (82%) | 273 (81%) | |
| Mediana PFS (miesiące) (95% CI) | 6,87 (6,14, 6,97) | 1,64 (1,58, 2,07) | - |

^(x) niestratyfikowany logarytmiczny test rang dla PFS oraz test chi-kwadrat dla całkowitego wskaźnika odpowiedzi.

^(y) na dzień 30 grudnia 2010 ocena PFS była możliwa u 549 pacjentów, zaś całkowitego wskaźnika odpowiedzi – w grupie 439 pacjentów.

^(z) na dzień 1 lutego 2012 ocena analizy post-hoc będącej aktualizacją PFS była możliwa u 675 pacjentów.

Retrospektywne określenie sekwencji genów DNA z tkanek nowotworowych pobranych od 673 pacjentów pozwoliło na identyfikację 57 przypadków mutacji V600K w badaniu NO25026. Analiza skuteczności leczenia pacjentów z nowotworem wykazującym mutację V600K, pomimo ograniczonych przez małą liczbę pacjentów danych, wskazywała na istnienie zbliżonych korzyści z leczenia wemurafenibem w zakresie OS PFS, jak również potwierdzona najlepszą całkowitą

odpowiedzią. Brak dostępnych danych dla populacji chorych na czerniaka wykazującego rzadkie mutacje BRAF V600 inne niż V600E i V600K.

Wyniki badania II fazy (NP22657) w grupie pacjentów z niepowodzeniem przynajmniej jednego wcześniejszego schematu leczenia

W międzynarodowym, wielośrodkowym, jednoramiennym badaniu II fazy uczestniczyło 132 chorych na uogólnionego czerniaka z mutacją BRAF V600 stwierdzoną przy użyciu testu cobas 4800 BRAF V600 Mutation Test, którzy otrzymali wcześniej przynajmniej jeden schemat leczenia. Mediana wieku wynosiła 52 lata, wiek 19% pacjentów przekraczał 65 lat. Większość pacjentów stanowili mężczyźni (61%), przedstawiciele rasy kaukaskiej (99%) oraz pacjenci ze stopniem zaawansowania choroby M1c (61%). U 49% pacjentów zastosowano uprzednio co najmniej 2 schematy leczenia zakończone niepowodzeniem.

Mediana czasu trwania obserwacji wynosiła 12,9 miesiąca (zakres od 0,6 do 20,1 miesiąca). Będący głównym punktem końcowym potwierdzony odsetek najlepszych odpowiedzi ogólnych (ang. *Complete Response + Partial Response*) w ocenie niezależnej komisji wynosił 53% (95% CI: 44%, 62%). Mediana całkowitego czasu przeżycia wynosiła 15,9 miesięcy (95% CI: 11,6, 18,3). Odsetek przeżyć 6-miesięcznych wynosił 77% (95% CI: 70%, 85%) a 12- miesięcznych - 58% (95% CI: 49%, 67%).

Spośród 132 pacjentów objętych badaniem NP22657 u 9 nowotwór wykazywał mutację V600K, według retrospektywnego sekwencjonowania metodą Sangera. Pośród powyższych pacjentów u 3 uzyskano odpowiedź częściową (ang. *Partial Response*), u 3 stabilizację choroby (ang. *Stable Disease*), u 2 progresję choroby (ang. *Progressive Disease*), a u jednego nie można było ocenić wyników leczenia.

Wyniki badania II fazy (MO25743) w grupie pacjentów z przerzutami do mózgu

W jednoramiennym, wielośrodkowym badaniu klinicznym wemurafenibu uczestniczyło 146 dorosłych pacjentów z histologicznie potwierdzonym uogólnionym czerniakiem wykazującym mutację BRAF V600 (stwierdzoną przy użyciu testu cobas 4800 BRAF V600 Mutation Test) i z przerzutami do mózgu. Badanie obejmowało dwie jednocześnie włączane kohorty pacjentów:

- kohorta 1 obejmująca wcześniej nieleczonych pacjentów (N = 90): pacjenci, którzy nie byli wcześniej leczeni z powodu przerzutów do mózgu; dozwolone było wcześniejsze leczenie układowe czerniaka z przerzutami, z wyłączeniem inhibitorów BRAF i inhibitorów MEK;
- kohorta 2 obejmująca wcześniej leczonych pacjentów (N = 56): pacjenci wcześniej leczeni z powodu przerzutów do mózgu, u których nastąpiła progresja po zastosowaniu tego leczenia. W przypadku pacjentów leczonych za pomocą radioterapii stereotaktycznej (SRT) lub chirurgicznie musiała rozwinąć się nowa zmiana w mózgu możliwa do zmierzenia według kryteriów RECIST po zastosowaniu wcześniejszego leczenia.

W badaniu uczestniczyło ogółem 146 pacjentów. Większość pacjentów stanowili mężczyźni (61,6%) i przedstawiciele rasy kaukaskiej (92,5%), a mediana wieku wynosiła 54 lata (zakres od 26 do 83 lat), o podobnym rozkładzie pomiędzy dwiema kohortami. Mediana liczby zmian w mózgu w czasie włączenia do badania wynosiła 2 (zakres od 1 do 5), w obu kohortach.

Pierwszorzędowym celem oceny skuteczności był odsetek najlepszych odpowiedzi ogółem (ang. *best overall response rate*, BORR) w mózgu u pacjentów z uogólnionym czerniakiem z wcześniej nieleczonymi przerzutami do mózgu, w ocenie niezależnej komisji.

Cele drugorzędowe obejmowały ocenę skuteczności wemurafenibu przy użyciu odsetka najlepszych odpowiedzi ogółem w mózgu u wcześniej leczonych pacjentów, czas trwania odpowiedzi, okres przeżycia bez progresji choroby oraz całkowity czas przeżycia u pacjentów z czerniakiem z przerzutami do mózgu (patrz Tabela 10).

Tabela 10: Skuteczność wemurafenibu w grupie pacjentów z przerzutami do mózgu

| | Kohorta 1 Pacjenci wcześniej nieleczeni n = 90 | Kohorta 2 Pacjenci wcześniej leczeni n = 56 | Ogółem n = 146 |
|---|--|---|-------------------------------|
| BORR ^a w mózgu Pacjenci odpowiadający na leczenie n(%) (95% CI) ^b | 16 (17,8%) (10,5, 27,3) | 10 (17,9%) (8,9, 30,4) | 26 (17,8%) (12,0, 25,0) |
| DOR ^c w mózgu (n) Mediana (miesiące) (95% CI) ^d | (n = 16) 4,6 (2,9, 6,2) | (n = 10) 6,6 (2,8, 10,7) | (n = 26) 5,0 (3,7, 6,6) |
| BORR pozaczaszkowy n (%) ^a | 26 (32,9%) | 9 (22,5%) | 35 (29,4%) |
| PFS – ogółem Mediana (miesiące) ^e (95% CI) ^d | 3,7 (3,6, 3,7) | 3,7 (3,6, 5,5) | 3,7 (3,6, 3,7) |
| PFS – tylko mózg Mediana (miesiące) ^e (95% CI) ^d | 3,7 (3,6, 4,0) | 4,0 (3,6, 5,5) | 3,7 (3,6, 4,2) |
| OS Mediana (miesiące) (95% CI) ^d | 8,9 (6,1, 11,5) | 9,6 (6,4, 13,9) | 9,6 (6,9, 11,5) |

^a odsetek najlepszych potwierdzonych odpowiedzi ogółem w ocenie niezależnej komisji, liczba pacjentów z odpowiedzią n (%)

^b 95% obustronny przedział ufności wyznaczony metodą Cloppera-Pearsona

^c czas trwania odpowiedzi w ocenie niezależnej komisji

^d estymator Kaplana-Meiera

^e w ocenie badacza

Dzieci i młodzież

Wyniki badania I fazy (NO25390) z udziałem dzieci i młodzieży

Przeprowadzono badanie I fazy z eskalacją dawki, oceniające stosowanie wemurafenibu u sześciorga dzieci i młodzieży z czerniakiem w stopniu zaawansowania IIIC lub IV, z mutacją BRAF V600. Wszyscy leczeni pacjenci mieli przynajmniej 15 lat i ważyli przynajmniej 45 kg. Trzech pacjentów leczono wemurafenibem w dawce 720 mg dwa razy na dobę, a trzech pacjentów otrzymywało wemurafenib w dawce 960 mg dwa razy na dobę. Nie można było określić maksymalnej tolerowanej dawki. Pomimo przejściowej regresji nowotworu odsetek najlepszych odpowiedzi ogółem (BORR) wyniósł 0% (95% CI: 0%, 46%) w oparciu o potwierdzone odpowiedzi. Badanie zostało zakończone z powodu małej rekrutacji. Stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Według kryteriów *Biopharmaceutics Classification System* wemurafenib jest substancją IV klasy (niska rozpuszczalność i przepuszczalność). Właściwości farmakokinetyczne wemurafenibu określono z zastosowaniem analizy nieprzedziałowej (ang. *non compartmental analysis*) przeprowadzonej w ramach badań I oraz III fazy (20 pacjentów po 15 dniach przyjmowania produktu w dawce 960 mg dwa razy na dobę oraz 204 pacjentów ze stabilnym stężeniem w dniu 22) jak również analizy farmakokinetycznej populacji przy zastosowaniu zbiorczych danych dla 458 pacjentów. Pośród tych pacjentów 457 stanowili przedstawiciele rasy białej.

Wchłanianie

W badaniu I fazy z niekontrolowanymi warunkami żywieniowymi u 4 pacjentów z nowotworami z obecnością mutacji BRAF V600 biodostępność w stanie stacjonarnym wynosiła się od 32% do 115% (średnio 64%) w porównaniu z mikrodawką dożylną.

Wemurafenib ulega wchłanianiu z medianą czasu T_{max} wynoszącą w przybliżeniu 4 godziny po podaniu pojedynczej dawki 960 mg (cztery tabletki 240 mg). Wemurafenib wykazuje znaczną zmienność parametrów pomiędzy pacjentami. W badaniu II fazy AUC_{0-8h} oraz C_{max} w dniu 1. wynosiły odpowiednio $22,1 \pm 12,7 \mu\text{g}\times\text{h/ml}$ oraz $4,1 \pm 2,3 \mu\text{g/ml}$. Kumulacja leku występuje przy wielokrotnym podawaniu wemurafenibu dwa razy na dobę. W analizie nieprzedziałowej z użyciem 960 mg wemurafenibu podawanego dwa razy na dobę proporcja dzień 15./dzień 1. wynosiła w stanie stacjonarnym od 15 do 17 dla AUC oraz od 13 do 14 dla C_{max} , z wartościami AUC_{0-8h} i C_{max} wynoszącymi odpowiednio $380,2 \pm 143,6 \mu\text{g}\times\text{h/ml}$ oraz $56,7 \pm 21,8 \mu\text{g/ml}$.

Pożywienie (posiłek bogaty w tłuszcze) zwiększa względną biodostępność pojedynczej dawki 960 mg wemurafenibu. Stosunek średnich geometrycznych parametrów C_{max} i AUC ocenianych po przyjęciu leku po posiłku i na czczo, wynosi odpowiednio 2,5 i 4,6 do 5,1. Po przyjęciu pojedynczej dawki wemurafenibu razem z posiłkiem mediana parametru T_{max} zwiększała się z 4 do 7,5 godziny.

Wpływ pożywienia na ekspozycję na wemurafenib w stanie stacjonarnym jest obecnie nieznany. Ciągłe przyjmowanie wemurafenibu na pusty żołądek może doprowadzić do znacznego obniżenia ekspozycji w stanie stacjonarnym w porównaniu z przyjmowaniem wemurafenibu z lub w krótkim czasie po posiłku. Należy się spodziewać, iż sporadyczne przyjęcie wemurafenibu na pusty żołądek ma ograniczony wpływ na ekspozycję w stanie stacjonarnym ze względu na znaczną kumulację wemurafenibu w stanie stacjonarnym. Dane z zasadniczych badań dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności zebrano od pacjentów przyjmujących wemurafenib z posiłkiem lub bez niego.

Ekspozycja na lek może także być zmienna w zależności od składu, objętości i pH płynu zawartego w przewodzie pokarmowym, jak również nasilenia perystaltyki i czasu pasażu oraz składu żółci.

W stanie stacjonarnym średnia ekspozycja na wemurafenib w osoczu jest stabilna przy 24-godzinnych odstępach między dawkami, na co wskazuje proporcja średnich, 1,13 między stężeniami wemurafenibu w osoczu przed dawką poranną oraz 2-4 godziny po jej podaniu.

Szacunkowo, po doustnym podawaniu produktu stały współczynnik wchłaniania dla populacji chorych na uogólnionego czerniaka wynosi $0,19 \text{ godz.}^{-1}$ (zmienność między pacjentami 101%).

Dystrybucja

Szacunkowa pozorna objętość dystrybucji (ang. *apparent volume of distribution*) wemurafenibu w populacji chorych na uogólnionego czerniaka wynosi 91 l (zmienność między pacjentami 64,8%). Lek w dużym stopniu wiąże się z białkami osocza w warunkach *in vitro* (>99%).

Metabolizm

Względne proporcje wemurafenibu i jego metabolitów określono na podstawie badania równowagi masy u ludzi (ang. *human mass balance study*) z użyciem podanej doustnie pojedynczej dawki wemurafenibu znakowanego węglem ^{14}C . W warunkach *in vitro* głównym enzymem odpowiedzialnym za metabolizm wemurafenibu jest CYP3A4. U ludzi wykryto także metabolity sprzężone (glukuronidacja i glikolizacja). Jednakże, związek macierzysty był głównym (95%) związkiem występującym w osoczu. Chociaż metabolizm nie wydaje się skutkować obecnością istotnych ilości metabolitów w osoczu, jednak nie można wykluczyć wpływu metabolizmu na wydalanie leku.

Eliminacja

Szacunkowy pozorny klirens (ang. *apparent clearance*) wemurafenibu w populacji chorych na uogólnionego czerniaka wynosi 29,3 l/dobę (przy zmienności między pacjentami 31,9%).

Szacunkowy czas półtrwania wemurafenibu w populacji wynosi 51,6 godziny (zakres dla 5 oraz 95 percentyla dla indywidulanego szacunku okresu półtrwania wynosi od 29,8 do 119,5 godziny) według populacyjnej analizy PK.

W badaniu równowagi masy u ludzi w okresie 18 dni odzyskano średnio 95% dawki wemurafenibu podanego doustnie. Większość pochodnych wemurafenibu (94%) została wydalona z kałem a <1% z moczem. Wydalanie nerkowe wydaje się nie mieć znaczenia dla eliminacji wemurafenibu, natomiast wydalanie niezmiennego związku z żółcią może być istotną drogą eliminacji. W warunkach *in vitro* wemurafenib jest substratem i inhibitorem P-gp.

Specjalne populacje pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Na podstawie populacyjnej analizy właściwości farmakokinetycznych stwierdzono, że wiek nie ma statystycznie istotnego wpływu na farmakokinetykę wemurafenibu.

Płeć

Populacyjna analiza właściwości farmakokinetycznych wykazała większy o 17% klirens pozorny (CL/F) oraz większą o 48% pozorną objętość dystrybucji (V/F) u mężczyzn niż u kobiet. Nie wiadomo, czy jest to efekt płci czy wielkości masy ciała. Jednakże różnice w ekspozycji nie są wystarczająco duże, aby różnicować dawkę produktu w oparciu o masę ciała czy płeć.

Zaburzenie czynności nerek

W populacyjnej analizie farmakokinetycznej wykorzystującej dane z badań klinicznych z udziałem chorych na uogólnionego czerniaka nie stwierdzono wpływu łagodnej ani umiarkowanej niewydolności nerek (klirens kreatyniny > 40 ml/min) na pozorny klirens wemurafenibu. Brak jest danych dotyczących pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Zaburzenie czynności wątroby

Na podstawie danych nieklinicznych i wyników badania równowagi masy u ludzi stwierdzono, że znaczna część wemurafenibu jest eliminowana przez wątrobę. W populacyjnej analizie farmakokinetycznej wykorzystującej dane z badań klinicznych z udziałem chorych na uogólnionego czerniaka nie stwierdzono wpływu zwiększenia AspAT ani AlAT (do trzykrotności górnej granicy zakresu normy) na pozorny klirens wemurafenibu. Dostępne dane są niewystarczające dla określenia wpływu niewydolności wątroby (metabolicznej lub wydzielniczej) na farmakokinetykę wemurafenibu (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Dzieci i młodzież

Ograniczone dane farmakokinetyczne pochodzące od sześciu nastoletnich pacjentów w wieku pomiędzy 15 a 17 lat z czerniakiem w stopniu zaawansowania IIIIC lub IV, z mutacją BRAF V600 wskazują, że właściwości farmakokinetyczne wemurafenibu u młodzieży są na ogół podobne jak u osób dorosłych. Stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Niekliniczny profil bezpieczeństwa stosowania wemurafenibu został oceniony w badaniach na szczurach, psach oraz królikach.

Badania toksykologiczne z użyciem powtarzanych dawek pozwoliły zidentyfikować wątrobę oraz szpik kostny jako narządy narażone u psów. W 13-tygodniowym badaniu u psów zaobserwowano w obrębie wątroby odwracalny efekt toksyczności (martwica i degeneracja komórek wątroby), po ekspozycji poniżej oczekiwanej ekspozycji klinicznej (na podstawie porównania AUC).

W przedwcześnie przerwany, 39-tygodniowym badaniu BID u psów zaobserwowano jeden przypadek ogniskowej martwicy szpiku, po ekspozycji zbliżonej do oczekiwanej ekspozycji klinicznej (na podstawie porównania AUC). W badaniu *in vitro* cytotoxyczności szpiku kostnego, w klinicznie istotnych stężeniach obserwowano nieznaczny cytotoxyczność wobec niektórych limfohematopoetycznych populacji komórek szczura, psa oraz człowieka.

Wykazano właściwości fototoksyczne wemurafenibu *in vitro* wobec hodowli mysich fibroblastów po napromieniowaniu UVA, ale nie *in vivo* w badaniu na szczurach przy dawkach do 450 mg/kg/dobę (ekspozycja poniżej oczekiwanej ekspozycji klinicznej na podstawie porównania AUC). Nie przeprowadzono swoistych badań na zwierzętach, by określić wpływ wemurafenibu na płodność. Jednak w badaniach toksyczności powtarzanych dawek nie stwierdzono zmian histopatologicznych w narządach rozrodczych samców i samic szczurów oraz psów po dawkach do 450 mg/kg/dobę (ekspozycja poniżej oczekiwanej ekspozycji klinicznej na podstawie porównania AUC). Nie obserwowano teratogenności w badaniach nad rozwojem zarodka i płodu u szczurów i królików, po

dawkach odpowiednio do 250 mg/kg/dobę i do 450 mg/kg/dobę, powodujących ekspozycję poniżej oczekiwanej ekspozycji klinicznej na podstawie porównania AUC. Jednak narażenia w badaniach nad rozwojem zarodka i płodu były poniżej klinicznej ekspozycji na podstawie porównania AUC, zatem, trudno jest określić, na ile te wyniki można ekstrapolować na ludzi. W związku z tym, nie można wykluczyć wpływu wemurafenibu na płód. Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu wemurafenibu na rozwój w okresie pre- i postnatalnym.

W badaniach wemurafenibu *in vitro* nie stwierdzono cech genotoksyczności (mutacje bakteryjne [test Ames] i aberracje chromosomów ludzkich limfocytów), ani też *in vivo* w teście mikrojąderkowym w komórkach szpiku kostnego szczura.

Nie przeprowadzono badań dotyczących właściwości rakotwórczych wemurafenibu

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Kroskarmeloza sodowa
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian
Hydroksypropyloceluloza

Otoczka tabletki

Alkohol poliwinylowy
Tytanu dwutlenek (E171)
Makrogol 3350
Talk
Żelaza tlenek czerwony (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry perforowane podzielne na dawki pojedyncze, z folii Aluminium/Aluminium.
Wielkość opakowania: 56 × 1 tabletek powlekanych (7 blisterów po 8 x 1 tabletki)

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Niemcy

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/12/751/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17 lutego 2012
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 22 września 2016

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

11 lutego 2021

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>