

УТВЕРЖДЕНА
Приказом председателя
Комитета фармации
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
от 29 января 2019 г.
№ N019590

Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства

Зелбораф

Торговое название

Зелбораф

Международное непатентованное название

Вемурафениб

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 240 мг

Состав

Одна таблетка содержит

активное вещество - вемурафениба гипромеллозы ацетата сукцината**
800.00 мг (эквивалентно вемурафенибу 240.00 мг),

вспомогательные вещества: кремния диоксид коллоидный безводный,
натрия кроскармеллоза, гидроксипропилцеллюлоза, магния стеарат,
пленочное покрытие (Опадри II Розовый 85F14411): спирт
поливиниловый, титана диоксид E171, макрогол 3350
(полиэтиленгликоль 3350), тальк, железа (III) оксид красный E172

** Вемурафениба гипромеллозы ацетата сукцинат (R05185426-006) содержит 30 %
вемурафениба (R05185426-000) (соответствующее 240.00 мг) и 70 % гипромеллозы
ацетата сукцината (соответствующее 560.00 мг)

Описание

Таблетки овальной формы, с двояковыпуклой поверхностью, покрытые
пленочной оболочкой от розовато-белого до оранжево-белого цвета, с
гравировкой VEM на одной стороне

Фармакотерапевтическая группа

Антинеопластические и иммуномодулирующие препараты.
Антинеопластические препараты. Антинеопластические препараты другие.
Ингибиторы протеинкиназы. Вемурафениб.

Код АТХ L01XE15

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Вемурафениб – вещество с низкой растворимостью и низкой проницаемостью (класс 4 по системе биофармацевтической классификации). Фармакокинетические параметры вемурафениба оценивали методом некомпартментного анализа, а также с помощью популяционного фармакокинетического анализа.

Абсорбция

Абсолютная биодоступность вемурафениба для таблеток 240 мг неизвестна. При приеме вемурафениба в однократной дозе 960 мг (4 таблетки 240 мг) медиана времени до достижения максимальной концентрации в плазме крови (T_{max}) составляет приблизительно 4 часа. При многократном приеме вемурафениба в дозе 960 мг два раза в день наблюдается накопление препарата, которое характеризуется высокой межиндивидуальной вариабельностью. Средние показатели площади под кривой «концентрация-время» $AUC_{0-8ч}$ и максимальная концентрация в плазме крови (C_{max}) (\pm стандартное отклонение) в 1 сутки составили 22.1 ± 12.7 мкг*ч/мл и 4.1 ± 2.3 мкг/мл, соответственно. В ходе некомпартментного анализа при приеме вемурафениба в дозе 960 мг два раза в день AUC на 15 сутки увеличилась в 15-17 раз по сравнению с AUC в 1 сутки, C_{max} на 15 сутки увеличилась в 13-14 раз по сравнению с C_{max} в 1 сутки. В равновесном состоянии $AUC_{0-8ч}$ и C_{max} составили 380.2 ± 143.6 мкг*ч/мл и 56.7 ± 21.8 мкг/мл, соответственно.

Пища, богатая жирами, повышает экспозицию вемурафениба при однократном применении в дозе 960 мг. Средние геометрические показатели C_{max} и AUC увеличивались при приеме вемурафениба с пищей по сравнению с приемом натощак в 2.5 и с 4.6 до 5.1 раза, соответственно. Медиана T_{max} увеличивалась с 4 часов до 7.5 часов при однократном приеме вемурафениба с пищей.

Данных по влиянию приема пищи на экспозицию вемурафениба в равновесном состоянии нет. Продолжительный прием вемурафениба натощак может привести к значимому снижению экспозиции вемурафениба в равновесном состоянии по сравнению с приемом вемурафениба с пищей или незадолго до приема пищи. Ожидается, что при нерегулярном приеме вемурафениба натощак экспозиция вемурафениба в равновесном состоянии изменится незначительно ввиду высокой степени накопления вемурафениба в равновесном состоянии. Безопасность и эффективность вемурафениба были изучены у пациентов, принимавших вемурафениб как с пищей, так и отдельно от приема пищи.

Возможно изменение экспозиции вемурафениба в зависимости от состава, объема и кислотности (рН) жидкости желудочно-кишечного тракта, моторики и времени прохождения пищи, состава желчи.

В равновесном состоянии (достигается на 15 сутки у 80 % пациентов)

средняя экспозиция вемурафениба в плазме крови характеризуется стабильностью на протяжении 24 часов, о чем свидетельствует среднее соотношение концентрации в плазме крови до и через 2–4 часа после приема утренней дозы, равное 1.13. После перорального приема константа скорости всасывания у пациентов с метастатической меланомой составляет 0.19 ч^{-1} (межиндивидуальная вариабельность составляет 101 %).

Распределение

Кажущийся объем распределения вемурафениба у пациентов с метастатической меланомой составляет 91 л (межиндивидуальная вариабельность составляет 64.8 %). Вемурафениб характеризуется высокой степенью связывания с белками плазмы крови человека *in vitro* (более 99 %).

Метаболизм

Соотношение вемурафениба и его метаболитов было изучено в ходе исследования материального баланса после однократного приема вемурафениба с ^{14}C -радиоактивной меткой. Изофермент цитохрома P450 (CYP) 3A4 – основной фермент, участвующий в метаболизме вемурафениба *in vitro*. У человека также обнаружены продукты конъюгации с глюкуроновой кислотой и продукты гликозилирования. В плазме крови препарат содержится преимущественно в неизменном виде (> 95 %). Несмотря на низкий уровень метаболитов, образующихся в плазме в результате метаболизма, не следует исключать его важность в выведении препарата из организма.

Выведение

По данным популяционного анализа кажущийся клиренс вемурафениба у пациентов с метастатической меланомой составляет 29.3 л/день (межиндивидуальная вариабельность составляет 31.9 %), медиана периода полувыведения вемурафениба составляет 51.6 часа (диапазон индивидуальных значений между 5-м и 95-м перцентилем составляет 29.8–119.5 часа).

Согласно исследованию материального баланса в среднем 95 % дозы вемурафениба выводится в течение 18 дней. Большая часть (94 %) вемурафениба в неизменном виде и его метаболитов выводится кишечником, менее 1 % - почками. Выведение препарата в неизменном виде с желчью может быть важным путем выведения. Однако поскольку абсолютная биодоступность препарата неизвестна, значение влияния печеночной и почечной экскреции на клиренс препарата в неизменном виде также не может быть оценено. Вемурафениб является субстратом и ингибитором P-гликопротеина *in vitro*.

Особые категории пациентов

Пациенты пожилого возраста

Согласно результатам популяционного фармакокинетического анализа возраст пациентов не оказывает статистически значимого влияния на фармакокинетические параметры вемурафениба.

Пол

Согласно результатам популяционного фармакокинетического анализа у мужчин кажущийся клиренс препарата больше на 17 %, а кажущийся объем распределения – на 48 % по сравнению с женщинами. При этом различия в экспозиции вемурафениба относительно невелики, что указывает на отсутствие необходимости корректировать дозу препарата в зависимости от пола пациента, индекса массы тела или массы тела.

Пациенты с нарушением функции почек

Согласно результатам популяционного фармакокинетического анализа данных пациентов с метастатической меланомой легкая и средняя степень почечной недостаточности (клиренс креатинина >40 мл/мин) не оказывает влияния на кажущийся клиренс вемурафениба. Клинические данные и данные по фармакокинетике у пациентов с тяжелой степенью почечной недостаточности недостаточны для определения необходимости в коррекции дозы.

Пациенты с нарушением функции печени

Вемурафениб преимущественно выводится с желчью. Согласно результатам популяционного фармакокинетического анализа данных пациентов с метастатической меланомой повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ) до значения, в 3 раза превышающего верхнюю границу нормы, не оказывает влияния на кажущийся клиренс вемурафениба. Клинических данных и данных по фармакокинетике у пациентов с тяжелой степенью печеночной недостаточности недостаточно для определения влияния нарушения метаболической или экскреторной функции печени на фармакокинетику вемурафениба.

Пациенты детского возраста и подростки

Ограниченные данные фармакокинетики у шести подростков в возрасте от 15 до 17 лет с меланомой с позитивной мутацией в гене IIIС или IV BRAF V600 свидетельствуют о том, что фармакокинетические характеристики вемурафениба у подростков сходны с таковыми у взрослых.

Фармакодинамика

Механизм действия и фармакодинамические свойства

Вемурафениб является ингибитором серин-треонин киназы, кодируемой геном BRAF (vraf murine sarcoma viral oncogene homolog B1). В результате мутаций в гене BRAF происходит конститутивная активация онкогенного белка BRAF и, как следствие, пролиферация клеток при отсутствии факторов роста.

Согласно проведенным биохимическим исследованиям вемурафениб является мощным ингибитором BRAF-киназ с активирующими мутациями в кодоне 600 (см. Таблицу 1).

Таблица 1: Ингибирование BRAF-киназ вемурафенибом

| Киназа | Предполагаемая частота в отношении меланомы, положительной к мутации V600 ⁽¹⁾ | Концентрация ингибитора 50 (нМ) |
|-----------------------|--|---------------------------------|
| BRAF ^{V600E} | 87.3 % | 10 |
| BRAF ^{V600K} | 7.9 % | 7 |
| BRAF ^{V600R} | 1 % | 9 |
| BRAF ^{V600D} | < 0.1 % | 7 |
| BRAF ^{V600G} | < 0.1 % | 8 |
| BRAF ^{V600M} | < 0.1 % | 7 |
| BRAF ^{V600A} | < 0.1 % | 14 |
| BRAF ^{WT} | - | 39 |

⁽¹⁾ Оценка на основании анализа 16,403 меланом с мутациями BRAF в кодоне 600 из базы данных COSMIC, выпуск 71 (ноябрь 2014).

Данный ингибирующий эффект был подтвержден в ходе реакции фосфорилирования внеклеточной сигнал-регулирующей киназы и клеточной антипролиферации в доступных клеточных линиях меланомы, экспрессирующих ген BRAF с V600 мутациями. В тестах антипролиферации в клеточных линиях с V600 мутациями (линии V600E, V600R, V600D и V600K) концентрация полумаксимального ингибирования (IC₅₀) варьировала от 0.016 до 1.131 мкмоль, в то время как IC₅₀ в отношении клеточных линий с диким типом гена BRAF составляла 12.06 и 14.32 мкмоль, соответственно.

Определение статуса мутации BRAF

Перед назначением препарата Зелбораф следует подтвердить наличие мутации в гене BRAF V600 опухоли при помощи валидированного теста. Статус опухоли определяется методом ПЦР в масштабе реального времени (анализ наличия мутации при помощи тест-системы cobas 4800 BRAF V600). Тест-система cobas 4800 BRAF V600 соответствует требованиям Европейского союза по безопасности продукции и используется для оценки статуса мутации ДНК, выделенной из фиксированной в формалине и залитой парафином (FFPE) опухолевой ткани. Тест-система обладает высокой чувствительностью к доминирующей мутации BRAF V600E (вплоть до 5 %-ого секвенирования V600E на фоне секвенирования дикого типа из ДНК, полученной из FFPE). Последовательный ретроспективный анализ показал, что тест-система обладает более низкой чувствительностью к менее распространенным мутациям V600E и V600K. В доклинических и клинических исследованиях (n=920) ни один из образцов опухолевой ткани с выявленными, по результатам анализа с помощью тест-системы cobas 4800 BRAF V600, мутациями, после дополнительного анализа методом секвенирования (метод Сэнгера и 454-секвенирование) не содержал дикого типа гена BRAF.

Показания к применению

- в монотерапии для лечения взрослых пациентов с неоперабельной

или метастатической меланомой с мутацией BRAF V600

Способ применения и дозы

Лечение препаратом должно проходить под наблюдением врача, имеющего опыт применения противоопухолевых лекарственных средств.

Перед назначением препарата Зелбораф следует подтвердить наличие мутации в гене BRAF V600 опухоли при помощи валидированного теста.

Дозирование

Рекомендованная доза составляет 960 мг (4 таблетки по 240 мг) 2 раза в сутки (что эквивалентно общей суточной дозе в размере 1,920 мг). Зелбораф можно принимать вне зависимости от приема пищи, однако следует избегать продолжительного приема обеих доз натощак.

Способ применения

Таблетки проглатывают целиком, запивая водой. Таблетки не следует разжевывать или измельчать.

Продолжительность лечения

Лечение продолжают до прогрессирования основного заболевания или развития непереносимой токсичности.

Пропуск дозы

Если прием очередной дозы пропущен, ее можно принять позднее для поддержания режима приема два раза в день, однако интервал между приемом пропущенной дозы и приемом следующей дозы должен составлять не менее 4 часов. Принимать обе дозы препарата одновременно не следует.

Рвота

В случае возникновения рвоты после приема препарата Зелбораф не следует принимать дополнительную дозу, а далее продолжить лечение, как обычно.

Коррекция дозы

При появлении нежелательных реакций или при удлинении интервала QT, скорректированного в соответствии с частотой сердечных сокращений (QTc), может потребоваться уменьшение дозы, временное прерывание или прекращение приема препарата Зелбораф. Не следует уменьшать дозу препарата ниже 480 мг два раза в день.

При развитии плоскоклеточной карциномы кожи рекомендуется продолжить лечение без коррекции дозы.

Таблица 6: Схема изменения дозы, основанная на степени тяжести побочных реакций

| Степень тяжести (СТС-АЕ) ^(a) | Рекомендуемое изменение дозы |
|--|---|
| Степень 1 или степень 2 (переносимая) | Продолжать лечение в дозе 960 мг 2 раза в сутки |
| Степень 2 (непереносимая) или степень 3 | |
| Первое проявление побочной | Прервать прием препарата до уменьшения степени |

| Степень тяжести (СТС-АЕ) ^(a) | Рекомендуемое изменение дозы |
|---|--|
| реакции 2 или 3-ей степени | тяжести нежелательных явлений до 0 – 1. Возобновить терапию в дозе 720 мг 2 раза в сутки (или 480 мг 2 раза в сутки, если доза уже была снижена). |
| Второе проявление любых нежелательных явлений 2 или 3 степени тяжести или их сохранение после приостановления терапии | Прервать прием препарата до уменьшения степени тяжести нежелательных явлений до 0 – 1. Возобновить терапию в дозе 480 мг 2 раза в сутки (или прекратить лечение навсегда, если доза уже была снижена до 480 мг 2 раза в сутки). |
| Третье проявление любых нежелательных явлений 2 или 3 степени тяжести или их сохранение после 2-ого снижения дозы | Прекратить прием препарата |
| Степень 4 | |
| Первое проявление любых нежелательных явлений 4-ой степени | Прекратить прием препарата или прервать прием до уменьшения степени тяжести нежелательных явлений до 0 – 1. Возобновить дозировку в размере 480 мг 2 раза в сутки (или прекратить прием препарата, если доза уже была снижена до 480 мг 2 раза в сутки). |
| Второе проявление любых нежелательных явлений 4-ой степени или их сохранение после первого снижения дозы. | Прекратить прием препарата |

^(a) Степень тяжести клинических побочных реакций на основании критериев оценки степени тяжести наиболее частых нежелательных явлений v4.0 (СТС-АЕ).

Удлинение QTc было отмечено у пациентов с метастатической меланомой, ранее получавших лечение. При удлинении интервала QT могут потребоваться специфические методы мониторинга.

Таблица 7: График изменения дозы в соответствии со степенью увеличения интервала QT

| Значение скорректированного интервала QT | Рекомендуемое изменение дозы |
|--|--|
| QTc > 500 мс до начала терапии | Прием препарата не рекомендуется |
| QTc > 500 мс и отличается от исходного значения, зарегистрированного перед началом приема препарата, более чем на 60 мс | Прекратить прием препарата |
| Первое выявление QTc > 500 мс во время лечения, отличие QTc от исходного значения, зарегистрированного перед началом приема препарата, 60 мс и менее | Временно прервать прием препарата до снижения QTc ниже 500 мс. Возобновить прием в дозе 720 мг 2 раза в сутки (или 480 мг 2 раза в сутки, если доза уже была снижена). |
| Второе выявление QTc > 500 мс во время лечения, отличие QTc от исходного значения, | Временно прервать прием препарата до снижения QTc ниже 500 мс. Возобновить прием в дозе 480 мг 2 раза в |

| Значение скорректированного интервала QT | Рекомендуемое изменение дозы |
|--|--|
| зарегистрированного перед началом приема препарата, 60 мс и менее | сутки (или прекратить лечение, если доза уже была снижена до 480 мг 2 раза в сутки). |
| Третье выявление скорректированного интервала > 500 мс во время лечения и изменение от значения до начала лечения осталось < 60 мс | Прекратить прием препарата |

Особые категории пациентов

Пациенты пожилого возраста

У пациентов в возрасте старше 65 лет коррекции дозы не требуется.

Нарушение функции почек

Имеются ограниченные данные в отношении пациентов с нарушением функции почек. Не следует исключать риск повышения экспозиции препарата у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью. Пациенты с тяжелой почечной недостаточностью должны находиться под тщательным контролем.

Нарушение функции печени

Имеются ограниченные данные в отношении пациентов с нарушением функции печени. Так как выведение вемурафениба происходит через печень, у пациентов с печеночной недостаточностью от умеренной до тяжелой степени тяжести может повышаться экспозиция препарата, поэтому такие пациенты должны находиться под тщательным контролем.

Детская популяция

Безопасность и эффективность препарата у детей и подростков (в возрасте до 18 лет) не установлена.

Пациенты, не принадлежащие к европеоидной расе

Безопасность и эффективность препарата Зелбораф у пациентов, не принадлежащих к европеоидной расе, не установлена.

Побочные действия

Краткое описание профиля безопасности

Самые часто наблюдаемые нежелательные реакции на препарат (НР) (> 30 %), о которых сообщалось в связи с вемурафенибом, включают артралгию, утомляемость, сыпь, реакции фоточувствительности, тошноту, алопецию и прурит. Сообщалось об очень частых случаях плоскоклеточной карциномы кожи, лечение, как правило, было хирургическим.

Усиление действия лучевой терапии

В постмаркетинговый период сообщалось о случаях развития повторных лучевых ожогов и повышенной чувствительности к лучевой терапии. Частота развития этой неблагоприятной реакции неизвестна ввиду отсутствия информации о лучевой терапии, включая информацию о дозах облучения, в спонтанных отчетах о безопасности препарата на регулярной основе.

Краткое описание побочных реакций

Нежелательные реакции, наблюдавшиеся у пациентов с меланомой, приведены ниже и классифицированы по системно-органному классу, частоте развития и степени тяжести согласно Медицинскому словарю нормативно-правовой деятельности (MeDRA). Нежелательные реакции по частоте их наблюдения разделены на следующие категории: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1,000$ до $< 1/100$), редко (от $\geq 1/10,000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10,000$).

В рамках группирования по частоте развития нежелательные реакции представлены в порядке уменьшения степени тяжести и обобщены согласно общим критериям токсичности Национального Института рака (NCI-CTCAE v 4.0).

Таблица 8: Нежелательные реакции, развивавшиеся у пациентов, получавших вемурафениб

| Системно-органный класс | <u>Очень часто</u> | <u>Часто</u> | <u>Нечасто</u> | <u>Редко</u> |
|--|--|--|---|---|
| Инфекционные и паразитарные заболевания | | Фолликулит | | |
| Доброкачественные, злокачественные и неутонченные новообразования (включая кисты и полипы) | Плоскоклеточный рак кожи ^(d) , себорейный кератоз, кожная папиллома | Базально-клеточная эпителиома, первичная меланома ⁽³⁾ | Плоскоклеточный рак не кожной локализации ⁽¹⁾⁽³⁾ | Хроническая миеломоноцитарная лейкемия ⁽²⁾⁽⁴⁾ , аденокарцинома поджелудочной железы ⁽⁵⁾ |
| Нарушения со стороны кровеносной и лимфатической системы | | | Нейтропения | |
| Нарушения обмена веществ и питания | Повышенный аппетит | | | |
| Нарушения со стороны нервной системы | Головная боль, дисгевзия | Паралич лицевого нерва, головокружение | Периферическая нейропатия | |
| Нарушения со стороны органа зрения | | Увеит | Окклюзия вены сетчатки | |
| Нарушения со стороны сосудов | | | Васкулит | |
| Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения | Кашель | | | |
| Нарушения со стороны | Диарея, рвота, тошнота, | | Панкреатит ⁽²⁾ | |

| Системно-органный класс | <u>Очень часто</u> | <u>Часто</u> | <u>Нечасто</u> | <u>Редко</u> |
|---|--|--|--|---|
| желудочно-кишечного тракта | запор | | | |
| Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей | | | Поражение печени ^{(1)(2)(g)} | |
| Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей | Реакции фоточувствительности, старческий кератоз, сыпь, макулопапулёзная сыпь, папулёзная сыпь, пруриг, гиперкератоз, эритема, алоpecia, сухость кожи, солнечные ожоги | Синдром ладонно-подошвенной эритродисестезии, узелковая эритема, фолликулярный кератоз | Токсический эпидермальный некролиз ^(e) , синдром Стивенса–Джонсона ^(f) | Лекарственная реакция с эозинофилией и системными проявлениями ⁽¹⁾⁽²⁾ |
| Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани | Артралгия, миалгия, боль в конечностях, скелетно-мышечная боль, боль в спине | Артрит, контрактура Дюпюитрена ⁽¹⁾⁽²⁾ | Подошвенно-фасциальный фиброматоз ⁽¹⁾⁽²⁾ | |
| Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей | | | | Острый интерстициальный нефрит ^{(1)(2)(h)} , острый тубулярный некроз ^{(1)(2)(h)} |
| Общие расстройства и нарушения в месте введения | Утомляемость, лихорадка, периферические отёки, астения | | | |
| Отклонения в анализах | Повышение уровня гаммаглутамилтрансферазы ^(c) | Повышение уровня аланинаминотрансферазы ^(c) , повышение уровня билирубина ^(c) , снижение массы тела, удлинение интервала QT, снижение уровня | Повышение уровня аспартатаминотрансферазы ^(c) | |

| Системно-органный класс | <u>Очень часто</u> | <u>Часто</u> | <u>Нечасто</u> | <u>Редко</u> |
|-------------------------|--------------------|---------------------------------------|----------------|--------------|
| | | креатинина крови ^{(1)(2)(h)} | | |

(1) Случаи, о которых сообщалось в отчетах по безопасности всех проведенных исследований

(2) Случаи, о которых сообщалось в различных источниках в постмаркетинговый период

(3) Возможна причинно-следственная связь между лекарственным средством и нежелательной реакцией

(4) Прогрессирование ранее существовавшего хронического миеломоноцитарного лейкоза с НРАС мутацией

(5) Прогрессирование ранее существовавшей аденокарциномы поджелудочной железы с мутацией в гене КРАС.

Описание отдельных побочных реакций

Повышение уровня ферментов печени^(c)

Сообщалось о случаях повышения уровня ферментов печени (от нормальных показателей до отклонений 3 или 4 степени):

- очень часто: гаммаглутаминтрансфераза
- часто: аланинаминотрансфераза, щелочная фосфатаза, билирубин
- нечасто: аспартатаминотрансфераза

Случаев повышения уровня аланинаминотрансферазы, щелочной фосфатазы или билирубина до 4 степени не наблюдалось.

Нарушения функции печени^(g)

Критерии медикаментозного поражения печени, разработанные международной экспертной группой врачей и ученых, по отклонениям лабораторных параметров, характеризующие поражение печени:

- уровень АЛТ превышен в 5 и более раз выше ВГН (верхней границы нормы)
- уровень ЩФ превышен в 2 и более раза выше ВГН (за исключением других причин повышения ЩФ)
- уровень АЛТ превышен в 3 и более раз выше ВГН с одновременным повышением концентрации билирубина более чем в 2 раза выше ВГН

Плоскоклеточный рак кожи^(d) (ПРК)

Сообщалось о случаях развития плоскоклеточного рака кожи у пациентов, принимавших вемурафениб. Число случаев развития ПРК у пациентов, принимавших вемурафениб составило примерно 20 %. Большинство опухолей было классифицировано как кератоакантома, являющаяся подтипом плоскоклеточной карциномы, или как смешанная кератоакантома (52 %). Большая часть опухолей, классифицированных как «иные» (43 %), представляли собой доброкачественные поражения кожи (к примеру, простые бородавки, старческий кератоз, доброкачественный кератоз, киста/доброкачественная киста). ПРК обычно развивался на ранних этапах терапии, среднее время до развития первых симптомов ПРК составило от 7 до 8 недель. У 33 % пациентов ПРК развивалась более

одного раза с медианой времени между событиями 6 недель. Лечение, в основном, было хирургическим и пациенты, как правило, продолжали лечение без изменения дозы.

Плоскоклеточный рак не кожной локализации

У пациентов, получавших вемурафениб, сообщалось о случаях плоскоклеточного рака не кожной локализации.

Новая первичная меланома

Сообщалось о случаях новых первичных меланом. Лечение было хирургическим, и пациенты продолжали лечение без коррекции дозы.

Усиление радиационной токсичности

Зарегистрированы случаи повторных лучевых ожогов, лучевого поражения кожи; радиационный пневмонит, радиационный эзофагит, радиационный проктит, радиационный гепатит, цистит и радиационный некроз.

Реакции повышенной чувствительности^(e)

При приеме вемурафениба наблюдались тяжелые реакции повышенной чувствительности, в том числе анафилактическая реакция. Тяжелые реакции повышенной чувствительности включают синдром Стивенса – Джонсона, генерализованную сыпь, эритему или гипотензию. При развитии подобных реакций лечение вемурафенибом следует прекратить.

Кожные реакции^(f)

Сообщалось о развитии тяжелых реакций со стороны кожи, в том числе в редких случаях сообщалось о синдроме Стивенса – Джонсона и токсическом эпидермальном некролизе. При развитии тяжелых кожных реакций терапию вемурафенибом следует прекратить.

Удлинение интервала QT

Анализ ЭКГ 132 пациентов, принимавших вемурафениб в дозе 960 мг два раза в сутки, показал связь удлинения интервала QT с экспозицией вемурафениба. После первого месяца лечения среднее значение QTc оставалось стабильным в диапазоне между 12-15 мс. В течение первых шести месяцев терапии наблюдалось удлинение QTc (наибольшее среднее значение составило 15.1 мс; верхний 95 % ДИ: 17.7 мс) (n = 90 пациентов). У двух пациентов (1.5 %) во время лечения зарегистрированы абсолютные значения скорректированного интервала QT > 500 мс (степень 3 шкалы критериев общей токсичности), и только у одного пациента (0.8 %) было отмечено отклонение скорректированного интервала QT от исходного уровня > 60 мс.

Острая почечная недостаточность^(h)

Сообщалось о случаях развития острой почечной недостаточности, от повышения уровня креатинина до развития острого интерстициального нефрита и острого тубулярного некроза. Некоторые случаи были на фоне дегидратации. В большинстве случаев повышения концентрации креатинина были обратимыми, от умеренной (> 1-1,5 x ВГН) до средней степени (> 1,5- 3 x ВГН).

Таблица 9: Колебания уровня креатинина

| | Вемурафениб (%) | Дакарбазин (%) |
|--|-----------------|----------------|
| Изменения на 1 и более степень от исходного значения до любой | 27.9 | 6.1 |
| Изменения на 1 и более степень от исходного значения до степени 3 или выше | 1.2 | 1.1 |
| до степени 3 | 0.3 | 0.4 |
| до степени 4 | 0.9 | 0.8 |

Таблица 10: Случаи острой почечной недостаточности

| | Вемурафениб (%) | Дакарбазин (%) |
|---|-----------------|----------------|
| Случаи острой почечной недостаточности * | 10.0 | 1.4 |
| Случаи острой почечной недостаточности, связанные с дегидратацией | 5.5 | 1.0 |
| Доза, модифицированная при острой почечной недостаточности | 2.1 | 0 |

Приведена информация о процентном соотношении случаев от общего числа пациентов, получавших оба препарата.

*Включая острое почечную недостаточность, нарушение функции почек и лабораторные изменения, характерные для острой почечной недостаточности.

Особые категории пациентов

Пациенты пожилого возраста

У пациентов пожилого возраста (в возрасте 65 лет и старше) более вероятно развитие нежелательных реакций, в том числе плоскоклеточный рак кожи, потеря аппетита и нарушения со стороны сердца.

Пол

Нежелательные реакции 3 степени, чаще отмечавшиеся у пациентов женщин, чем у мужчин, включали сыпь, артралгию и фоточувствительность.

Применение в педиатрии

Безопасность вемурафениба у детей и подростков не установлена.

Противопоказания

- гиперчувствительность к активному веществу или любому другому компоненту препарата
- тяжелая почечная недостаточность
- детский и подростковый возраст до 18 лет
- беременность и период лактации

Лекарственные взаимодействия

Влияние вемурафениба на субстраты CYP

Вемурафениб является умеренным ингибитором CYP1A2. Повторный прием дозы 960 мг два раза в сутки приводит к повышению C_{max} и AUC_{inf}

тизанидина (субстрата изофермента CYP1A2), применяемого однократно в дозе 2 мг, в 4.2 и 4.7 раз, соответственно. Установлено, что совместное применение с вемурафенибом на протяжении 15 дней повышает экспозицию однократной дозы кофеина в среднем в 2.6 раза (максимально в 10 раз). Вемурафениб может повышать экспозицию веществ, метаболизирующихся преимущественно при участии изофермента CYP1A2 (агомелатин, алосетрон, дулоксетин, мелатонин, рамелтеон, такрин, тизанидин, теofilлин), что, при наличии клинических показаний, может потребовать коррекции доз.

При совместном приеме однократной дозы мидазолама после повторного приема доз вемурафениба в течение 15 дней отмечено индуцирование CYP3A4, что в результате привело к 39 %-ому снижению (максимально до 80 %) концентрации мидазолама в плазме. Вемурафениб может повышать концентрацию веществ в плазме, преимущественно метаболизирующихся с участием CYP3A4. Эффективность противозачаточных средств, в метаболизме которых принимает участие CYP3A4, при одновременном приеме с вемурафенибом может понизиться. При наличии клинических показаний следует рассмотреть необходимость коррекции дозы препаратов-субстратов CYP3A4 с узким терапевтическим диапазоном.

В исследовании *in vitro* вемурафениб в концентрации 10 мкМ вызывал слабое ингибирование изофермента CYP2B6. Неизвестно, будет ли вемурафениб при достижении равновесной концентрации 100 мкМ в крови пациентов (примерно 50 мкг/мл) уменьшать содержание субстратов изофермента CYP2B6, таких как бупропион, при их одновременном применении.

Одновременное применение вемурафениба и варфарина (субстрата изофермента CYP2C9) может приводить к увеличению AUC последнего на 18 %. Следует соблюдать осторожность в случае, если вемурафениб используется одновременно с варфарином.

В ходе исследований *in vitro* было показано, что вемурафениб является умеренным ингибитором изофермента CYP2C8. Значение данного наблюдения для человека неизвестно, однако риск клинически значимого влияния на субстраты изофермента CYP2C8 при совместном применении не может быть исключен.

Ввиду длительного периода полувыведения вемурафениба эффект полного ингибирования в отношении одновременно принимаемого препарата может не наблюдаться до восьми часов с момента начала лечения вемурафенибом. После прекращения лечения вемурафенибом может потребоваться 8-дневный «отмывочный» период в целях предотвращения взаимодействия с препаратами, принимаемыми в рамках последующего лечения.

Лучевая терапия

У пациентов, получающих вемурафениб, наблюдалось усиление токсического действия лучевой терапии. В большинстве случаев пациенты получали лучевую терапию в режиме ≥ 2 Гр/сутки (гипофракционный

режим).

Влияние вемурафениба на системы, отвечающие за транспорт веществ

В ходе исследований *in vitro* было показано, что вемурафениб является ингибитором Р-гликопротеина и BCRP (breast cancer resistance protein, белок устойчивости рака молочной железы).

При изучении лекарственного взаимодействия с дигоксином (препарат-субстрат Р-гликопротеина) было выявлено, что при использовании многократных пероральных доз вемурафениба (960 мг 2 раза в день) увеличивалась экспозиция однократной пероральной дозы дигоксина (увеличение общей системной экспозиции (AUC_{last}) и C_{max} дигоксина в 1.8 и 1.5 раз, соответственно). Необходимо соблюдать осторожность при одновременном применении вемурафениба и субстратов Р-гликопротеина (например, алискирен, амбризентан, колхицин, дабигатрана этексилат, дигоксин, эверолимус, фексофенадин, лапатиниб, маравирик, нилотиниб, позаконазол, ранолозин, сиролimus, ситаглиптин, талинолол, топотекан) и, при наличии клинических показаний, соответственно корректировать дозы данных препаратов. Следует соблюдать осторожность при одновременном назначении вемурафениба и субстратов Р-гликопротеина с узким терапевтическим диапазоном (дигоксин, дабигатрана этексилат, алискирен).

Влияние вемурафениба на субстраты BCRP неизвестно. Нельзя исключать возможное влияние вемурафениба на увеличение экспозиции препаратов-субстратов BCRP (метотрексат, митоксантрон, розувастатин).

Потенциальное влияние вемурафениба на другие транспортные системы неизвестно.

Влияние сопутствующих препаратов на вемурафениб

В исследованиях *in vitro* показано, что метаболизм вемурафениба происходит при участии изофермента CYP3A4 и путем глюкуронирования. Билиарная экскреция является другим важным путем выведения препарата из организма. Клинических данных, указывающих на действие мощных индукторов или ингибиторов CYP3A4 и/или на активность транспортного белка на экспозицию вемурафениба, не существует. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении вемурафениба и мощных ингибиторов изофермента CYP3A4, глюкуронирования и/или транспортных белков (ритонавир, саквинавир, телитромицин, кетоконазол, итраконазол, вориконазол, позаконазол, нефазодон, атазанавир). Одновременный прием однократной дозы вемурафениба 960 мг с рифампицином приводит к снижению концентрации вемурафениба в плазме крови приблизительно на 40 % и AUC_{last} (с/без рифампицина) 0.61 (90 % ДИ: 0.48-0.78).

Следует избегать одновременного применения мощных индукторов Р-гликопротеина, глюкуронидации и/или CYP3A4 (рифампицин, рифабутин, карбамазепин, фенитоин или зверобой продырявленный) ввиду возможного снижения экспозиции вемурафениба.

Исследования *in vitro* показали, что вемурафениб является субстратом

эффлюксных переносчиков Р-гликопротеина и BCRP. Действие ингибиторов и индукторов Р-гликопротеина и BCRP на концентрацию вемурафениба остается неизвестным. Нельзя исключать, что фармакокинетика вемурафениба может изменяться под влиянием лекарственных препаратов, оказывающих воздействие на Р-гликопротеин (верапамил, циклоспорин, ритонавир, хинидин, итраконазол) и на BCRP (циклоспорин, гефитиниб).

На данный момент неизвестно, является ли вемурафениб также субстратом других транспортных белков.

Особые указания

Перед назначением препарата Зелбораф следует подтвердить наличие мутации в гене BRAF V600 опухоли при помощи валидированного теста. Эффективность и безопасность препарата Зелбораф пациентов, опухоли которых несут редкие BRAF V600 мутации, отличные от V600E и V600K, не была убедительно доказана. Препарат Зелбораф не следует применять у пациентов со злокачественной меланомой, экспрессирующей BRAF дикого типа.

Реакции гиперчувствительности

При применении препарата Зелбораф сообщалось о случаях серьезных реакций

гиперчувствительности, в том числе об анафилаксии. Тяжелые реакции гиперчувствительности могут включать синдром Стивенса-Джонсона, генерализованную сыпь, эритему или артериальную гипотензию. При развитии тяжелых реакций гиперчувствительности дальнейший прием препарата Зелбораф следует прекратить.

Дерматологические реакции

При применении препарата Зелбораф сообщалось о тяжелых дерматологических реакциях, включая редкие случаи синдрома Стивенса-Джонсона и токсического эпидермального некролиза. Зарегистрированы случаи появления лекарственной сыпи с эозинофилией и системными симптомами (DRESS синдрома) на фоне применения препарата Зелбораф. При развитии тяжелых дерматологических реакций дальнейший прием препарата Зелбораф следует прекратить.

Усиление действия лучевой терапии

У пациентов, получающих лучевую терапию до, во время или после применения препарата, отмечались случаи повышения чувствительности к лучевой терапии и лучевой дерматит. Большинство подобных случаев представляли собой нарушения со стороны кожи, но некоторые случаи поражения висцеральных органов заканчивались фатальным исходом. Необходимо соблюдать осторожность при применении препарата Зелбораф одновременно или последовательно с лучевой терапией.

Удлинение интервала QT

При применении препарата Зелбораф наблюдалось удлинение интервала QT, пропорциональное экспозиции вемурафениба. Удлинение интервала

QT может способствовать увеличению риска возникновения желудочковых аритмий, включая желудочковую тахикардию типа «пируэт». Применение препарата Зелбораф не рекомендуется у пациентов с не поддающимися коррекции нарушениями водно-электролитного баланса (в том числе баланса магния), синдромом удлиненного интервала QT, а также у пациентов, получающих лекарственные препараты, способствующие удлинению интервала QT.

ЭКГ и оценку водно-электролитного баланса (в том числе баланса магния) необходимо выполнить перед началом приема препарата, через один месяц после начала терапии и после изменения дозы препарата Зелбораф. В дальнейшем регистрацию ЭКГ и определение содержания электролитов рекомендуется проводить ежемесячно в течение первых 3 месяцев приема препарата, а затем через каждые 3 месяца или чаще при наличии клинических симптомов. Если интервал QTc > 500 мс, начинать прием препарата Зелбораф не рекомендуется. Если во время лечения интервал QTc составит более 500 мс, необходимо временно прервать прием препарата Зелбораф, устранить нарушения водно-электролитного баланса (в том числе баланса магния) и добиться коррекции факторов риска удлинения интервала QT (например, хронической сердечной недостаточности, брадиаритмии). После уменьшения интервала QTc до значения, составляющего менее 500 мс, следует возобновить прием препарата в более низкой дозе, как описано в Таблице 7. Если после коррекции сопутствующих факторов риска значение интервала QTc составляет > 500 мс и отличается от исходного значения, зарегистрированного перед началом приема препарата, более чем на 60 мс, прием препарата Зелбораф необходимо прекратить.

Офтальмологические реакции

При применении препарата Зелбораф были зарегистрированы серьезные офтальмологические реакции, включавшие увеит (в том числе ирит) и окклюзию вен сетчатки. Лечащему врачу рекомендуется регулярно наблюдать за пациентом на предмет развития офтальмологических реакций.

Плоскоклеточная карцинома кожи (ПРК)

У пациентов, получавших препарат Зелбораф, описаны случаи развития плоскоклеточной карциномы кожи, в том числе случаи, классифицированные как кератоакантома и смешанная кератоакантома. Всем пациентам рекомендуется пройти обследование у дерматолога перед началом приема препарата. При возникновении любых подозрительных поражений кожи их необходимо иссечь, выполнить гистологический анализ и провести терапию в соответствии с местными стандартами оказания медицинской помощи. При развитии у пациента плоскоклеточной карциномы кожи рекомендуется продолжить лечение препаратом Зелбораф без коррекции дозы. Врач должен проводить обследование пациента ежемесячно во время терапии и в течение 6 месяцев после лечения препаратом или до начала другой противоопухолевой терапии.

Пациенты должны быть проинструктированы о необходимости проинформировать врача о появлении любых изменений на коже.

Плоскоклеточная карцинома другой (некожной) локализации

У пациентов, получавших препарат Зелбораф, зарегистрированы случаи развития плоскоклеточной карциномы другой локализации. Перед началом приема препарата необходимо провести обследование головы и шеи, состоящее, как минимум, из визуального осмотра слизистой оболочки полости рта и пальпации лимфатических узлов, и повторять это обследование через каждые 3 месяца во время приема препарата. Кроме того, перед началом приема препарата необходимо выполнить компьютерную томографию органов грудной клетки, а во время приема препарата повторять это обследование через каждые 6 месяцев.

Перед началом приема препарата и по завершении терапии или при наличии клинических симптомов рекомендуется проводить исследования органов малого таза (у женщин) и прямой кишки.

После прекращения приема препарата Зелбораф обследования с целью выявления плоскоклеточной карциномы другой локализации необходимо продолжать в течение 6 месяцев или до начала другой противоопухолевой терапии. Выявленные патологические изменения следует вести в соответствии с клинической практикой.

Новый очаг первичной меланомы

При применении препарата Зелбораф были зарегистрированы случаи возникновения новых очагов первичной меланомы. Во всех случаях лечение было хирургическим, и пациенты продолжили лечение без коррекции дозы. Обследование на предмет поражений кожи следует проводить в соответствии с рекомендациями, приведенными выше для плоскоклеточной карциномы кожи.

Другие злокачественные новообразования

Исходя из механизма действия, вемурафениб может вызывать прогрессирование злокачественных новообразований, ассоциированных с мутациями в гене RAS. Требуется тщательно рассмотреть вопрос об отношении ожидаемой пользы к возможному риску применения препарата у пациентов с ранее перенесенными или сопутствующими злокачественными новообразованиями, ассоциированными с мутациями в гене RAS.

Панкреатит

Во время лечения препаратом Зелбораф сообщалось о случаях развития панкреатита. Боль в животе, не поддающаяся описанию, должна служить поводом для обследования (включая исследование уровня амилазы и липазы в сыворотке крови). После эпизода панкреатита при возобновлении терапии препаратом Зелбораф следует тщательно следить за состоянием пациента.

Поражение печени

При приеме препарата Зелбораф развивалась печеночная недостаточность, включая тяжелые случаи. Перед началом приема препарата необходимо

оценить активность «печеночных» ферментов (трансаминаз и щелочной фосфатазы), а также концентрацию билирубина. Во время приема препарата следует контролировать эти параметры ежемесячно или чаще, в случае возникновения клинических симптомов. При выявлении патологических изменений лабораторных параметров следует уменьшить дозу, прервать или прекратить прием препарата.

Почечная токсичность

При применении препарата Зелбораф отмечалась поражение функции почек, от повышения уровня креатинина в сыворотке до острого интерстициального нефрита и острого тубулярного некроза. Перед началом терапии, во время терапии, а также при наличии клинических показаний, следует мониторировать уровень креатинина в сыворотке крови.

Печеночная недостаточность

Коррекция начальной дозы у пациентов с печеночной недостаточностью не требуется. Пациентов с печеночной недостаточностью легкой степени тяжести по причине наличия метастазов в печени без гипербилирубинемии следует вести в соответствии с общими рекомендациями. Имеются только очень ограниченные данные в отношении пациентов с печеночной недостаточностью от умеренной до тяжелой степени тяжести. У пациентов с печеночной недостаточностью от умеренной до тяжелой степени тяжести может наблюдаться повышение экспозиции препарата. Необходимо тщательно следить за пациентами, в особенности после первых нескольких недель лечения, ввиду возможности кумуляции. Помимо этого, рекомендуется в течение первых 3 месяцев проводить контроль ЭКГ.

Почечная недостаточность

Коррекция начальной дозы у пациентов с почечной недостаточностью от легкой до умеренной степени тяжести не требуется. Имеются только ограниченные данные в отношении пациентов с почечной недостаточностью серьезной степени тяжести. Пациентам с тяжелой почечной недостаточностью Зелбораф следует назначать с осторожностью, тщательно контролируя состояние пациентов во время терапии.

Фотосенсибилизация

У пациентов, получавших препарат Зелбораф, были зарегистрированы реакции фотосенсибилизации от легкой до тяжелой степени тяжести. Всем пациентам во время приема препарата Зелбораф следует избегать пребывания на солнце. Пациентам, принимающим препарат, во время пребывания на открытом воздухе следует носить одежду, защищающую от солнца, и использовать солнцезащитные средства с УФА (ультрафиолетовое излучение диапазона А) - и УФВ (ультрафиолетовое излучение диапазона В) - фильтрами и бальзам для губ (солнцезащитный фактор ≥ 30) для защиты от солнечных ожогов.

При реакциях фотосенсибилизации 2 степени (непереносимость) и выше рекомендуется изменить дозу препарата.

Контрактура Дюпюитрена и подошвенно-фасциальный фиброматоз

Сообщалось о случаях развития контрактуры Дюпюитрена и подошвенно-фасциального фиброматоза при применении препарата Зелбораф. Большинство случаев были легкой или умеренной степени тяжести, но также отмечались тяжелые случаи развития контрактуры Дюпюитрена.

При развитии контрактуры Дюпюитрена и подошвенно-фасциального фиброматоза необходимо снизить дозу препарата Зелбораф, прервать или прекратить терапию.

Влияние вемурафениба на другие лекарственные препараты

Вемурафениб может повышать экспозицию лекарственных препаратов, которые преимущественно метаболизируются при участии изофермента CYP1A2, и снижать экспозицию препаратов, которые преимущественно метаболизируются при участии изофермента CYP3A4, в том числе пероральных контрацептивов. Необходимость коррекции дозы препаратов, метаболизирующихся преимущественно при участии изоферментов CYP1A2 и CYP3A4, следует оценить до начала терапии препаратом Зелбораф в зависимости от терапевтического индекса препарата.

При одновременном применении препарата Зелбораф и варфарина следует соблюдать осторожность и принимать во внимание МНО. Вемурафениб может повышать концентрации препаратов-субстратов P-гликопротеина в плазме крови. Следует соблюдать осторожность при одновременном назначении препарата Зелбораф и субстратов P-гликопротеина с узким терапевтическим диапазоном (дигоксин, дабигатрана этексилат, алискирен), а также, при наличии клинических показаний, соответственно корректировать дозы данных препаратов.

Влияние лекарственных препаратов на вемурафениб

На фармакокинетические параметры вемурафениба могут оказывать влияние препараты, ингибирующие или влияющие на P-гликопротеин (например, верапамил, кларитромицин, циклоспорин, ритонавир, хинидин, дронедазон, амиодарон, итраконазол, ранолазин).

По возможности следует избегать одновременного применения препарата Зелбораф с мощными индукторами P-гликопротеина, глюкуронирования, изофермента CYP3A4 (например, рифампицином, рифабутином, карбамазепином, фенитоином, зверобоем продырявленным). С целью сохранения эффективности препарата Зелбораф следует рассмотреть альтернативные варианты лечения препаратами с меньшим индуцирующим потенциалом.

Одновременное применение с ипилимумабом

Сообщалось, что при одновременном введении ипилимумаба (3 мг/кг) и вемурафениба (960 мг или 720 мг 2 раза в сутки) наблюдалось асимптоматическое повышение уровня трансаминаз (уровень АЛТ/АСТ выше ВГН в 5 раз) и билирубина (выше ВГН в 3 раза). Одновременное применение ипилимумаба и препарата Зелбораф не рекомендуется.

Передозировка

Специфического антидота не существует. При развитии нежелательных

реакций назначают симптоматическое лечение. В случае подозрения на передозировку лечение следует отсрочить и провести поддерживающую терапию.

Форма выпуска и упаковка

По 8 таблеток помещают в контурную ячейковую упаковку из фольги алюминиевой.

По 7 контурных упаковок вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках вкладывают в пачку из картона.

Условия хранения

Хранить в оригинальной упаковке, в сухом месте, при температуре не выше 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок хранения

3 года

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска из аптеки

По рецепту

Производитель и упаковщик

Делфарм Милано С.р.л., Сеграте, Италия

Владелец регистрационного удостоверения

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Базель, Швейцария

Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства:

ТОО «Рош Казахстан»

А26А3D8, г. Алматы, ул. Луганского, 137, бизнес центр «Керуен»

Тел.: +7 (727) 321 24 24

e-mail: kz.safety@roche.com, kz.quality@roche.com