

პროდუქტის მახასიათებლები

1. სამკურნალო პროდუქტის დასახელება

Zelboraf 240 მგ შემოგარსული ტაბლეტები.

2. თვისობრივი და რაოდენობრივი შემადგენლობა

თითოეული ტაბლეტი შეიცავს 240 მგ ვემურაფენიბს (ვემურაფენიბის და ჰიპრომელოზის აცეტატის სუქცინატის თანანალექის სახით).

დამხმარე ნივთიერებების სრული ჩამონათვალისთვის იხილეთ ქვეთავი 6.1.

3. ფარმაცევტული ფორმა

შემოგარსული ტაბლეტი (ტაბლეტი).

მოვარდისფრო თეთრიდან ნარინჯისფერ თეთრამდე შეფერილობის, ოვალური, ორმხრივ ამოზნექილი გარსით დაფარული ტაბლეტები დაახლოებით 19 მმ, ერთ მხარეს ამოტვიფრული "VEM".

4. კლინიკური მონაცემები

4.1 თერაპიული ჩვენებები

ვემურაფენიბი ნაჩვენებია მონოთერაპიაში BRAF V600 მუტაციაზე დადებითი (მუტაციის მქონე) არარეზექტაბელური ან მეტასტაზური მელანომის მქონე ზრდასრული პაციენტების სამკურნალოდ (იხ. ქვეთავი 5.1).

4.2 დოზირება და მიღების მეთოდი

ვემურაფენიბით მკურნალობა უნდა წარიმართოს და მეთვალყურეობდეს კვალიფიციური ექიმის მიერ, რომელიც გამოცდილია კიბოს საწინააღმდეგო სამკურნალო საშუალებების გამოყენებაში.

ვემურაფენიბის მიღებამდე პაციენტებს უნდა ჰქონდეთ BRAF V600 მუტაციაზე დადებითი სიმსივნის სტატუსის ვალიდური ტესტით დადასტურებული (იხ. ქვეთავები 4.4 და 5.1).

პოსოლოგია/დოზირება

ვემურაფენიბის რეკომენდებული დოზაა 960 მგ (240 მგ-იანი 4 ტაბლეტი) დღეში ორჯერ (რაც ექვივალენტურია მთლიანი დღიური დოზის - 1,920 მგ). ვემურაფენიბის მიღება შეიძლება საკვებთან ერთად ან მის გარეშე, მაგრამ ორივე დღიური დოზის თანმიმდევრული მიღება ცარიელ კუჭზე თავიდან უნდა იქნას აცილებული (იხ. ქვეთავი 5.2).

მკურნალობის ხანგრძლივობა

მკურნალობა ვემურაფენიბით უნდა გაგრძელდეს დაავადების პროგრესირებამდე ან მიუღებელი ტოქსიკურობის განვითარებამდე (იხ. ცხრილები 1 და 2 ქვემოთ).

გამოტოვებული დოზები

დოზის გამოტოვების შემთხვევაში, მისი მიღება შესაძლებელია შემდეგი დოზის მიღებამდე 4 საათით ადრე, დღეში ორჯერ რეჟიმის შესანარჩუნებლად. ორივე დოზა არ უნდა იქნას მიღებული ერთდროულად.

ღებინება

ვემურაფენიბის მიღების შემდეგ ღებინების შემთხვევაში პაციენტმა არ უნდა მიიღოს სამკურნალო პროდუქტის დამატებითი დოზა, მაგრამ მკურნალობა უნდა გაგრძელდეს ჩვეულებრივად.

დოზის კორექტირება

წამლის არასასურველი რეაქციების (გვეითი მოვლენები) მართვის თვალსაზრისით ან QTc-ის გახანგრძლივებამ შეიძლება მოითხოვოს დოზის შემცირება, დროებითი შეწყვეტა და/ან მკურნალობის შეწყვეტა (იხ. ცხრილები 1 და 2). დოზირების კორექტირება, რის შედეგადაც დოზა 480 მგ-ზე ნაკლებია დღეში ორჯერ, არ არის რეკომენდებული.

იმ შემთხვევაში, თუ პაციენტს განუვითარდება კანის ბრტყელუჯრედოვანი კარცინომა (cuSCC), რეკომენდირებულია მკურნალობის გაგრძელება ვემურაფენიბის დოზის შეცვლის გარეშე (იხ. ქვეთავები 4.4 და 4.8).

ცხრილი 1: მოდიფიკაციის გრაფიკი ნებისმიერი გვერდითი მოვლენის (AEs) ხარისხის მიხედვით

ხარისხი (CTC-AE) ^(a)	დოზის რეკომენდებული მოდიფიცირება
კლასი 1 ან ხარისხი 2 (ასატანი)	. შეინარჩუნეთ ვემურაფენიბი დოზით 960 მგ ორჯერ დღეში
კლასი 2 (აუტანელი) ან მე-3 ხარისხი	
ნებისმიერი მე-2 ან მე-3 ხარისხის AE-ის 1-ად გამოვლენა	შეწყვიტეთ მკურნალობა 0 – 1 ხარისხამდე. განაახლეთ დოზირება(წამლის მიცემა) 720 მგ დღეში ორჯერ (ან 480 მგ ორჯერ დღეში, თუ დოზა უკვე შემცირდა).
ნებისმიერი მე-2 ან მე-3 ხარისხის AE-ის მე-2 -დ გამოვლენა ან შენარჩუნება მკურნალობის შეწყვეტის შემდეგ	შეწყვიტეთ მკურნალობა 0 – 1 ხარისხამდე. განაახლეთ დოზირება 480 მგ დღეში ორჯერ (ან სამუდამოდ შეწყვიტეთ, თუ დოზა უკვე შემცირდა 480 მგ-მდე ორჯერ დღეში მიღებით).
მე-2 ან მე-3 ხარისხის AE-ის გამოვლენის მე-3 შემთხვევა ან მე-2 დოზის შემცირების შემდეგ მათი შენარჩუნება	სამუდამოდ შეწყვიტეთ მიღება.
ხარისხი 4	
ნებისმიერი მე-4 ხარისხის AE-ს პირველი შემთხვევა/გამოვლენა	სამუდამოდ შეწყვიტეთ ან შეაჩერეთ ვემურაფენიბის მკურნალობა 0 – 1 ხარისხამდე. განაახლეთ დოზირება/წამლის მიღება 480 მგ დღეში ორჯერ (ან სამუდამოდ შეწყვიტეთ, თუ დოზა უკვე შემცირდა 480 მგ-მდე დღეში ორჯერ).
ნებისმიერი მე-4 ხარისხის AE-ის	

ხარისხი (CTC-AE) ^(a)	დოზის რეკომენდებული მოდიფიცირება
მე-2 შემთხვევა/გამოვლინება ან ნებისმიერი მე-4 ხარისხის AE-ს შენარჩუნება/გაგრძელება პირველი დოზის შემცირების შემდეგ	სამუდამოდ შეწყვიტეთ მიღება.

^(a) კლინიკური გვერდითი მოვლენების ინტენსივობა დახარისხებულია გვერდითი მოვლენების საერთო ტერმინოლოგიური კრიტერიუმების მიხედვით v4.0 (CTC AE)

ექსპოზიციაზე დამოკიდებული QT გახანგრძლივება დაფიქსირდა უკონტროლო, ღია II ფაზის კვლევაში ადრე ნამკურნალებ მეტასტაზური მელანომის მქონე პაციენტებში. QTc გახანგრძლივების მართვის/მოწესრიგება შეიძლება მოითხოვდეს სპეციფიური მონიტორინგის ღონისძიებები (იხ. ქვეთავი 4.4).

ცხრილი 2: დოზის მოდიფიცირების სქემა QT ინტერვალის გახანგრძლივებაზე დაყრდნობით

QTc მნიშვნელობა	რეკომენდებული დოზის მოდიფიკაცია
QTc>500 ms საწყის ეტაპზე	მკურნალობა არ არის რეკომენდებული.
QTc ზრდა აკმაყოფილებს მნიშვნელობებს >500 ms და >60 ms მკურნალობის წინა მნიშვნელობებთან შედარებით.	სამუდამოდ შეწყვიტე წამლის მიღება.
QTc>500 ms პირველი შემთხვევა მკურნალობის დროს და ცვლილება წინასამკურნალო მნიშვნელობიდან რჩება <60 ms	დროებით შეწყვიტეთ მკურნალობა, სანამ QTc არ შემცირდება 500 ms-ზე დაბლა. იხილეთ მონიტორინგის მაჩვენებლები ქვეთავში 4.4. განაახლეთ დოზირება 720 მგ დღეში ორჯერ (ან 480 მგ ორჯერ დღეში, თუ დოზა უკვე შემცირდა).
მკურნალობის დროს QTc>500 ms მე-2 შემთხვევა/გამოვლენა და მკურნალობის წინა მნიშვნელობიდან ცვლილება რჩება <60 ms	დროებით შეწყვიტეთ მკურნალობა, სანამ QTc არ შემცირდება 500 ms-ზე დაბლა. იხილეთ მონიტორინგის შედეგები/მაჩვენებლები ქვეთავი 4.4. განაახლეთ დოზირება/წამლის მიღება 480 მგ დღეში ორჯერ (ან სამუდამოდ შეწყვიტეთ, თუ დოზა უკვე შემცირდა 480 მგ-მდე დღეში ორჯერ).
მკურნალობის დროს QTc>500 ms მე-3 გამოვლენა/შემთხვევა და მკურნალობის წინა მნიშვნელობიდან ცვლილება რჩება <60 ms	სამუდამოდ შეწყვიტე წამლის მიღება.

განსაკუთრებული მოსახლეობა

ხანდაზმულები

> 65 წელზე უფროსი ასაკის პაციენტებში დოზის სპეციალური კორექცია საჭირო არ არის.

თირკმლის უკმარისობა

შეზღუდული მონაცემებია ხელმისაწვდომი თირკმლის უკმარისობის მქონე პაციენტებში. არ არის გამოორიცხული თირკმლის მძიმე უკმარისობის მქონე პაციენტებში აღინიშნოს გაზრდილი ექსპოზიციის რისკი. პაციენტები თირკმელების მძიმე უკმარისობით უნდა იმყოფებოდნენ მჭიდრო მონიტორინგის/დაკვირვების ქვეშ (იხ. ქვეთავი 4.4 და 5.2).

ღვიძლის უკმარისობა

შეზღუდული მონაცემებია ხელმისაწვდომი ღვიძლის უკმარისობის მქონე პაციენტებში. ვინაიდან ვემურაფენიბი გამოიყოფა ღვიძლში, ღვიძლის ზომიერი და მძიმე უკმარისობის მქონე პაციენტებს შეიძლება ჰქონდეთ გაზრდილი ექსპოზიცია და უნდა იყვნენ მჭიდრო მონიტორინგის ქვეშ (იხ. ქვეთავები 4.4 და 5.2).

პედიატრიული პოპულაცია

18 წლამდე ასაკის ბავშვებში ვემურაფენიბის უსაფრთხოება და ეფექტურობა დადგენილი არ არის. ამჟამად ხელმისაწვდომი მონაცემები აღწერილია ქვეთავებში 4.8, 5.1 და 5.2, მაგრამ დოზირების შესახებ რეკომენდაციის გაცემა არ შეიძლება.

არათერკანანი პაციენტები

ვემურაფენიბის უსაფრთხოება და ეფექტურობა დადგენილი არ არის არათერკანანი პაციენტებში. მონაცემები არ არის ხელმისაწვდომი

მიღების მეთოდი

ვემურაფენიბი განკუთვნილია პერორალური მიღებისთვის. ტაბლეტები უნდა გადაიყლაპოს მთლიანად წყალთან ერთად. ისინი არ უნდა იყოს დალეჭილი ან დაქუცმაცებული/დაფხვნილი.

4.3 უკუჩვენებები

ჰიპერმგრძნობელობა აქტიური ნივთიერების ან რომელიმე დამხმარე ნივთიერების მიმართ მოცემულია ქვეთავში 6.1

4.4 გაფრთხილებები და უსაფრთხოების ზომები

ვემურაფენიბის მიღებამდე პაციენტებს უნდა ჰქონდეთ BRAF V600 მუტაციაზე დადებითი სიმსივნის სტატუსი დადასტურებული ვალიდური ტესტით. ვემურაფენიბის ეფექტურობა და უსაფრთხოება არ არის ზუსტად დადგენილი პაციენტებში, რომლებსაც აქვთ ისეთი სიმსივნეები, რომლებშიც იშვიათი BRAF V600 მუტაციები ექსპრესირდება, კერძოდ - V600E და V600K (იხ. ქვეთავი 5.1). ვემურაფენიბი არ უნდა იქნას გამოყენებული „ველური“ ტიპის BRAF ავთვისებიანი მელანომის მქონე პაციენტებში.

ჰიპერმგრძნობელობის რეაქცია

სერიოზული ჰიპერმგრძნობელობის რეაქციები, მათ შორის ანაფილაქსია, აღინიშნა ვემურაფენიბის გამოყენებასთან დაკავშირებით (იხ. ქვეთავები 4.3 და 4.8). მძიმე ჰიპერმგრძნობელობის რეაქციები შეიძლება მოიცავდეს სტივენს ჯონსონის სინდრომს, გენერალიზებულ გამონაყარს, ერითემას ან ჰიპოტენზიას. პაციენტებში, რომლებსაც აღენიშნებათ მძიმე ჰიპერმგრძნობელობის რეაქციები, ვემურაფენიბით მკურნალობა სამუდამოდ უნდა შეწყდეს.

დერმატოლოგიური რეაქციები

მძიმე დერმატოლოგიური რეაქციები დაფიქსირდა პაციენტებში, რომლებიც იღებდნენ ვემურაფენიბს, მათ შორის ძირითად კლინიკურ კვლევაში დაფიქსირდა სტივენს-ჯონსონის სინდრომის და ტოქსიკური ეპიდერმული ნეკროლიზის იშვიათი შემთხვევები. წამლის რეაქცია ეოზინოფილიის და სისტემური სიმპტომების სახით (DRESS) დაფიქსირდა ვემურაფენიბის გამოყენების დროს პოსტმარკეტინგულ პირობებში (იხ. ქვეთავი 4.8). პაციენტებში, რომლებსაც აღენიშნებათ მძიმე დერმატოლოგიური რეაქცია, ვემურაფენიბით მკურნალობა სამუდამოდ უნდა შეწყდეს.

რადიაციული ტოქსიკურობის გაძლიერება

რადიაციული დაზიანებისა და რადიაციული სენსიბილიზაციის შემთხვევები დაფიქსირდა პაციენტებში, რომლებიც მკურნალობდნენ სხივური თერაპიით ვემურაფენიბით მკურნალობის დაწყებამდე, დროს ან მის შემდეგ. შემთხვევების უმეტესობა კანის მხრივ იყო, მაგრამ ზოგიერთ შემთხვევას ვისცერული ორგანოების მონაწილეობით ჰქონდა ფატალური შედეგი (იხ. ქვეთავები 4.5 და 4.8). ვემურაფენიბი სიფრთხილით უნდა იქნას გამოყენებული სხივურ თერაპიასთან ერთად ან თანმიმდევრულად მიღებისას.

QT ინტერვალის გახანგრძლივება

ექსპოზიციაზე დამოკიდებული QT ინტერვალის გახანგრძლივება დაფიქსირდა უკონტროლო, ღია II ფაზის კვლევაში ადრე ნამკურნალებ მეტასტაზური მელანომით დაავადებულ პაციენტებში (იხ. ქვეთავი 4.8). QT ინტერვალის გახანგრძლივებამ შეიძლება გამოიწვიოს პარკუჭოვანი არითმიის გაზრდილი რისკი Torsade de Pointes-ის ჩათვლით. ვემურაფენიბით მკურნალობა არ არის რეკომენდებული იმ პაციენტებში, რომლებსაც აქვთ ელექტროლიტების შეუქცევადი/გამოუსწორებელი დარღვევები (მაგნიუმის ჩათვლით), ხანგრძლივი QT სინდრომი ან რომლებიც იღებენ სამკურნალო საშუალებებს, რომლებიც ახანგრძლივებენ QT ინტერვალს.

ელექტროკარდიოგრამა (ეკგ) და ელექტროლიტების დონე (მაგნიუმის ჩათვლით) უნდა შემოწმდეს ყველა პაციენტში ვემურაფენიბით მკურნალობამდე, მკურნალობის ერთი თვის შემდეგ და დოზის ცვლილების შემდეგ. რეკომენდებულია შემდგომი მონიტორინგი, განსაკუთრებით პაციენტებში ღვიძლის ზომიერი და მძიმე უკმარისობით, ყოველთვიურად მკურნალობის პირველი 3 თვის განმავლობაში, შემდგომ ყოველ 3 თვეში ან უფრო ხშირად, კლინიკური ჩვენების მიხედვით. ვემურაფენიბით მკურნალობის დაწყება არ არის რეკომენდებული პაციენტებში რომელთაც აქვთ $QTc > 500$ მილიწამში (ms-მს). თუ მკურნალობის დროს QTc აჭარბებს 500 ms-ს, ასეთ შემთხვევაში ვემურაფენიბით მკურნალობა დროებით უნდა შეწყდეს, ელექტროლიტური დარღვევები (მაგნიუმის ჩათვლით) უნდა გამოსწორდეს და

კარდიალური რისკ-ფაქტორები QT გახანგრძლივებისთვის (მაგ. გულის შეგუბებითი უკმარისობა, ბრადიკარდია) უნდა კონტროლდებოდეს. მკურნალობის ხელახალი დაწყება უნდა მოხდეს მას შემდეგ, რაც QTc შემცირდება 500 ms-ზე ქვემოთ და ამასთან მკურნალობა უნდა განახლდეს უფრო დაბალი დოზით, როგორც ეს აღწერილია ცხრილში 2. რეკომენდებულია ვემურაფენიბით მკურნალობის მუდმივი შეწყვეტა, თუ QTc-ის ზრდა აკმაყოფილებს როგორც >500 ms, ასევე >60 ms-ის მნიშვნელობებს, რომლებიც იცვლება მკურნალობამდე არსებულ მნიშვნელობებთან შედარებით.

ოფთალმოლოგიური რეაქციები

დაფიქსირდა სერიოზული ოფთალმოლოგიური რეაქციები, მათ შორის უვეიტი, ირიტი და ბადურის ვენების ოკლუზია. საჭიროა პაციენტების რეგულარულად მონიტორინგი ოფთალმოლოგიური რეაქციების კუთხით.

კანის ბრტყელუჯრედოვანი კარცინომა (cuSCC)

cuSCC-ის შემთხვევები (რომლებიც მოიცავს კერატოაკანტომას ან შერეულ კერატოაკანტომას ქვეტიპს) დაფიქსირდა პაციენტებში, რომლებიც მკურნალობდნენ ვემურაფენიბით (იხ. ქვეთავი 4.8). რეკომენდირებულია, რომ ყველა პაციენტმა მიიღოს დერმატოლოგიური შეფასება თერაპიის დაწყებამდე და იყოს რეგულარული მონიტორინგის ქვეშ ამ კუთხით, თერაპიის დროს. კანის ნებისმიერი საეჭვო დაზიანება უნდა მოიკვეთოს (ქირურგიული გზით), გაიზავნოს დერმატოპათოლოგიური შეფასებისთვის და დამუშავდეს ადგილობრივი მოვლის სტანდარტების შესაბამისად. ექიმმა რომელიც დანიშნავს მკურნალობას უნდა გამოიკვლიოს პაციენტი ყოველთვიურად cuSCC-ის მკურნალობის დროს და ექვსი თვის მანძილზე მკურნალობის შემდეგ. პაციენტებში, რომლებსაც უვითარდებათ cuSCC, რეკომენდებულია მკურნალობის გაგრძელება დოზის კორექტირების გარეშე. მონიტორინგი უნდა გაგრძელდეს 6 თვის განმავლობაში ვემურაფენიბის შეწყვეტის შემდეგ ან სხვა ანტინეოპლაზიური თერაპიის დაწყებამდე. პაციენტებს უნდა მიეცეთ მითითება/ინსტრუქცია, რომ აცნობონ ექიმს კანის ნებისმიერი ცვლილების გამოვლენის შემთხვევაში.

არაკანის ბრტყელუჯრედოვანი (სქვამოზური) კარცინომა (არა-cuSCC)

არა-cuSCC-ის შემთხვევები დაფიქსირდა კლინიკურ კვლევებში, სადაც პაციენტები იღებდნენ ვემურაფენიბს. პაციენტებმა უნდა გაიარონ თავისა და კისრის გამოკვლევა/ფიზიკური შემოწმება, რომელიც გულისხმობს პირის ღრუს ლორწოვანის გამოკვლევას და ლიმფური კვანძების პალპაციას მინიმუმ ვიზუალური დათვალიერებით მკურნალობის დაწყებამდე და ყოველ 3 თვეში ერთხელ მკურნალობის დროს. გარდა ამისა, პაციენტებმა უნდა გაიარონ გულმკერდის კომპიუტერული ტომოგრაფია (CT) მკურნალობის დაწყებამდე და ყოველ 6 თვეში ერთხელ მკურნალობის პერიოდში. ანალური და მენჯის ღრუს გამოკვლევები (ქალებისთვის) რეკომენდებულია მკურნალობის დაწყებამდე და დასასრულს ან კლინიკური ჩვენების დროს. ვემურაფენიბის შეწყვეტის შემდეგ, არა-cuSCC-ზე მონიტორინგი უნდა გაგრძელდეს 6 თვემდე ან სხვა ანტინეოპლაზიური თერაპიის დაწყებამდე. რაიმე სახის ცვლილებების შემთხვევაში მათი მართვა საჭიროა კლინიკური პრაქტიკის მიხედვით.

ახალი პირველადი მელანომა

კლინიკურ კვლევებში დაფიქსირდა ახალი პირველადი მელანომა. შემთხვევები იმართებოდა ამოკვეთით და პაციენტები აგრძელებდნენ მკურნალობას დოზის კორექტირების გარეშე. კანის დაზიანებების მონიტორინგი უნდა განხორციელდეს, როგორც ზემოთ იყო აღწერილი კანის ბრტყელუჯრედოვანი კარცინომის შემთხვევაში.

სხვა ავთვისებიანი სიმსივნეები

მოქმედების მექანიზმიდან გამომდინარე, ვემურაფენიზმა შეიძლება გამოიწვიოს RAS-ის მუტაციებთან დაკავშირებული კიბოს პროგრესირება (იხ. ქვეთავი 4.8). ყურადღებით განიხილეთ სარგებელი და რისკები ვემურაფენიზის გამოყენებამდე პაციენტებში, რომლებსაც აქვთ პირველადი ან თანმხლები კიბო, ასოცირებული RAS-ის მუტაციასთან.

პანკრეატიტი

პანკრეატიტი დაფიქსირდა ვემურაფენიზით ნამკურნალებ სუბიექტებში. აუხსნელი მუცლის ტკივილი სასწრაფოდ უნდა იყოს გამოკვლეული (შრატის ამილაზასა და ლიპაზის გაზომვის ჩათვლით). პანკრეატიტის ეპიზოდის შემდეგ ვემურაფენიზის ხელახალი დაწყებისას პაციენტები უნდა იყვნენ ფრთხილად/ყურადღებით.

ღვიძლის დაზიანება

ღვიძლის დაზიანება, მათ შორის ღვიძლის მძიმე დაზიანების შემთხვევები, დაფიქსირდა ვემურაფენიზის გამოყენებისას (იხ. ქვეთავი 4.8). ღვიძლის ფერმენტები (ტრანსამინაზები და ტუტე ფოსფატაზა) და ბილირუბინი უნდა გაიზომოს მკურნალობის დაწყებამდე და ასევე მოხდეს მათი ყოველთვიური მონიტორინგი მკურნალობის დროს ან კლინიკური ჩვენების მიხედვით. ლაბორატორიული დარღვევების მართვა უნდა მოხდეს დოზის შემცირებით, მკურნალობის შეჩერებით(დროებით) ან მკურნალობის შეწყვეტით (იხ. ქვეთავები 4.2 და 4.8).

თირკმლის ტოქსიკურობა

თირკმლის ტოქსიური დაზიანება, დაწყებული შრატში კრეატინინის მომატებიდან მწვავე ინტერსტიციულ ნეფრიტამდე და მწვავე მილაკოვანი ნეკროზის სახით, აღინიშნა ვემურაფენიზის გამოყენებისას. შრატში კრეატინინის გაზომვა უნდა მოხდეს მკურნალობის დაწყებამდე და უწყვეტი მონიტორინგი მიმდინარეობდეს მკურნალობის დროს, კლინიკური ჩვენების მიხედვით (იხ. ქვეთავები 4.2 და 4.8).

ღვიძლის უკმარისობა

ღვიძლის ფუნქციის დარღვევის მქონე პაციენტებისთვის საწყისი დოზის კორექცია საჭირო არ არის. ღვიძლის მეტასტაზების გამო (ჰიპერბილირუბინემიის გარეშე) განვითარებული ღვიძლის მსუბუქი უკმარისობის მქონე პაციენტები შეიძლება იყვნენ მონიტორინგის ქვეშ ზოგადი რეკომენდაციების მიხედვით. არსებობს მხოლოდ ძალიან შეზღუდული მონაცემები ღვიძლის ზომიერი და მძიმე უკმარისობის მქონე პაციენტებისთვის. ღვიძლის ზომიერი და მძიმე უკმარისობის მქონე პაციენტებს შეიძლება ჰქონდეთ გაზრდილი ექსპოზიცია (იხ. ქვეთავი 5.2). ამგვარად, საგულდაგულო მონიტორინგი გამართლებულია განსაკუთრებით მკურნალობის პირველი რამდენიმე კვირის შემდეგ, რადგან მედიკამენტის აკუმულირება/დაგროვება შეიძლება მოხდეს დიდი ხნის განმავლობაში (რამდენიმე კვირა). გარდა ამისა, რეკომენდებულია ეკგ მონიტორინგი ყოველთვიურად პირველი სამი თვის განმავლობაში.

თირკმლის უკმარისობა

არ არის საჭირო საწყისი დოზის კორექტირება პაციენტებში თირკმელების მსუბუქი ან ზომიერი უკმარისობით. თირკმელების მძიმე უკმარისობის მქონე პაციენტების შემთხვევაში ხელმისაწვდომია მხოლოდ შეზღუდული მონაცემები (იხ. ქვეთავი 5.2). ვემურაფენიბი სიფრთხილით უნდა იქნას გამოყენებული თირკმლის მძიმე უკმარისობის მქონე პაციენტებში და პაციენტები უნდა იყვნენ მჭიდრო მონიტორინგის ქვეშ.

ფოტომგრძნობელობა

მსუბუქი და მძიმე ფოტომგრძნობელობა დაფიქსირდა პაციენტებში, რომლებიც იღებდნენ ვემურაფენიბს კლინიკურ კვლევებში (იხ. ქვეთავი 4.8). ყველა პაციენტს უნდა მიეცეს რჩევა, მოერიდონ მზის ზემოქმედებას ვემურაფენიბის მიღებისას. სამკურნალო პროდუქტის მიღებისას პაციენტებს უნდა ეურჩიოთ გამოიყენონ დამცავი ტანსაცმელი და გამოიყენონ ფართო სპექტრის ულტრაიისფერი A (UVA)/ულტრაიისფერი B (UVB) მზისგან დამცავი კოსმეტიკური საშუალებები და ტუჩის ბალზამი (მზისგან დამცავი ფაქტორი ≥ 30) გარეთ გასვლისას, მზის დაწყვრობისგან დაცვის მიზნით. ფოტომგრძნობელობის მე-2 ხარისხის (აუტანლობა) ან მეტის შემთხვევაში რეკომენდებულია მედიკამენტის დოზის ცვლილებები (იხ. ქვეთავი 4.2).

დეუპუიტრენის კონტრაქტურა და პლანტარული ფასციალური ფიბრომატოზი

დეუპუიტრენის კონტრაქტურა და პლანტარული ფასციალური ფიბრომატოზი დაფიქსირდა ვემურაფენიბის გამოყენებისას. შემთხვევების უმეტესობა იყო მსუბუქი და საშუალო სიმძიმის, მაგრამ ასევე დაფიქსირდა დეუპუიტრენის კონტრაქტურების მძიმე, ინვალიდობის შემთხვევები (იხ. ქვეთავები 4.8).

მოვლენების მართვა უნდა მოხდეს დოზის შემცირებით მკურნალობის შეჩერებით ან მკურნალობის შეწყვეტით (იხ. ქვეთავი 4.2).

ვემურაფენიბის ზემოქმედება სხვა სამკურნალო საშუალებებზე

ვემურაფენიბს შეუძლია გაზარდოს იმ სამკურნალო პროდუქტების პლაზმური ექსპოზიცია, რომლებიც მეტაბოლიზდება უპირატესად CYP1A2-ით და შეამციროს მედიკამენტების პლაზმური ექსპოზიცია, რომლებიც მეტაბოლიზდება უპირატესად

CYP3A4-ით. არ არის რეკომენდებული ვემურაფენიბის ერთდროული გამოყენება CYP1A2-ით და CYP3A4-ით მეტაბოლიზებულ აგენტებთან ვიწრო თერაპიული შუალედებით. სამკურნალო საშუალებების დოზის კორექცია, რომლებიც ძირითადად მეტაბოლიზდება CYP1A2 ან CYP3A4-ით, უნდა განიხილებოდეს მათი თერაპიული შუალედების საფუძველზე ვემურაფენიბთან ერთად მკურნალობამდე (იხ. ქვეთავები 4.5 და 4.6).

გამოიჩინეთ სიფრთხილე და გაითვალისწინეთ დამატებითი INR (საერთაშორისო ნორმალიზებული თანაფარდობა) მონიტორინგი, როდესაც ვემურაფენიბი გამოიყენება ვარფარინთან ერთად.

ვემურაფენიბმა შეიძლება გაზარდოს იმ სამკურნალო პროდუქტების პლაზმური ექსპოზიცია, რომლებიც წარმოადგენენ P-გპ სუბსტრატს. სიფრთხილეა საჭირო ვემურაფენიბის P-გპ სუბსტრატებთან ერთად მიღებისას. დოზის შემცირება და/ან პრეპარატის დონის დამატებითი მონიტორინგი P-გპ სუბსტრატის სამკურნალო საშუალებებისთვის, ვიწრო თერაპიული ინდექსით (NTI) (მაგ. დიგოქსინი, დაბიგატრან ეტექსილატი, ალისკირენი) შეიძლება განიხილებოდეს, თუ ეს სამკურნალო საშუალებები გამოიყენება ვემურაფენიბთან ერთად (იხ. ქვეთავი 4.5).

სხვა სამკურნალო საშუალებების მოქმედება ვემურაფენიბზე

CYP3A4, P-გპ და გლუკურონიდაციის ძლიერი ინდუქტორების (მაგ. რიფამპიცინი, რიფაპუტინი, კარბამაზეპინი, ფენიტოინი ან St John's Wort -წმინდა იოანეს ვორტი [ჰიპერიკინი]) ვემურაფენიბთან ერთდროულმა გამოყენებამ შეიძლება გამოიწვიოს ვემურაფენიბის ექსპოზიციის შემცირება და ამიტომ თავიდან უნდა იქნას აცილებული, როდესაც ეს შესაძლებელია (იხ. ნაწილი 4.5). ვემურაფენიბის ეფექტურობის შესანარჩუნებლად უმჯობესია გავითვალისწინოთ და დავიწყოთ სხვა/ალტერნატიული მკურნალობის კურსი, რომელსაც ნაკლები მაინდუცირებელი პოტენციალი აქვთ. სიფრთხილეა საჭირო ვემურაფენიბის ძლიერ CYP3A4/PgP ინჰიბიტორებთან ერთად მიღებისას. პაციენტები უნდა იყვნენ აქტიური მონიტორინგის ქვეშ უსაფრთხოების უზრუნველსაყოფად და დოზის ცვლილებების შემთხვევაში, კლინიკური ჩვენების მიხედვით (იხ. ცხრილი 1 ქვეთავი 4.2).

იპილიმუმაბთან ერთდროული მიღება

I ფაზის კვლევაში, მე-3 ხარისხის ასიმპტომური ტრანსამინაზების (ALT/AST $>5 \times$ ULN) და ბილირუბინის (საერთო ბილირუბინი $>3 \times$ ULN) ზრდა მოხსენებული იყო იპილიმუმაბის (3 მგ/კგ) და ვემურაფენიბის (960 მგ BID ან 720 მგ BID) ერთდროული მიღების შემთხვევაში. ამ წინასწარი მონაცემების საფუძველზე, იპილიმუმაბისა და ვემურაფენიბის ერთდროული მიღება არ არის რეკომენდებული.

4.5 ურთიერთქმედება სხვა სამკურნალო საშუალებებთან და ურთიერთქმედების სხვა ფორმები

ვემურაფენიბის ეფექტი წამლის მეტაბოლურ ფერმენტებზე

In vivo წამალთაშორისი ურთიერთქმედების კვლევის შედეგებმა მეტასტაზური მელანომის მქონე პაციენტებში აჩვენა, რომ ვემურაფენიბი არის CYP1A2 -ის ზომიერი ინჰიბიტორი და CYP3A4-ის ინდუქტორი.

არ არის რეკომენდებული ვემურაფენიბის ერთდროული გამოყენება CYP1A2-ით მეტაბოლიზებულ აგენტებთან მოკლე თერაპიული შუალედებით (მაგ. აგომელატინი, ალოსეტრონი, დულოქსეტინი, მელატონინი, რამელტეონი, ტაკრინი, ტიზანიდინი, თეოფილინი). თუ ერთდროული მიღების თავიდან აცილება შეუძლებელია, გამოიჩინეთ სიფრთხილე, რადგან ვემურაფენიბმა შეიძლება გაზარდოს CYP1A2 სუბსტრატის პრეპარატების პლაზმური ექსპოზიცია. კლინიკური ჩვენების შემთხვევაში შეიძლება განიხილებოდეს ვემურაფენიბის თანმხლებით მიღებული CYP1A2 -ის სუბსტრატის პრეპარატის დოზის შემცირება.

ვემურაფენიბის ერთდროულმა გამოყენებამ გაზარდა კოფეინის (CYP1A2 სუბსტრატი) პლაზმური ექსპოზიცია (AUC) 2,6-ჯერ. სხვა კლინიკურ კვლევაში, ვემურაფენიბმა გაზარდა ტიზანიდინის (CYP1A2 სუბსტრატი) ერთჯერადი 2 მგ დოზის C_{max} და AUC დაახლოებით 2,2-ჯერ და 4,7-ჯერ, შესაბამისად.

არ არის რეკომენდებული ვემურაფენიბის ერთდროული გამოყენება CYP3A4-ით მეტაბოლიზებულ აგენტებთან მოკლე თერაპიული შუალედებით. თუ ერთდროული მიღების თავიდან აცილება შეუძლებელია, გასათვალისწინებელია, რომ ვემურაფენიბს შეუძლია შეამციროს CYP3A4 სუბსტრატების პლაზმური კონცენტრაცია და, შესაბამისად, მათი ეფექტურობა დაქვეითდეს. ამის საფუძველზე ცხადია, რომ კონტრაცეპტული აბების ეფექტურობა, რომლებიც მეტაბოლიზდება CYP3A4-ით, შეიძლება შემცირდეს, როდესაც ისინი გამოიყენება ვემურაფენიბთან ერთად. CYP3A4 სუბსტრატების მოკლე თერაპიული შუალედებით გამოყენების შემთხვევაში შეიძლება საჭირო გახდეს მათი დოზის კორექცია, კლინიკური ჩვენების შესაბამისად (იხ. ქვეთავები 4.4 და 4.6). კლინიკურ კვლევაში, ვემურაფენიბთან ერთად მიღება იწვევს მიდაზოლამის AUC-ის შემცირებას (CYP3A4 substrate) საშუალოდ 39% ით (მაქსიმალური შემცირება 80%-მდე).

CYP2B6-ის მსუბუქი ინდუქცია ვემურაფენიბით აღინიშნა in vitro გარემოში ვემურაფენიბის კონცენტრაციით 10 μM -ით მიღებისას. ამჟამად უცნობია, შეუძლია თუ არა ვემურაფენიბს პლაზმაში 100 μM დონეზე შემცველობის დროს, რომელიც დაფიქსირდა პაციენტებში წონასწორულ მდგომარეობაში (დაახლოებით 50 მკგ/მლ) შეუძლია შეამციროს ვემურაფენიბთან ერთდროულად მიღებული CYP2B6 სუბსტრატების, როგორიცაა ბუპროპიონის პლაზმური კონცენტრაციები.

ვემურაფენიბის ერთდროულმა გამოყენებამ გამოიწვია S-ვარფარინის (CYP2C9 სუბსტრატი) AUC -ის 18%-ით ზრდა. გამოიჩინეთ სიფრთხილე და გაითვალისწინეთ დამატებითი INR (საერთაშორისო ნორმალიზებული თანაფარდობა) მონიტორინგი, როდესაც ვემურაფენიბი გამოიყენება ვარფარინთან ერთად (იხ. ქვეთავი 4.4).

ვემურაფენიბი ზომიერად თრგუნავს CYP2C8 in vitro გარემოში. ამ მოვლენის in vivo რელევანტურობა უცნობია, მაგრამ არ არის გამორიცხული კლინიკურად მნიშვნელოვანი ეფექტის რისკი ერთდროულად მიღებულ CYP2C8 სუბსტრატებზე. CYP2C8 სუბსტრატების ვემურაფენიბთან მოკლე თერაპიული შუალედით ერთდროული მიღება სიფრთხილით უნდა მოხდეს, რადგან ვემურაფენიბს შეუძლია გაზარდოს მათი კონცენტრაცია.

ვემურაფენიბის ხანგრძლივი ნახევარგამოყოფის პერიოდის გამო, ვემურაფენიბის სრული ინჰიბიტორული ეფექტი თანმხლებ სამკურნალო საშუალებებზე შესაძლოა არ გამოვლინდეს ვემურაფენიბით მკურნალობის დაწყებიდან 8 დღეზე უფრო ადრე. ვემურაფენიბით მკურნალობის შეწყვეტის შემდეგ შესაძლოა საჭირო გახდეს ვემურაფენიბით მკურნალობის შემდგომი 8 დღიანი „გამორეცხვა“ სხვა მედიკამენტებთან ურთიერთქმედების თავიდან ასაცილებლად.

სხივური თერაპია

სხივური თერაპიის ტოქსიკურობის გაძლიერება დაფიქსირდა პაციენტებში, რომლებიც იღებდნენ ვემურაფენიბს (იხ. ქვეთავები 4.4 და 4.8). უმეტეს შემთხვევაში, პაციენტები იღებდნენ რადიოთერაპიის სქემებს, რომლებიც აღემატებოდა ან ტოლია 2 Gy/დღეში (ჰიპოფრაქციული რეჟიმები).

ვემურაფენიბის ეფექტი წამლის ტრანსპორტირების სისტემებზე

In vitro კვლევებმა აჩვენა, რომ ვემურაფენიბი არის ემანაციური (უჯრედიდან ან ქსოვილიდან ნივთიერებების გამოდენა) გადამტანების/ტრანსპორტირების, კერძოდ კი: P-გლიკოპროტეინის (P-gp) და ძუძუს კიბოს რეზისტენტობის პროტეინის (BCRP) ინჰიბიტორი.

მედიკამენტებთან ურთიერთქმედების კლინიკურმა კვლევამ აჩვენა, რომ ვემურაფენიბის მრავალჯერადი პერორალური დოზები (960 მგ ორჯერ დღეში) ზრდიდა P-gp სუბსტრატის დიგოქსინის ერთჯერადი პერორალური დოზის ექსპოზიციას, დაახლოებით 1,8 და 1,5-ჯერ დიგოქსინის AUC_{last}-ისა და C_{max}-ისთვის, შესაბამისად.

სიფრთხილე უნდა იქნას გამოყენებული ვემურაფენიბის P-gp სუბსტრატებთან ერთად მიღებისას (მაგ. ალისკირენი, ამბრისენტანი, კოლხიკინი, დაბიგატრან ეტექსილატი, დიგოქსინი, ევეროლიმუსი, ფექსოფენადინი, ლაპატინიბი, მარავიროკი, ნილოტინიბი, პოზაკონაზოლი, რანოლაზინი, სიროლიმუსი, სიტაგლიპტინი, ტალინოლოლი, ტოპოთეკანი) და კლინიკური ჩვენების შემთხვევაში შეიძლება განიხილებოდეს თანმხლები სამკურნალო პროდუქტის დოზის შემცირება. განიხილეთ პრეპარატის დონის დამატებითი მონიტორინგი P-gp სუბსტრატის სამკურნალო საშუალებებისთვის, ვიწრო თერაპიული ინდექსის შემთხვევაში (NTI) (მაგ. დიგოქსინი, დაბიგატრან ეტექსილატი, ალისკირენი) (იხ. ქვეთავი 4.4).

ვემურაფენიბის ზემოქმედება სამკურნალო პროდუქტებზე, რომლებიც წარმოადგენენ BCRP-ის სუბსტრატებს, უცნობია. არ არის გამორიცხული, რომ ვემურაფენიბმა შეიძლება გაზარდოს BCRP-ით ტრანსპორტირებული მედიკამენტების ექსპოზიცია (მაგ. მეტოტრექსატი, მიტოქსანტრონი, როზუვასტატინი).

ბევრი კიბოს საწინააღმდეგო მედიკამენტი წარმოადგენს BCRP-ს სუბსტრატს და, შესაბამისად, არსებობს ვემურაფენიბთან ურთიერთქმედების თეორიული რისკი.

ვემურაფენიბის შესაძლო ეფექტი სხვა ტრანსპორტიორებზე/გადამტანებზე ამჟამად უცნობია.

თანმხლები მედიკამენტების ზემოქმედება ვემურაფენიბზე

In vitro კვლევები ვარაუდობენ, რომ CYP3A4 მეტაბოლიზმი და გლუკურონიდაცია პასუხისმგებელია ვემურაფენიბის მეტაბოლიზმზე. ბილიარული ექსკრეცია, როგორც ჩანს, ელიმინაციის კიდევ ერთი მნიშვნელოვანი გზაა ვემურაფენიბისთვის. *In vitro* (ინ ვიტრო)

კვლევებმა აჩვენა, რომ ვემურაფენიბი არის გადამტანების, კერძოდ - P-გპ და BCRP -ის ემანაციის (უჯრედიდან ან ქსოვილიდან ნივთიერებების გამოდენა) სუბსტრატი. ამჟამად უცნობია არის თუ არა ვემურაფენიბი სხვა სატრანსპორტო ცილების სუბსტრატი. CYP3A4 ძლიერი ინჰიბიტორების ან ინდუქტორების ან სატრანსპორტო ცილის აქტივობის ინჰიბიტორების/ინდუქტორების ერთდროულმა გამოყენებამ შეიძლება შეცვალოს ვემურაფენიბის კონცენტრაცია.

იტრაკონაზოლის, CYP3A4/Pgp ძლიერი ინჰიბიტორის ერთდროულმა გამოყენებამ, წონასწოვანი მდგომარეობის ვემურაფენიბის AUC გაზარდა დაახლოებით 40%-ით. ვემურაფენიბი სიფრთხილით უნდა იქნას გამოყენებული CYP3A4-ის ძლიერი ინჰიბიტორებთან, გლუკურონიდაციის და/ან სატრანსპორტო ცილებთან (მაგ. რიტონავირი, საქვინავირი, ტელითრომიცინი, კეტოკონაზოლი, იტრაკონაზოლი, ვორიკონაზოლი, პოზაკონაზოლი, ნეფაზოდონი, ატაზანავირი) კომბინაციაში. პაციენტები, რომლებიც იღებენ ერთობლივ მკურნალობას ასეთ აგენტებთან, უნდა იყვნენ მონიტორინგის ქვეშ უსაფრთხოებისა და დოზის ცვლილებებისთვის, თუ კლინიკური ჩვენებაა მითითებული (იხ. ცხრილი 1 განყოფილებაში 4.2).

კლინიკურ კვლევაში, ვემურაფენიბის ერთჯერადი დოზის 960 მგ რიფამპიცინთან ერთად მიღებამ მნიშვნელოვნად შეამცირა ვემურაფენიბის პლაზმური ექსპოზიცია დაახლოებით 40%-ით.

P-გპ-ის, გლუკურონიდაციის და/ან CYP3A4-ის ძლიერი ინდუქტორების ერთდროულმა გამოყენებამ (მაგ. რიფამპიცინი, რიფაბუტინი, კარბამაზეპინი, ფენიტოინი ან წმინდა იოანეს ვორტი [Hypericum perforatum]) შეიძლება გამოიწვიოს ვემურაფენიბის არაოპტიმალური ზემოქმედება და თავიდან უნდა იქნას აცილებული.

უცნობია P-გპ და BCRP ინჰიბიტორების ეფექტები, რომლებიც ასევე არ არიან ძლიერი CYP3A4 ინჰიბიტორები. არ არის გამორიცხული, რომ ვემურაფენიბის ფარმაკოკინეტიკაზე შეიძლება გავლენა იქონიოს ასეთმა მედიკამენტებმა P-გპ-ზე (მაგ. ვერაპამილი, ციკლოსპორინი, ქინიდინი) ან BCRP -ზე (მაგ. ციკლოსპორინი, გეფიტინიბი) ზემოქმედების გზით.

4.6 ნაყოფიერება, ორსულობა და ლაქტაცია

რეპროდუქციული პოტენციალის მქონე ქალები / კონტრაცეფცია ქალებში

რეპროდუქციული ასაკის ქალებმა უნდა გამოიყენონ ეფექტური კონტრაცეფცია მკურნალობის დროს და მკურნალობიდან სულ მცირე 6 თვის განმავლობაში. ვემურაფენიბმა შესაძლოა შეამციროს ჰორმონალური კონტრაცეპტივების ეფექტურობა (იხ. ქვეთავები 4.5).

ორსულობა

არ არსებობს მონაცემები ორსულ ქალებში ვემურაფენიბის გამოყენების შესახებ. ვემურაფენიბის გამოყენებულას არ გამოვლენილა ტერატოგენურობის მტკიცებულება ვირთხის ან კურდღლის ემბრიონში/ნაყოფში (იხ. ქვეთავი 5.3). ცხოველებზე ჩატარებულ კვლევებში აღმოჩნდა, რომ ვემურაფენიბი კვეთს პლაცენტას (გადის პლაცენტარულ ბარიერს). მოქმედების მექანიზმიდან გამომდინარე, ვემურაფენიბს შეუძლია ნაყოფს ზიანი მიაყენოს ორსულ ქალებში გამოყენებისას. ვემურაფენიბი არ უნდა დაინიშნოს ორსულ ქალებში, თუ დედისთვის შესაძლო სარგებელი არ აღემატება ნაყოფისთვის შესაძლო რისკს.

მეძუძური დედები

უცნობია გამოიყოფა თუ არა ვემურაფენიბი დედის რძეში. არ არის გამორიცხული რისკი ახალშობილებისთვის/ჩვილებისთვის. ძუძუთი კვების შეწყვეტის ან ვემურაფენიბის თერაპიის შეწყვეტის შესახებ გადაწყვეტილების მიღება უნდა მოხდეს ბავშვისთვის ძუძუთი კვების და ქალისთვის თერაპიის სარგებლობის გათვალისწინებით.

რეპროდუქციული ფუნქცია

ცხოველებზე არ ჩატარებულა სპეციალური კვლევები ვემურაფენიბის ნაყოფიერებაზე ზემოქმედების შესაფასებლად. თუმცა, ვირთხებსა და ძაღლებში განმეორებითი დოზის ტოქსიკურობის კვლევებში, არ იყო გამოვლენილი ჰისტოლოგიური ცვლილებები მამრი და მდედრი საკვლევი ობიექტების რეპროდუქციულ ორგანოებში (იხ. ქვეთავი 5.3).

4.7 სატრანსპორტო საშუალების მართვის უნარი და სხვადასხვა მექანიზმების გამოყენება

ვემურაფენიბს აქვს უმნიშვნელო გავლენა მანქანისა და მექანიზმების მართვის უნარზე. პაციენტებს უნდა ვაცნობოთ პოტენციური დადლილობის ან თვალის პრობლემების შესახებ, რაც შეიძლება იყოს მანქანის არ ტარების მიზეზი.

4.8 გვერდითი ეფექტები

უსაფრთხოების პროფილის შეჯამება

ყველაზე ხშირი წამლის გვერდითი რეაქციები (ADR) ნებისმიერი ხარისხის ($> 30\%$), მოხსენებული ვემურაფენიბის გამოყენებისას მოიცავს ართრალგიას, დადლილობას, გამონაყარს, ფოტომგრძნობელობის რეაქციას, ალოპეციას, გულისრევას, დიარეას, თავის ტკივილს, ქავილს, ღებინებას, კანის პაპილომას და ჰიპერკერატოზის. ყველაზე გავრცელებული ($\geq 5\%$) მე-3 ხარისხის ADR იყო cuSCC, კერატოაკანთომა, გამონაყარი, ართრალგია და გამა-გლუტამილტრანსფერაზას (GGT) მომატება. CuSCC -ის მკურნალობის დეველაზე ხშირი გზა იყო ლოკალური ამოკვეთა.

წამლის გვერდითი რეაქციების შეჯამებული ჩამონათვალი

ADR-ები, რომლებიც დაფიქსირდა მელანომის მქონე პაციენტებში, ჩამოთვლილია ქვემოთ MedDRA სხეულის სისტემის ორგანოთა კლასის, სიხშირისა და სიმძიმის მიხედვით.

სიხშირის კლასიფიკაციისთვის გამოყენებულია შემდეგი შეთანხმება:

ძალიან ხშირი $\geq 1/10$

ხშირი $\geq 1/100$ to $< 1/10$

არ არის ცნობილი $\geq 1/1,000$ to $< 1/100$

იშვიათი $\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$

ძალიან იშვიათი $< 1/10,000$

ამ განყოფილებაში, ADR-ები ეფუძნება 468 პაციენტიდან მიღებულ შედეგებს, რომლებიც ჩართულნი იყვნენ III ფაზის რანდომიზებულ ღია კვლევაში სადაც შეისწავლებოდა მოზრდილ პაციენტები BRAF V600 მუტაციაზე დადებითი არარეზექტირებადი ან IV სტადიის მელანომით; შედეგები ასევე მიღებული იყო II ფაზის ერთჯგუფიანი კვლევიდან, რომლებშიც შეისწავლებოდნენ BRAF V600 -ის მქონე პაციენტები, რომელთაც აქვთ IV სტადიის მელანომა, და რომელთაც მანამდე წარუმატებელი ჰქონდათ სულ მცირე ერთი წინა სისტემური თერაპია (იხ. ქვეთავი 5.1). გარდა ამისა, მოხსენებულია ADR-ები, რომლებიც მოწოდებულ იყო ყველა კლინიკური კვლევის უსაფრთხოების ანგარიშებიდან და პოსტმარკეტინგული წყაროებიდან. ყველა ჩართული ტერმინი დაფუძნებულია II და III ფაზის კლინიკურ კვლევებში დაფიქსირებულ უმაღლეს პროცენტზე. თითოეული სიხშირის ჯგუფში ADR-ები წარმოდგენილია სიმძიმის შემცირების მიხედვით და მოხსენებული იყო NCI-CTCAE v 4.0 -ის (ტოქსიკურობის საერთო კრიტერიუმების) გამოყენებით ტოქსიკურობის შესაფასებლად.

ხრილი 3: ADR-ები, რომლებიც განვითარდა პაციენტებში, რომლებიც მკურნალობდნენ ვემურაფენით II ფაზის ან III ფაზის კვლევაში და წამლის გვერდითი მოვლენები, რომლებიც მოწოდებულია უსაფრთხოების ანგარიშებიდან ყველა კვლევაში⁽¹⁾ და პოსტმარკეტინგული წყაროებიდან⁽²⁾

სისტემის ორგანოთა კლასი	<u>ძალიან ხშირი</u>	<u>ხშირი</u>	<u>არახშირი</u>	<u>იშვიათი</u>
ინფექციები და ინვაზიები		ფოლიკულიტი		
კეთილთვისებიანი , ავთვისებიანი და დაუზუსტებელი ნეოპლაზმები (კისტებისა და პოლიპების ჩათვლით)	კანის SCC ^(d) , კერატოაკანთომა, სებორეული კერატოზი, კანის პაპილომა	ბაზალური უჯრედების კარცინომა, ახალი პირველადი მელანომა ⁽³⁾	Non-cuSCC ⁽¹⁾⁽³⁾	ქრონიკული მიელომონოციტ ური ლეიკემია ⁽²⁾⁽⁴⁾ , პანკრეასის ადენოკარცინომა ⁽⁵⁾
სისხლისა და ლიმფური სისტემის დარღვევები		ნეიტროპენია		
იმუნური სისტემის დარღვევები				სარკოიდოზი ^{(1)(2)(j)}
მეტაბოლიზმის და კვების დარღვევები	მადის დაქვეითება			
ნერვული სისტემის დარღვევები	თავის ტკივილი, დისგეუზია, თავბრუსხვევა	მე-7 ნერვის დამბლა, პერიფერიული ნეიროპათია		
თვალის დარღვევები		უვეიტი,	ბადურის ვენების ოკლუზია, ირიდოციკლიტი	
სისხლძარღვთა დარღვევები		ვასკულიტი		
სუნთქვის, გულმკერდის და შუასაყარის დარღვევები	ხველა			
კუჭ-ნაწლავის დარღვევები	დიარეა, ღებინება, გულისრევა, ყაბზობა		პანკრეატიტი ⁽²⁾	
ჰეპატობილიარულ ი დარღვევები			ღვიძლის დაზიანება ^{(1)(2) (g)}	

სისტემის ორგანოთა კლასი	<u>ძალიან ხშირი</u>	<u>ხშირი</u>	<u>არახშირი</u>	<u>იშვიათი</u>
კანისა და კანქვეშა ქსოვილის დარღვევები	ფოტომგრძნობელ ობის რეაქცია, აქტინური კერატოზი, გამონაყარი, გამონაყარი მაკულო- პაპულარული, ქავილი, ჰიპერკერატოზი, ერითემა, პალმარ- პლანტარული ერითროდისესთე ზიის სინდრომი, ალოპეცია, მშრალი კანი, მზის დამწვრობა	პაპულარული გამონაყარი, პანიკულიტი (მათ შორის ერითემა კვანძოვანი), პილარული კერატოზი	ტოქსიკური ეპიდერმული ნეკროლიზი ^(e) , სტივენს-ჯონსონის სინდრომი ^(f)	წამლის რეაქცია ეოზინოფილი თ და სისტემური სიმპტომებით (1)(2)
კუნთოვანი და შემაერთებელი ქსოვილის დარღვევები	ართრალგია, მიალგია, კიდურების ტკივილი, კუნთოვანი ტკივილი, ზურგის ტკივილი	ართრიტი,	პლანტარული ფასციალური ფიბრომატოზი ^{(1) (2)} დუპუიტრენის კონტრაქტურა ^{(1) (2)}	

სისტემის ორგანოთა კლასი	<i>ძალიან ხშირი</i>	<i>ხშირი</i>	<i>არახშირი</i>	<i>იშვიათი</i>
თირკმელებისა და შარდის დარღვევები				მწვავე ინტერსტიციუ ლი ნეფრიტი (1)(2) (h), მწვავე მილაკოვანი ნეკროზი (1)(2) (so)
ზოგადი დარღვევები და შეყვანის ადგილის პირობები	დაღლილობა, პირექსია, პერიფერიული შემუპება, ასთენია			
გამოძიებები	,	ALT გაიზარდა ^(c) , ტუტე ფოსფატაზა გაიზარდა ^(c) , AST გაიზარდა ^(c) , ბილირუბინი გაიზარდა ^(c) GGT გაიზარდა ^(c) , წონა შემცირდა, ელექტროკარდიოგ რამის QT გახანგრძლივება, სისხლში კრეატინინის მომატება (1) (2) (so)		
დაზიანება, მოწამვლა და პროცედურული გართულებები		რადიაციული ტოქსიკურობის გამძლიერება (1) (2) (i)		

(1) მოვლენები, რომლებიც მოწოდებულია ყველა კვლევის უსაფრთხოების ანგარიშებიდან

(2) მოვლენები, რომლებიც მოწოდებულია პოსტ მარკეტინგული წყაროებიდან

(3) მიზეზობრივი კავშირი სამკურნალო პროდუქტსა და გვერდით მოვლენას შორის არის მინიმუმ გონივრული შესაძლებლობა.

(4) მანამდე არსებული ქრონიკული NRAS მუტაციის მქონე მიელომონოციტური ლეიკემიის პროგრესირება

(5) მანამდე არსებული KRAS მუტაციის მქონე პანკრეასის ადენოკარცინომის პროგრესირება

საექვო გვერდითი რეაქციების შეტყობინება

ღვიძლის ფერმენტების ზრდა ^(c)

III ფაზის კლინიკურ კვლევაში მოხსენებული ღვიძლის ფერმენტების დარღვევები მოცემულია ქვემოთ, პაციენტების პროპორციის სახით, რომლებმაც განიცადეს გადასვლა ღვიძლის ფერმენტების დარღვევების: საწყისიდან მე-3 ან მე-4 ხარისხზე

- ძალიან ხშირი: GGT
- ხშირი: ALT, ტუტე ფოსფატაზა, ბილირუბინი
- არახშირი: AST

არ ყოფილა მე-4 ხარისხის ALT, ტუტე ფოსფატაზას ან ბილირუბინის მომატება.

ღვიძლის დაზიანება^(g)

კლინიკისტა და მეცნიერთა საერთაშორისო ექსპერტთა სამუშაო ჯგუფის მიერ შემუშავებული კრიტერიუმების საფუძველზე ღვიძლის დაზიანება განისაზღვრა, როგორც რომელიმე შემდეგი ლაბორატორიული დარღვევა/ანომალია:

- $\geq 5x$ ULN ALT
- $\geq 2x$ ULN ALP (ALP -ს მომატების სხვა მიზეზის გარეშე)
- $\geq 3x$ ULN ALT ბილირუბინის კონცენტრაციის ერთდროული მომატებით $> 2x$ ULN

კანის ბრტყელუჯრედოვანი კარცინომა^(d) (cuSCC)

cuSCC-ის შემთხვევები დაფიქსირდა პაციენტებში, რომლებიც მკურნალობდნენ ვემურაფენიბით. cuSCC-ის სიხშირე ვემურაფენიბით ნამკურნალებ პაციენტებში კვლევების განმავლობაში იყო დაახლოებით 20%. ამოკვეთილი დაზიანებების უმეტესობა, რომელიც დადიაგნოზდა/განიხილებოდა დამოუკიდებელი ცენტრალური დერმატოპათოლოგიური ლაბორატორიის მიერ, კლასიფიცირებული იყო, როგორც SCC-კერატოაკანტომის ქვეტიპი ან დაზიანება შერეული კერატოაკანტომის მახასიათებლებით (52%). დაზიანებების უმეტესობა კლასიფიცირებული როგორც "სხვა" (43%) იყო კეთილთვისებიანი კანის დაზიანება (მაგ., verruca vulgaris, აქტინური კერატოზი, კეთილთვისებიანი კერატოზი, კისტა/კეთილთვისებიანი კისტა). CuSCC ჩვეულებრივ ვლინდებოდა მკურნალობის დასაწყისში, საშუალო 7-დან 8 კვირამდე პერიოდში. პაციენტებიდან, რომლებსაც განუვითარდათ cuSCC, დაახლოებით 33%-ს განუვითარდა > 1 შემთხვევა, საშუალოდ 6 კვირამდე პერიოდში. cuSCC-ის შემთხვევები ჩვეულებრივ იმართებოდა მარტივი ამოკვეთით და პაციენტები ძირითადად აგრძელებდნენ მკურნალობას დოზის ცვლილების გარეშე (იხ. ქვეთავები 4.2 და 4.4).

არაკანის ბრტყელუჯრედოვანი კარცინომა (non-cuSCC)

არა-cuSCC-ის შემთხვევები დაფიქსირდა პაციენტებში, რომლებიც იღებდნენ ვემურაფენიბს კლინიკურ კვლევებში ჩარიცხვისას. ზედამხედველობა არა cuSCC-ზე უნდა მოხდეს ისე, როგორც ეს აღწერილია ქვეთავში 4.4.

ახალი პირველადი მელანომა

კლინიკურ კვლევებში დაფიქსირდა ახალი პირველადი მელანომის შემთხვევები. ეს შემთხვევები იმართებოდა ამოკვეთით და პაციენტები განაგრძობდნენ მკურნალობას დოზის კორექტირების გარეშე. უნდა განხორციელდეს კანის დაზიანებების მონიტორინგი, როგორც ეს აღწერილია ქვეთავში 4.4.

რადიაციული ტოქსიკურობის გაძლიერება⁽ⁱ⁾

დაფიქსირებული შემთხვევები მოიცავს „გახსენების ფენომენს“, კანის რადიაციულ დაზიანებას, რადიაციულ პნევმონიტს, რადიაციულ ეზოფაგიტს, რადიაციულ პროქტიტს, რადიაციულ ჰეპატიტს, რადიაციულ ცისტიტს და რადიაციული ნეკროზს.

III ფაზის კლინიკურ კვლევაში (MO25515, N= 3219), დაფიქსირდა რადიაციული ტოქსიკურობის გაძლიერების უფრო მაღალი სიხშირე, როდესაც პაციენტები იღებდნენ სხივურ თერაპიას ვემურაფენიბით თერაპიამდე და მის დროს (9.1%) იმ პაციენტებთან

შედარებით, რომლებიც იღებდნენ სხივურ თერაპიას და ვემურაფენიბს ერთდროულად (5.2 %) ან მათ შემთხვევაში, ვისი სხივური თერაპიის კურსიც იყო ჩატარებული ვემურაფენიბის მიღებამდე (1.5%).

ჰიპერმგრძნობელობის რეაქციები ^(e)

სერიოზული ჰიპერმგრძნობელობის რეაქციები, მათ შორის ანაფილაქსია, აღინიშნა ვემურაფენიბით მკურნალობის დროს. მძიმე ჰიპერმგრძნობელობის რეაქციები შეიძლება მოიცავდეს სტივენს-ჯონსონის სინდრომს, გენერალიზებულ გამონაყარს, ერითემას ან ჰიპოტენზიას. პაციენტებში, რომლებსაც აღენიშნებოდა მძიმე ჰიპერმგრძნობელობის რეაქციები, ვემურაფენიბით მკურნალობა სამუდამოდ უნდა შეწყდეს (იხ. ქვეთავი 4.4).

დერმატოლოგიური რეაქციები ^(f)

მძიმე დერმატოლოგიური რეაქციები დაფიქსირდა პაციენტებში, რომლებიც იღებდნენ ვემურაფენიბს, მათ შორის სტივენს-ჯონსონის სინდრომის და ტოქსიკური ეპიდერმული ნეკროლიზის იშვიათი შემთხვევების სახით ძირითად კლინიკურ კვლევაში. პაციენტებში, რომლებსაც აღენიშნებოდა მძიმე დერმატოლოგიური რეაქცია, ვემურაფენიბით მკურნალობა სამუდამოდ უნდა შეწყდეს.

QT გახანგრძლივება

ცენტრალიზებული ეკგ მონაცემების ანალიზებმა, ღია უკონტროლო II ფაზის QT ქვე-კვლევიდან 132 პაციენტში, რომლებიც იღებენ ვემურაფენიბს 960 მგ ორჯერ დღეში (NP22657), აჩვენა მედიკამენტის ექსპოზიციაზე(მიღებაზე) დამოკიდებული QTc გახანგრძლივება. საშუალო QTc ეფექტი რჩებოდა სტაბილური მკურნალობის პირველი თვის შემდეგ მაჩვენებლით 12-15 ms შორის, ამასთან ყველაზე დიდი საშუალო QTc გახანგრძლივება (15.1 ms; ზედა 95% CI: 17.7 ms) დაფიქსირებული იყო პირველი 6 თვის განმავლობაში (n=90 პაციენტი). ორ პაციენტს (1.5%) განუვითარდა მკურნალობის გადაუდებელი აბსოლუტური QTc მნიშვნელობები >500 ms (CTC 3 ხარისხი) და მხოლოდ ერთ პაციენტს (0.8%) გამოავლინა QTc ცვლილება საწყისიდან >60 ms (იხ. ქვეთავი 4.4).

თირკმლის მწვავე დაზიანება ^(h)

დაფიქსირდა თირკმელების ტოქსიკურობის შემთხვევები ვემურაფენიბის გამოყენებისას, დაწყებული კრეატინინის მომატებიდან მწვავე ინტერსტიციულ ნეფრიტამდე და მწვავე მილაკოვანი ნეკროზის განვითარებამდე; ზოგიერთი შემთხვევა დაფიქსირდა დეჰიდრატაციის მოვლენების დროს. შრატში კრეატინინის მომატება ძირითადად იყო მსუბუქი (>1 1.5x ULN) ზომიერამდე (>1.5 3x ULN) და შექცევადი ბუნების (იხ. ცხრილი 4).

ცხრილი 4: კრეატინინის ცვლილება საბაზისო მონაცემთან შედარებით III ფაზის კვლევაში

	ვემურაფენიბი (%)	დაკარბაზინი (%)
≥ 1 ხარისხი შეცვლა საწყისიდან ნებისმიერ ხარისხამდე	27.9	6.1
შეცვალეთ ≥ 1 ხარისხი საწყისიდან მე-3 ან	1.2	1.1

უფრო მაღალ ხარისხამდე		
• მე-3 ხარისხამდე	0.3	0.4
• მე-4 ხარისხამდე	0.9	0.8

ცხრილი 5: თირკმლის მწვავე დაზიანების შემთხვევები III ფაზის კვლევაში

	ვემურაფენიბი (%)	დაკარბაზინი (%)
თირკმლის მწვავე დაზიანების შემთხვევები *	10.0	1.4
თირკმელის მწვავე დაზიანების შემთხვევები, რომლებიც დაკავშირებულია დეჰიდრატიაციის მოვლენებთან	5.5	1.0
დოზა შეცვლილია თირკმლის მწვავე დაზიანებისთვის	2.1	0

ყველა პროცენტი გამოიხატება შემთხვევების სახით იმ პაციენტებში, რომლებიც იღებდნენ თითოეულ სამკურნალო პროდუქტს.

* მოიცავს თირკმლის მწვავე დაზიანებას, თირკმლის უკმარისობას და ლაბორატორიულ ცვლილებებს, რომლებიც შეესაბამება თირკმლის მწვავე დაზიანებას.

სარკოიდოზი ⁽¹⁾

სარკოიდოზის შემთხვევები დაფიქსირდა პაციენტებში, რომლებიც მკურნალობდნენ ვემურაფენიბით, ძირითადად კანზე, ფილტვებზე და თვალებში. უმეტეს შემთხვევაში, ვემურაფენიბით მკურნალობა გრძელდებოდა (შენარჩუნებული იყო) და სარკოიდოზის მოვლენები ალაგდა ან ისიც ნარჩუნდებოდა/პერსისტირებდა.

განსაკუთრებული პოპულაციები

ხანდაზმულები

III ფაზის კვლევაში, 336 პაციენტიდან ოთხმოცდაოთხი (28%), რომლებსაც ქონდათ არარეზექტირებადი ან მეტასტაზური მელანომა, რომლებიც მკურნალობდნენ ვემურაფენიბით, იყო ≥ 65 წელის. ხანდაზმულ პაციენტებში (≥ 65 წელზე მეტი) შეიძლება განვითარდეს გვერდითი რეაქციები, მათ შორის euSCC, მადის დაქვეითება და გულის მხრივ დარღვევები (კარდიალური დარღვევები).

სქესი

ვემურაფენიბის კლინიკურ კვლევებში მე-3 ხარისხის გვერდითი რეაქციები რომლებიც უფრო ხშირად მოხსენებული იყო ქალებში, ვიდრე მამაკაცებში იყო გამონაყარი, ართრალგია და ფოტომგრძნობელობა.

პედიატრიული პოპულაცია

ბავშვებში და მოზარდებში ვემურაფენიბის უსაფრთხოება დადგენილი არ არის. ექვსი მოზარდი პაციენტის შემთხვევაში, რომლებიც ჩართული იყვნენ კლინიკურ კვლევაში უსაფრთხოების ახალი მაჩვენებლები არ დაფიქსირებულა.

საექვო გვერდითი რეაქციების შეტყობინება

საექვო გვერდითი რეაქციების შესახებ შეტყობინება მნიშვნელოვანია პრეპარატის ავტორიზაციის შემდეგ. ის საშუალებას იძლევა მუდმივი მონიტორინგი გვექონდეს სამკურნალო პროდუქტის სარგებელი/რისკის ბალანსზე. ჯანდაცვის სპეციალისტებს სთხოვენ შეატყობინონ ნებისმიერი საექვო არასასურველი რეაქცია ეროვნული მოხსენების სისტემის მეშვეობით.

4.9 დოზის გადაჭარბება

არ არსებობს სპეციფიური ანტიდოტი ვემურაფენიბის დოზის გადაჭარბებისთვის. პაციენტებს, რომლებსაც განუვითარდებათ გვერდითი რეაქციები, უნდა მიიღონ შესაბამისი სიმპტომური მკურნალობა. კლინიკურ კვლევებში ვემურაფენიბის დოზის გადაჭარბების შემთხვევები არ დაფიქსირებულა. დოზის გადაჭარბების სავარაუდო შემთხვევაში, ვემურაფენიბი უნდა შეწყდეს/შეჩერდეს და დაიწყოს დამხმარი მკურნალობა.

5. ფარმაკოლოგიური თვისებები

5.1 ფარმაკოდინამიკური თვისებები

ფარმაკოთერაპიული ჯგუფი: ანტინეოპლაზიური საშუალებები, პროტეინ კინაზას ინჰიბიტორი, ATC კოდი: L01EC01

მოქმედების მექანიზმი და ფარმაკოდინამიკური ეფექტები

ვემურაფენიბი არის BRAF სერინ-ტრონინ კინაზას ინჰიბიტორი. BRAF გენის მუტაციები იწვევს BRAF ცილების კონსტიტუციურ აქტივაციას, რამაც შეიძლება გამოიწვიოს უჯრედების პროლიფერაცია ასოცირებული ზრდის ფაქტორების გარეშე.

ბიოქიმიურ ანალიზებში გენერირებულმა/გამოვლენილმა პრეკლინიკურმა მონაცემებმა აჩვენა, რომ ვემურაფენიბს შეუძლია ძლიერად დათრგუნოს BRAF კინაზები გამააქტიურებელი კოდონ 600 მუტაციებით (ცხრილი 6).

ცხრილი 6: ვემურაფენიბის კინაზას ინჰიბიტორის აქტივობა სხვა დანარჩენი BRAF კინაზებთან მიმართებაში

კინაზა	მოსალოდნელი სიხშირე V600 მუტაციაზე დადებით მელანომაში ⁽¹⁾	ინჰიბიტორული კონცენტრაცია 50 (ნმ)
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}	N/A	39

⁽¹⁾ შეფასებულია 16,403 მელანომის შემთხვევის საფუძველზე დადასტურებულ BRAF კოდონ 600 მუტაციით COSMIC მონაცემთა ბაზაში, გამოცემა 71 (ნოემბერი. 2014)

ეს ინჰიბიტორული ეფექტი დადასტურდა ERK ფოსფორილირებისა და უჯრედული ანტიპროლიფერაციის ანალიზში მელანომის ხელმისაწვდომ უჯრედულ ხაზებში, რომლებიც ხასიათდებიან BRAF V600-მუტაციით. უჯრედულ ანტიპროლიფერაციის ანალიზებში ინჰიბიტორული კონცენტრაცია 50 (IC50) V600 მუტაციური უჯრედების ხაზების მიმართ (V600E, V600R, V600D და V600K მუტაციური უჯრედების ხაზები) მერყეობდა 0.016-დან 1.131 μ M-მდე, მაშინ როცა IC50 ტიპის BRAF ველური ტიპის უჯრედების წინააღმდეგ იყო 12.06 და 14.32 μ M, შესაბამისად. შესაბამისად.

IC50

BRAF-ის მუტაციის სტატუსის განსაზღვრა

. ვემურაფენიბის მიღებამდე პაციენტებს უნდა ჰქონდეთ BRAF V600 მუტაციაზე დადებითი სიმსივნის სტატუსი ვალიდური ტესტით დადასტურებული. II და III ფაზის კლინიკურ კვლევებში, დაშვებული პაციენტები გამოვლინდა რეალურ დროში პოლიმერაზული ჯაჭვური რეაქციის ანალიზის გამოყენებით (cobas 4800 BRAF V600 მუტაციის ტესტი). ამ ტესტს აქვს CE მარკირება და გამოიყენება დნმ-ის BRAF მუტაციის სტატუსის შესაფასებლად, რომლის აღებაც ხდება ფორმალინში ფიქსირებული, და შემდგომ პარაფინში ჩაყალიბებული (FFPE) სიმსივნური ქსოვილიდან. ეს მეთოდი შექმნილია/შემუშავებული მაღალი მგრძნობელობის მქონე BRAF V600E მუტაციის გამოსავლენად (5%-მდე V600E თანმიმდევრობა FFPE-დან მიღებული დნმ-დან ველური ტიპის თანმიმდევრობის ფონზე). არაკლინიკური და კლინიკური კვლევები რეტროსპექტული სექვენირების/თანმიმდევრობის ანალიზით აჩვენებს, რომ ტესტი ასევე გამოავლენს/აღმოაჩენს ნაკლებად გავრცელებულ BRAF V600D მუტაციებს და V600K მუტაციებს დაბალი მგრძნობელობით. არაკლინიკური და კლინიკური კვლევებიდან ხელმისაწვდომი ნიმუშებიდან (n=920), რომლებიც იყო მუტაციაზე დადებითი კოზასის ტესტით და დამატებით გაანალიზებული სექვენირებით/თანმიმდევრობით, არცერთი ნიმუში არ იყო იდენტიფიცირებული, როგორც ველური ტიპის როგორც Sanger, ასევე 454 სექვენირების მეთოდით.

კლინიკური ეფექტურობა და უსაფრთხოება

ვემურაფენიბის ეფექტურობა შეფასებული იყო III ფაზის კლინიკურ კვლევაში (NO25026) ჩართული 336 პაციენტში და II ფაზის ორ კლინიკურ კვლევაში (NP22657 და MO25743) ჩართული 278 პაციენტში. ყველა პაციენტს უნდა ჰქონოდა შორსწასული/გავრცელებული მელანომა BRAF V600 მუტაციით cobas 4800 BRAF V600 მუტაციის ტესტის მიხედვით დადასტურებული.

III ფაზის კვლევის შედეგები (NO25026) ადრე არანამკურნალევ პაციენტებში

ღია, მულტიცენტრული, საერთაშორისო, რანდომიზებული III ფაზის კვლევა მხარს უჭერს ვემურაფენიბის გამოყენებას ადრე არანამკურნალევ პაციენტებში BRAF V600E მუტაციაზე დადებითი არარეზექტირებადი ან მეტასტაზური მელანომით. პაციენტები რანდომიზირებულნი იყვნენ ვემურაფენიბით (960 მგ ორჯერ დღეში) ან დაკარბაზინით (1000 მგ/მ2 პირველ დღეს ყოველ 3 კვირაში) სამკურნალოდ.

სულ 675 პაციენტი რანდომიზირებული იყო ვემურაფენიბის (n=337) ან დაკარბაზინის (n=338) მისაღებად. პაციენტების უმეტესობა იყო მამაკაცი (56%) და თეთრკანიანი (99%), საშუალო ასაკი იყო 54 წელი (24% იყო $\geq$ 65 წელი), ყველა პაციენტს ჰქონდა ECOG

სტატუსი 0 ან 1, და პაციენტების უმრავლესობას ჰქონდა M1c დაავადების სტადია. (65%). კვლევის ერთობლივი ეფექტურობის საბოლოო წერტილები იყო საერთო გადარჩენა (OS) და პროგრესირების გარეშე გადარჩენა (PFS).

წინასწარ განსაზღვრულ შუალედურ ანალიზზე, 2010 წლის 30 დეკემბრის მონაცემების შეწყვეტით, დაფიქსირდა OS-ის ($p<0.0001$) და PFS ($p<0.0001$) მნიშვნელოვანი გაუმჯობესება (არასტრატეგიზირებული ლოგ-რანგის ტესტი) თანა-პირველ წერტილებში. მონაცემთა უსაფრთხოების მონიტორინგის საბჭოს (DSMB) რეკომენდაციით, ეს შედეგები გამოქვეყნდა 2011 წლის იანვარში და კვლევა შეიცვალა, რათა დაკარბაზინის ჯგუფის პაციენტებს შემდგომად ვემურაფენიბის ჯგუფში გადასვლა. შემდგომში ჩატარდა გადარჩენის შემდგომი ანალიზები, როგორც ეს აღწერილია ცხრილში 7.

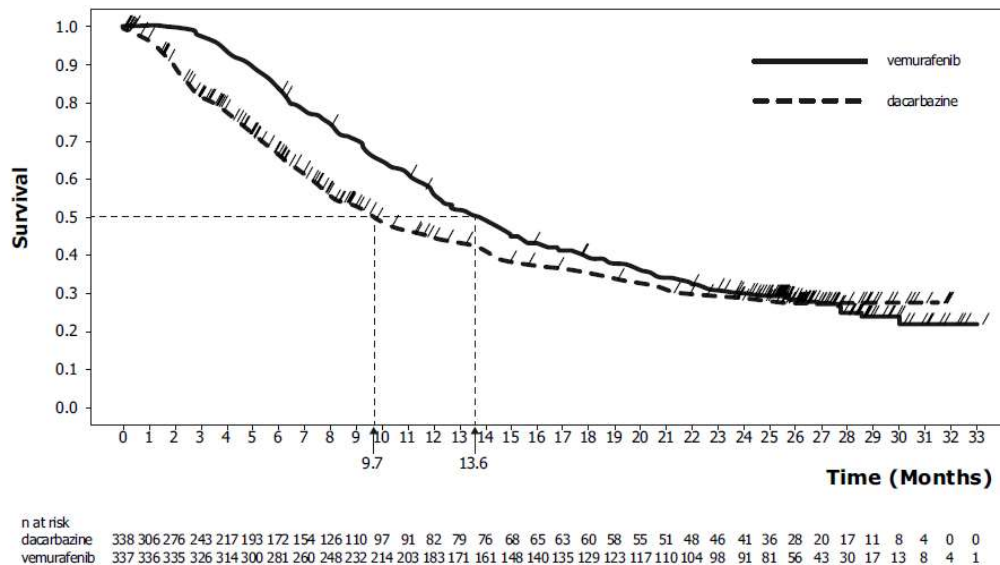
ცხრილი 7: საერთო გადარჩენა ადრე არანამკურნალებ პაციენტებში BRAF V600 მუტაციაზე დადებითი მელანომით კვლევის შეწყვეტის თარიღით (N=338 დაკარბაზინი, N=337 ვემურაფენიბი)

შეწყვეტის თარიღები	მკურნალობა	დაღუპულთა რაოდენობა (%)	რისკის კოეფიციენტი (95% CI)	გადაკვეთის მქონე პაციენტების რაოდენობა (%)
დეკემბერი 30, 2010	დაკარბაზინი	75 (22)	0.37 (0.26, 0.55)	0 (not applicable)
	ვემურაფენიბი	43 (13)		
მარტი 31, 2011	დაკარბაზინი	122 (36)	0.44 (0.33, 0.59) ^(w)	50 (15%)
	ვემურაფენიბი	78 (23)		
ოქტომბერი 3, 2011	დაკარბაზინი	175 (52)	0.62 (0.49, 0.77) ^(w)	81 (24%)
	ვემურაფენიბი	159 (47)		
თებერვალი 1, 2012	დაკარბაზინი	200 (59)	0.70 (0.57, 0.87) ^(w)	83 (25%)
	ვემურაფენიბი	199 (59)		
დეკემბერი 20, 2012	დაკარბაზინი	236 (70)	0.78 (0.64, 0.94) ^(w)	84 (25%)
	ვემურაფენიბი	242 (72)		

^(w) Censored results at time of cross-over

Non-censored results at time of cross-over: March 31 2011: HR (95% CI) = 0.47 (0.35, 0.62); October 3 2011: HR (95% CI) = 0.67 (0.54, 0.84); February 1 2012: HR (95% CI) = 0.76 (0.63, 0.93); December 20 2012: HR (95% CI) = 0.79 (0.66, 0.95)

სურათი 1 საერთო გადარჩენადობის ამსახავი განახლებული კაპლან-მაიერის მრუდები – არანამკურნალები პაციენტები (დეკემბერი 20, 2012)



ცხრილი 8 გვიჩვენებს მკურნალობის ეფექტს ყველა წინასწარ განსაზღვრული სტრატეგიკაციის ცვლადების მიმართ, რომლებიც დადგენილია როგორც პროგნოზული ფაქტორები.

ცხრილი 8: საერთო გადარჩენა ადრე არანამკურნალებ პაციენტებში BRAF V600 მუტაციაზე დადებითი მელანომით LDH-ით, სიმსივნის სტადიით და ECOG სტატუსით (პოსტ ჰოვ ანალიზი, 2012 წლის 20 დეკემბერი შეწყვეტა, ცენზურირებული შედეგები გადაკვეთის დროს)

სტრატეგიკაციის ცვლადი	N	რისკის კოეფიციენტი	95% ნდობის ინტერვალი
LDH normal	391	0.88	0.67; 1.16
LDH >ULN	284	0.57	0.44; 0.76
Stage IIIc/M1A/M1B	234	1.05	0.73; 1.52
Stage 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: ლაქტატდეჰიდროგენაზა, ECOG PS: აღმოსავლეთის გაერთიანებულ ონკოლოგთა ჯგუფის სტატუსი _Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status

ცხრილი 9 გვიჩვენებს პასუხის საერთო მაჩვენებელს და პროგრესირების გარეშე გადარჩენას ადრე არანამკურნალებ პაციენტებში BRAF V600 მუტაციაზე დადებითი მელანომით.

ცხრილი 9: პასუხის საერთო მაჩვენებელი და პროგრესირების გარეშე გადარჩენა ადრე არანამკურნალევ პაციენტებში BRAF V600 მუტაციაზე დადებითი მელანომით

	ვემურაფენიბი	დაკარბაზინი	p-მნიშვნელობა (x)
2010 წლის 30 დეკემბერი მონაცემთა შეწყვეტის თარიღი ^(y)			
საერთო რეაგირების მაჩვენებელი (95% CI)	48.4% (41.6%, 55.2%)	5.5% (2.8%, 9.3%)	<0.0001
პროგრესის გარეშე გადარჩენა რისკის კოეფიციენტი (95% CI)	0.26 (0.20, 0.33)		<0.0001
გართულებებს რაოდენობა (%)	104 (38%)	182 (66%)	
საშუალო PFS (თვეები (95% CI)	5.32 (4.86, 6.57)	1.61 (1.58, 1.74)	
2012 წლის 01 თებერვალი მონაცემების შეწყვეტის თარიღი ^(z)			
პროგრესის გარეშე გადარჩენა რისკის კოეფიციენტი (95% CI)	0.38 (0.32, 0.46)		<0.0001
გართულებებს რაოდენობა (%)	277 (82%)	273 (81%)	
საშუალო PFS (თვეები) (95% CI)	6.87 (6.14, 6.97)	1.64 (1.58, 2.07)	

(x) Unstratified log-rank test for PFS and Chi-squared test for Overall Response Rate.

(y) 2010 წლის 30 დეკემბრის მდგომარეობით, სულ 549 პაციენტი იყო შესაფასებელი PFS-სთვის და 439 პაციენტი იყო შეფასებული საერთო პასუხის მაჩვენებლით.

(z) 2012 წლის 1 თებერვლის მდგომარეობით, სულ 675 პაციენტი იყო შესაფასებელი PFS-ის შემდგომი ანალიზის განახლებისთვის.

სულ 57 პაციენტს 673-დან, რომელთა სიმსივნეები გაანალიზებული იყო რეტროსპექტულად, სექვენირების მეთოდის მიხედვით, მოხსენებული ჰქონდათ/დაუფიქსირდათ BRAF V600K მუტაციაზე დადებითი მელანომა NO25026-კვლევაში. მიუხედავად იმისა, რომ პაციენტთა მცირე რაოდენობის მონაცემებზე დაყრდნობით არის მიღებული, V600K-დადებითი სიმსივნეების მქონე პაციენტებში ეფექტურობის ანალიზებით შეიძლება ვივარაუდოთ ვემურაფენიბის ანალოგიური სარგებლის არსებობა OS, PFS-ის თვალსაზრისით და ასევე დადასტურებული საუკეთესო საერთო პასუხის არსებობა. მონაცემები არ არის ხელმისაწვდომი მელანომის მქონე პაციენტებში, რომლებსაც აქვთ იშვიათი BRAF V600 მუტაციები V600E-ის და V600K –ის გარდა.

II ფაზის კვლევის შედეგები (NP22657) პაციენტებში, რომელთაც ჰქონდათ მინიმუმ ერთი წარუმატებელი წინა თერაპია

II ფაზის ერთჯგუფიანი, მრავალცენტრიანი, მრავალეროვნული კვლევა ჩატარდა 132 პაციენტში, რომლებსაც ჰქონდათ BRAF V600E მუტაციაზე დადებითი მეტასტაზური მელანომა cobas 4800 BRAF V600 მუტაციური ტესტის მიხედვით და მიიღეს მინიმუმ ერთი წინასწარი თერაპიული კურსი. საშუალო ასაკი იყო 52 წელი, პაციენტთა 19% იყო 65 წელზე უფროსი. პაციენტების უმრავლესობა იყო მამაკაცი (61%), თეთრკანიანი (99%) და ჰქონდა M1c სტადიის დაავადება (61%). პაციენტთა 49 პროცენტს აღენიშნებოდა ≥ 2 წარუმატებელი წინა თერაპია.

საშუალო შემდგომი დაკვირვების 12.9 თვის განმავლობაში (დიაპაზონი, 0.6-დან 20.1-მდე), დადასტურებული საუკეთესო საერთო პასუხის მაჩვენებლის (CR + PR) პირველადი საბოლოო წერტილი, რომელიც შეფასებული იყო დამოუკიდებელი განხილვის კომიტეტის (IRC) მიერ იყო 53% (95% CI: 44). %, 62%). საშუალო საერთო გადარჩენადობა შეადგენა 15.9 თვეს (95% CI: 11.6, 18.3). გადარჩენის საერთო მაჩვენებელი მე-6 თვისთვის იყო 77% (95% CI: 70%, 85%) და მე-12 თვისთვის იყო 58% (95% CI: 49%, 67%).

NP22657-ში ჩართული 132 პაციენტიდან ცხრას ჰქონდა V600K მუტაციაზე დადებითი სიმსივნე რეტროსპექტული Sanger-ის სექვენირების მიხედვით. ამ პაციენტებს შორის, 3-ს ჰქონდა PR, 3-ს ჰქონდა SD, 2-ს ჰქონდა PD და ერთი არ იყო შეფასებადი.

II ფაზის კვლევის შედეგები (MO25743) პაციენტებში ტვინის მეტასტაზებით

ვემურაფენიბის ერთჯგუფიანი, მულტიცენტრული კვლევა (N = 146) ჩატარდა მოზრდილ პაციენტებში ჰისტოლოგიურად დადასტურებული მეტასტაზური მელანომით, რომელსაც აქვს BRAF V600 მუტაცია (cobas 4800 BRAF V600 მუტაციის ტესტის მიხედვით) და ახლავს ტვინის მეტასტაზები. კვლევა მოიცავდა ერთდროულად ორ კოჰორტას:

- კოჰორტა 1 რომელშიც ჩართულია ადრე არანამკურნალევი პაციენტები (N = 90): პაციენტები, რომლებსაც არ მიუღიათ თავის ტვინის მეტასტაზების საწინააღმდეგო წინასწარი მკურნალობა; ნებადართული იყო მეტასტაზური მელანომის წინასწარი სისტემური თერაპია, BRAF ინჰიბიტორებისა და MEK ინჰიბიტორების გამოკლებით.
- კოჰორტა 2 რომელშიც ჩართულია ადრე ნამკურნალევი პაციენტები (N = 56): პაციენტები, რომლებსაც ადრე ჩატარებული აქვთ თავის ტვინის მეტასტაზების საწინააღმდეგო მკურნალობა და დაავადების პროგრესირება გამოვლინდა ამ მკურნალობის შემდეგ. პაციენტებისთვის, რომლებსაც მკურნალობდნენ სტერეოტაქსიური რადიოთერაპიის (SRT) ან ქირურგიული ჩარევით, RECIST-ით შეფასებული ტვინის ახალი დაზიანება უნდა განვითარდეს წინა თერაპიის შემდეგ.

სულ კვლევაში ჩაერთო/დარეგისტრირდა 146 პაციენტი. პაციენტების უმრავლესობა იყო მამაკაცი (61.6%) და თეთრკანიანი (92.5%), ხოლო საშუალო ასაკი იყო 54 წელი (დიაპაზონი 26-დან 83 წლამდე). პაციენტები ერთმანეთის ანალოგიურად განაწილებული ორ კოჰორტას შორის. ტვინის სამიზნე დაზიანებების საშუალო რაოდენობა საწყის ეტაპზე იყო 2 (დიაპაზონი 1-დან 5-მდე), ორივე კოჰორტაში.

კვლევის პირველადი ეფექტურობის მიზანი იყო საუკეთესო საერთო პასუხის მაჩვენებელი (BORR) მეტასტაზური მელანომის მქონე პაციენტების ტვინში ადრე არანამკურნალევი ტვინის მეტასტაზებით, როგორც შეფასდა დამოუკიდებელი განხილვის კომიტეტის (IRC) მიერ.

კვლევის მეორადი მიზნები მოიცავდა ვემურაფენიბის ეფექტურობის შეფასებას BORR-ის გამოყენებით ადრე ნამკურნალევი პაციენტების ტვინში, ასევე მეორად მიზნებს

წარმოადგენდა : პასუხის ხანგრძლივობა (DOR), პროგრესირების გარეშე გადარჩენა (PFS) და საერთო გადარჩენა (OS) მელანომის მქონე პაციენტებში, რომელთაც მეტასტაზები აქვთ თავის ტვინში (იხ. ცხრილი 10).

ცხრილი 10: ვემურაფენიბის ეფექტურობა თავის ტვინის მეტასტაზების მქონე პაციენტებში

	კოჰორტი 1 წინასწარ ნამკურნალები n = 90	კოჰორტი 2 წინასწარ ნამკურნალები n = 56	საერთო n = 146
BORR ^a in brain Responders 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 ტვინში (n) მედიანა (თვე) (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 ექსტრაკრანიალური n (%) ^a	26 (32.9%)	9 (22.5%)	35 (29.4%)
PFS - საერთო ჯამში მედიანა (თვეები) ^e (95% CI) ^d	3.7 (3.6, 3.7)	3.7 (3.6, 5.5)	3.7 (3.6, 3.7)
PFS - მხოლოდ ტვინი მედიანა (თვეები) ^e (95% CI) ^d	3.7 (3.6, 4.0)	4.0 (3.6, 5.5)	3.7 (3.6, 4.2)
OS მედიანა (თვეები) (95% CI) ^d	8.9 (6.1, 11.5)	9.6 (6.4, 13.9)	9.6 (6.9, 11.5)

^a საუკეთესო საერთო დადასტურებული პასუხის კოეფიციენტი, როგორც შეფასებულია დამოუკიდებელი განხილვის კომიტეტის მიერ, გამოხმაურებულთა რაოდენობა n (%)

^b ორმხრივი 95% Clopper-Pearson-ის სარწმუნოობი/სანდოობის კოეფიციენტი (CI)

^c პასუხის ხანგრძლივობა, როგორც შეფასებულია დამოუკიდებელი განხილვის კომიტეტის მიერ

^d კაპლან-მერიეთ შეფასებული (Kaplan-Meier)

^e შეფასებულია მკვლევარის მიერ

პედიატრიული პოპულაცია

I ფაზის კვლევის შედეგები (NO25390) პედიატრიულ პაციენტებში

ჩატარდა I ფაზის დოზის გაზრდის კვლევა, რომელიც აფასებდა ვემურაფენიბის გამოყენებას IIIC ან IV სტადიის BRAF V600 მუტაციის დადებითი მელანომის მქონე ექვს მოზარდ პაციენტში. ყველა ნამკურნალე პაციენტი იყო მინიმუმ 15 წლის და იწონიდა მინიმუმ 45 კგ. სამი პაციენტი მკურნალობდა ვემურაფენიბით 720 მგ ორჯერ დღეში, ხოლო სამი პაციენტი მკურნალობდა ვემურაფენიბით 960 მგ ორჯერ დღეში. მაქსიმალური ასატანი/ტოლერანტული დოზის დადგენა ვერ მოხერხდა. მიუხედავად იმისა, რომ დაფიქსირდა სიმსივნის გარდამავალი რეგრესირების ეპიზოდები, საუკეთესო საერთო პასუხის მაჩვენებელი (BORR) იყო 0% (95% CI: 0%, 46%) დადასტურებული პასუხების საფუძველზე. კვლევა შეწყდა პაციენტები დაბალი ჩართულობის გამო. პედიატრიული გამოყენების შესახებ ინფორმაციისთვის იხილეთ ქვეთავი 4.2.

5.2 ფარმაკოკინეტიკური თვისებები

ვემურაფენიბი არის IV კლასის ნივთიერება (დაბალი ხსნადობა და გამტარიანობა), ბიოფარმაცევტიკის კლასიფიკაციის სისტემაში აღწერილი კრიტერიუმების მიხედვით/გამოყენებით. ვემურაფენიბის ფარმაკოკინეტიკური პარამეტრები განისაზღვრა არაკომპარტატული ანალიზის გამოყენებით I და III ფაზის კვლევებში (20 პაციენტი 15 დღის შემდეგ 960 მგ ორჯერ დღეში და 204 პაციენტი წონასწორულ მდგომარეობაში 22 დღეს) ისევე როგორც პოპულაციის PK ანალიზით 458 პაციენტის გაერთიანებული მონაცემების გამოყენებით. ამ პაციენტებს შორის 457 თეთრკანიანი იყო.

აბსორბცია

ბიოშელწევადობა წონასწორულ მდგომარეობაში მერყეობდა 32-დან 115%-მდე (საშუალოდ 64%) ინტრავენური მიკროდოზის მიმართ, I ფაზის კვლევაში უკონტროლო კვების პირობებით 4 პაციენტში BRAF V600 დადებითი ავთვისებიანი სიმსივნეებით.

ვემურაფენიბი შეიწოვება საშუალო T_{max} -ით დაახლოებით 4 საათის განმავლობაში 960 მგ ერთჯერადი დოზის შემდეგ (ოთხი 240 მგ ტაბლეტი). ვემურაფენიბი ავლენს მაღალ პაციენტთა შორის ცვალებადობას. II ფაზის კვლევაში, AUC_{0-8h} და C_{max} 1-ელ დღეს იყო 22.1 ± 12.7 მკგ-სთ/მლ და 4.1 ± 2.3 მკგ/მლ. დაგროვება ხდება ვემურაფენიბის დღეში ორჯერ მრავალჯერადი დოზის მიღებისას. არაკომპარტულ ანალიზში, 960 მგ ვემურაფენიბის ორჯერ დღეში მიღების შემდეგ, მე-15 დღე / დღე 1 თანაფარდობა მერყეობდა 15-დან 17-ჯერამდე AUC -სთვის და 13-დან 14-ჯერამდე C_{max} -ისთვის, რაც იძლევა AUC_{0-8} სთ-ს და C_{max} -ს 380.2 ± 143.6 მკგ-სთ/მლ და 56.7 ± 21.8 მკგ/მლ, შესაბამისად, წონასწორობის პირობებში.

საკვები (მაღალი ცხიმოვანი კვება) ზრდის ვემურაფენიბის ერთჯერადი 960 მგ დოზის ბიოშელწევადობას. საშუალო გეომეტრიული თანაფარდობა ნაკვებსა და უზმო მდგომარეობებს შორის C_{max} და AUC იყო 2.5 და 4.6-დან 5.1-ჯერადი, შესაბამისად. საშუალო T_{max} გაიზარდა 4-დან 7.5 საათამდე, როდესაც ვემურაფენიბის ერთჯერადი დოზა მიღებული იყო საკვებთან ერთად.

საკვების გავლენა ვემურაფენიბის სტაბილურ მდგომარეობაში ექსპოზიციაზე ამჟამად უცნობია. ვემურაფენიბის მუდმივად ცარიელ კუჭზე მიღებამ შეიძლება გამოიწვიოს სტაბილური მდგომარეობის მნიშვნელოვნად დაბალი ექსპოზიცია, ვიდრე ვემურაფენიბის მუდმივად მიღებამ ჭამის დროს ან ჭამიდან ცოტა ხნის შემდეგ. მოსალოდნელია, რომ ვემურაფენიბის ცარიელ კუჭზე დროდადრო მიღებას აქვს შეზღუდული გავლენა წონასწორული მდგომარეობის ექსპოზიციაზე/ზემოქმედებაზე, წონასწორობის დროს ვემურაფენიბის მაღალი დაგროვების გამო. უსაფრთხოებისა და ეფექტურობის მონაცემები

ძირითადი კვლევებიდან შეგროვდა იმ პაციენტებისგან, რომლებიც იღებდნენ ვემურაფენიბის საკვებთან ერთად ან მის გარეშე.

ექსპოზიციის ცვალებადობა შეიძლება ასევე განვითარდეს კუჭ-ნაწლავის სითხის შემცველობის, შიგთავსის მოცულობის, pH-ის, პერესტალტიკის/მოძრაობისა და შიგთავსის კუჭიდან გადასვლის დროისა და ნაღვლის შემადგენლობის განსხვავების გამო.

წონასწორულ მდგომარეობაში, ვემურაფენიბის საშუალო ექსპოზიცია პლაზმაში სტაბილურია 24-საათიანი ინტერვალის განმავლობაში, როგორც ეს მითითებულია საშუალო თანაფარდობით, რაც შეადგენს - 1.13 პლაზმის კონცენტრაციებს შორის დილის დოზის მიღებამდე და 2-4 საათის შემდეგ. პერორალური დოზირების შემდეგ, მეტასტაზური მელანომის მქონე პაციენტების პოპულაციისთვის შეწოვის სიჩქარის მუდმივა შეფასებულია როგორც - 0.19 სთ⁻¹ (101% პაციენტთა ცვალებადობას შორის).

განაწილება

ვემურაფენიბის პოპულაციის განაწილების აშკარა მოცულობა მეტასტაზური მელანომის მქონე პაციენტებში შეფასებულია, როგორც 91 ლ (64.8% პაციენტების ცვალებადობას შორის). ის ძლიერად უკავშირდება ადამიანის პლაზმის ცილებს *in vitro* (>99%).

ბიოტრანსფორმაცია

ვემურაფენიბის და მისი მეტაბოლიტების ფარდობითი პროპორციები დახასიათებული იყო ადამიანის მასის ბალანსის კვლევაში ¹⁴C-მონიშნული ვემურაფენიბის პერორალურად შეყვანილი ერთჯერადი დოზით. CYP3A4 არის პირველადი ფერმენტი, რომელიც პასუხისმგებელია ვემურაფენიბის მეტაბოლიზმზე *in vitro* გარემოში. კონიუგაციის მეტაბოლიტები (გლუკურონიდაცია და გლიკოზილაცია) ასევე გამოვლინდა ადამიანებში. თუმცა, ძირითადი ნაერთი იყო უპირატესი კომპონენტი (95%) პლაზმაში. მიუხედავად იმისა, რომ მეტაბოლიზმის შედეგად არ ხდება პლაზმაში შესაბამისი რაოდენობის მეტაბოლიტების მოხვედრა, არ არის გამორიცხული მეტაბოლიზმის მნიშვნელობა ექსკრეციისთვის..

ელიმინაცია/აღმოფხვრა

ვემურაფენიბის პოპულაციის აშკარა კლირენსი მეტასტაზური მელანომის მქონე პაციენტებში შეადგენს 29,3 ლ/დღეში (31,9% პაციენტთა ცვალებადობას შორის). პოპულაციის ელიმინაციის ნახევარგამოყოფის პერიოდი შეფასებული პოპულაციის PK ანალიზით ვემურაფენიბისთვის არის 51.6 საათი (ინდივიდუალური ნახევარგამოყოფის შეფასების მე-5 და 95 პროცენტული დიაპაზონი არის 29.8 - 119.5 საათი).

ადამიანის მასის ბალანსის ვემურაფენიბის კვლევაში, რომელიც შეყვანილი იყო პერორალურად, დოზის საშუალოდ 95% აღდგენილი იყო 18 დღის განმავლობაში. ვემურაფენიბთან დაკავშირებული მასალის უმეტესი ნაწილი (94%) გამოიდევენა ორგანიზმიდან ფეკალური მასებით და <1% გამოიყო შარდში. როგორც გამოირკვა თირკმელების მეშვეობით ელიმინაციას არ აქვს არსებითი მნიშვნელობა ვემურაფენიბის ელიმინაციისთვის, მაშინ როცა უცვლელი ნაერთების ბილიარული ექსკრეცია შეიძლება იყოს ელიმინაციის მნიშვნელოვანი გზა. ვემურაფენიბი არის P-გპ-ის სუბსტრატი და ინჰიბიტორი *in vitro* გარემოში.

განსაკუთრებული პოპულაციები

ხანდაზმულები

პოპულაციის PK ანალიზზე დაყრდნობით, ასაკს არ აქვს სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი გავლენა ვემურაფენიბის ფარმაკოკინეტიკაზე.

სქესი

პოპულაციის ფარმაკოკინეტიკურმა ანალიზმა აჩვენა 17%-ით მეტი აშკარა კლირენსი (CL/F) და 48%-ით მეტი აშკარა განაწილების მოცულობა (V/F) მამაკაცებში, ვიდრე ქალებში. გაურკვეველია, ეს არის სქესის თუ სხეულის ზომის ეფექტი. თუმცა, ექსპოზიციაში განსხვავებები არ არის საკმარისად დიდი, რათა გამართლებული იყოს დოზის კორექცია სხეულის ზომის ან სქესის მიხედვით.

თირკმლის უკმარისობა

პოპულაციის ფარმაკოკინეტიკური ანალიზის მიხედვით, რომელიც მიღებულია კლინიკური კვლევების მონაცემების გამოყენებით, მეტასტაზური მელანომით დაავადებულ პაციენტებში, თირკმლის მსუბუქი და ზომიერი უკმარისობა არ ახდენს გავლენას ვემურაფენიბის აშკარა კლირენსზე (კრეატინინის კლირენსი >40 მლ/წთ). არ არსებობს მონაცემები თირკმლის მძიმე უკმარისობის მქონე პაციენტებში (იხ. ქვეთავები 4.2 და 4.4).

ღვიძლის უკმარისობა

პრეკლინიკური მონაცემებისა და ადამიანის მასის ბალანსის კვლევის საფუძველზე ცნობილია, რომ ვემურაფენიბის ძირითადი ნაწილი გამოიყოფა ღვიძლის მეშვეობით. კლინიკური კვლევების მონაცემების გამოყენებით მიღებულ პოპულაციის ფარმაკოკინეტიკური ანალიზის მიხედვით ირკვევა, რომ მეტასტაზური მელანომით დაავადებულ პაციენტებში, AST და ALT-ის სამჯერ მომატებამ ნორმის ზედა ზღვართან მიმართებაში, არ იმოქმედა ვემურაფენიბის აშკარა კლირენსზე. მონაცემები არასაკმარისია ვემურაფენიბის ფარმაკოკინეტიკაზე მეტაბოლური ან ექსკრეციული ღვიძლის უკმარისობის ეფექტის დასადგენად (იხ. ქვეთავები 4.2 და 4.4).

პედიატრიული პოპულაცია

შეზღუდული ფარმაკოკინეტიკური მონაცემები 15-დან 17 წლამდე ასაკის ექვსი მოზარდი პაციენტისგან, IIIC ან IV სტადიის BRAF V600 მუტაციის დადებითი მელანომით, ვარაუდობს, რომ ვემურაფენიბის ფარმაკოკინეტიკური მახასიათებლები მოზარდებში ზოგადად მსგავსია მოზრდილებში დაფიქსირებული ფარმაკოკინეტიკური მახასიათებლებისა. პედიატრიული გამოყენების შესახებ ინფორმაციისთვის იხილეთ ქვეთავი 4.2.

5.3 პრეკლინიკური უსაფრთხოება

ვემურაფენიბის პრეკლინიკური უსაფრთხოების პროფილი შეფასებული იყო ვირთხებში, ძაღლებში და კურდღლებში.

განმეორებითი დოზის ტოქსიკოლოგიურმა კვლევებმა გამოავლინა ღვიძლი და ძვლის ტვინი, როგორც სამიზნე ორგანოები ძაღლებში. შექცევადი ტოქსიკური ეფექტები

(ჰეპატოცელულარული ნეკროზი და დეგენერაცია) ღვიძლში რომელიც დაფიქსირდა მოსალოდნელი კლინიკური ექსპოზიციასთან შედარებით უფრო დაბალი (AUC შედარებებზე დაფუძნებული) ექსპოზიციის დროს აღინიშნა ძაღლების 13-კვირიან კვლევაში. ძვლის ტვინის ფოკალური ნეკროზი აღინიშნა ერთ ძაღლში ნაადრევად შეწყვეტილ 39-კვირიან BID ძაღლის კვლევაში მოსალოდნელი კლინიკური ექსპოზიციის მსგავსი ექსპოზიციების დროს (AUC შედარებებზე დაყრდნობით). ძვლის ტვინის ციტოტოქსიურობის in vitro კვლევაში, მცირე ციტოტოქსიურობა დაფიქსირდა ვირთხის, ძაღლისა და ადამიანის ზოგიერთ ლიმფო-ჰემატოპოეზურ უჯრედებში კლინიკურად შესაბამის კონცენტრაციებში.

ვემურაფენიბს ახასიათებს ფოტოტოქსიურობა in vitro გარემოში, თავგების კულტივირებულ ფიბრობლასტებზე UVA დასხივების შემდეგ, მაგრამ არა in vivo ვირთხების კვლევაში 450 მგ/კგ/დღე-მდე დოზის გამოყენების შემთხვევაში (მოსალოდნელი კლინიკურ ექსპოზიციაზე დაბალი ექსპოზიციის დროს (AUC შედარების საფუძველზე)). ვემურაფენიბის სპეციფიური კვლევები არ ჩატარებულა ცხოველებზე ნაყოფიერებაზე ზემოქმედების შესაფასებლად. თუმცა, განმეორებითი დოზის ტოქსიკურობის კვლევებში არ გამოვლინდა ჰისტოლოგიური ცვლილებები მამრი და მდედრი ვირთხების და ძაღლების რეპროდუქციული ორგანოებიდან აღებულ მასალაში, ზელბორაფის 450 მგ/კგ/დღეში -მდე დოზების მიღებისას (მოსალოდნელი კლინიკურ ექსპოზიციაზე დაბალი ექსპოზიციის დროს AUC შედარების საფუძველზე). ტერატოგენურობა არ დაფიქსირებულა ემბრიოფეტალურ განვითარების კვლევებში ვირთხებსა და კურდღლებში, 250 მგ/კგ/დღეში და 450 მგ/კგ/დღეში დოზებით გამოყენებისას შესაბამისად, რამაც განაპირობა ზელბორაფის ექსპოზიცია მოსალოდნელი კლინიკური ექსპოზიციის ქვემოთ (AUC შედარებაზე დაფუძნებული). თუმცა, ემბრიოფეტალური განვითარების კვლევებში ექსპოზიციები დაბალი იყო კლინიკურ ექსპოზიციაზე დაფუძნებული AUC შედარებაზე, ამიტომ ძნელია იმის განსაზღვრა, თუ რამდენად შესაძლებელია რომ ეს შედეგები ექსტრაპოლირებული იყოს ადამიანებზე. ამიტომ არ არის გამორიცხული რომ ვემურაფენიბს ქონდეს ეფექტი ნაყოფზე. კვლევები პრე და პოსტნატალურ განვითარებასთან დაკავშირებით არ ჩატარებულა.

არ იყო გამოვლენილი გენოტოქსიურობის ნიშნები in vitro ანალიზებში (ბაქტერიული მუტაცია [AMES Assay], ადამიანის ლიმფოციტების ქრომოსომის აბერაცია) და არც in vivo ვირთხების ძვლის ტვინის მიკრობირთვულ ტესტში, რომელიც ჩატარდა ვემურაფენიბით.

კანცეროგენურობის კვლევები არ ჩატარებულა ვემურაფენიბთან მიმართებაში.

6. ფარმაცევტული მახასიათებლები

6.1 შემავსებლები

ტაბლეტის გული

ნატრიუმის კროსკარმელოზა
კოლოიდური უწყლო სილიციუმი
მაგნიუმის სტეარატი
ჰიდროქსიპროპილცელულოზა

ტაბლეტის გარსი

პოლივინილის სპირტი
ტიტანის დიოქსიდი (E171)
მაკროგოლი 3350
ტალკი
რკინის წითელი ოქსიდი (E172)

6.2 შეუთავსებლობა

არ შეესაბამება.

6.3 შენახვის ვადა

3 წელი.

6.4 შენახვის განსაკუთრებული სიფრთხილის ზომები

შენახეთ ორიგინალ შეფუთვაში ტენიანობისგან დასაცავად.

6.5 კოლოფის შემცველობა

ალუმინის/ალუმინის პერფორირებული ერთეული დოზის ბლისტერები.
შეფუთვის ზომა: 56 x 1 გარსით დაფარული ტაბლეტი (7 ბლისტერი 8 x 1 ტაბლეტი)

6.6 განკარგვის განსაკუთრებული სიფრთხილის ზომები

ნებისმიერი გამოუყენებელი სამკურნალო პროდუქტი ან ნარჩენი მასალა უნდა განადგურდეს ადგილობრივი მოთხოვნების შესაბამისად.

7. მარკეტინგის ავტორიზაციის მფლობელი

Roche რეგისტრაცია GmbH გერმანია
და/ან
F. Hoffmann-La Roche Ltd. შვეიცარია

8. მარკეტინგის ავტორიზაციის მფლობელის ნომერი

EU/1/12/751/001

9. პირველი ავტორიზაციის თარიღი / ავტორიზაციის განახლება

პირველი ავტორიზაციის თარიღი: 17 თებერვალი 2012
ბოლო განახლების თარიღი: 22 სექტემბერი 2016

10. ტექსტის განახლების/გადახედვის თარიღი

აღნიშნული მედიკამენტის შესახებ დეტალური ინფორმაცია მოცემულია ევროპის წამლის სააგენტოს ვებგვერდზე <http://www.ema.europa.eu>.

პრეპარატის გამოყენების ინსტრუქცია: ინფორმაცია მომხმარებლისთვის

ზელბორაფი 240 მგ შემოგარსული ტაბლეტები
ვემურაფენიბი

ყურადღებით წაკითხეთ ეს ბროშურა თავიდან ბოლომდე, სანამ ამ წამლის მიღებას დაიწყებთ, რადგან ის შეიცავს თქვენთვის მნიშვნელოვან ინფორმაციას.

- შეინახეთ ეს ბროშურა. შეიძლება მისი ხელმეორედ წაკითხვა დაგჭირდეთ.
- თუ გაქვთ დამატებითი კითხვები, დაუსვით ისინი თქვენს ექიმს.
- ეს წამალი დანიშნულია მხოლოდ თქვენთვის. არ გადასცეთ ის სხვებს. სხვებს მან შეიძლება ზიანი მოუტანოს, მიუხედავად იმისა, რომ მათი დაავადების სიმპტომები შესაძლოა იგივე იყოს, როგორც თქვენი დაავადების.
- თუ გექნებათ რაიმე სახის გვერდითი მოვლენა, გაესაუბრეთ თქვენს ექიმს. ეს შეიძლება იყოს ნებისმიერი შესაძლო გვერდითი მოვლენები, რომლებიც ამ ბროშურაში არ არის ჩამოთვლილი. იხილეთ ქვეთავი 4.

რა შედის ამ ბროშურაში

1. რა არის ზელბორაფი და რისთვის გამოიყენება ის
2. რა უნდა იცოდეთ ზელბორაფის მიღებამდე
3. როგორ უნდა მიიღოთ ზელბორაფი
4. შესაძლო გვერდითი მოვლენები
5. ზელბორაფის შენახვის წესები
6. პაკეტის შემადგენლობა და სხვა ინფორმაცია

1. რა არის ზელბორაფი და რისთვის გამოიყენება ის

ზელბორაფი არის კიბოს საწინააღმდეგო მედიკამენტი, რომელიც შეიცავს აქტიურ ნივთიერებას სახელწოდებით ვემურაფენიბი. ზელბორაფით მკურნალობენ მოზრდილ პაციენტებს მელანომით, რომელიც გავრცელებულია სხეულის სხვა ნაწილებში ან რომლის ქირურგიული ამოკვეთა შეუძლებელია.

მისი გამოყენება შეიძლება პაციენტებში, რომელთა სიმსივნე შეიცვალა (განიცადა მუტაცია) “BRAF” გენში. ამ ცვლილებას შესაძლოა გამოეწვიოს მელანომის განვითარება.

ზელბორაფი მოქმედებს ამ მოდიფიცირებული გენიდან მიღებულ ცილებზე და ანელებს ან აჩერებს სიმსივნის განვითარებას.

2. რა უნდა იცოდეთ ზელბორაფის მიღებამდე

არ მიიღოთ ზელბორაფი:

- თუ ხართ ალერგიული ვემურაფენიბის ან ამ წამლის ნებისმიერი სხვა შემადგენელი ნივთიერების მიმართ (ჩამოთვლილია ამ ბროშურის ქვეთავში 6) ალერგიული რეაქციები შესაძლოა გამოვლინდეს შემდეგი სიმპტომებით: სახის, ტუჩების ან ენის შეშუპება, სუნთქვის გაძნელება, გამონაყარი ან გულის წასვლის შეგრძნება.

გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები

გაესაუბრეთ თქვენს ექიმს ზელბორაფის მიღებამდე.

ალერგიული რეაქციები

- ზელბორაფის მიღების დროს შეიძლება განვითარდეს ალერგიული რეაქციები და ისინი შეიძლება იყოს მძიმე. შეწყვიტეთ ზელბორაფის მიღება და დაუყოვნებლივ მოითხოვეთ სამედიცინო დახმარება, თუ გაქვთ ალერგიული რეაქციის ისეთი

სიმპტომები, როგორცაა სახის, ტუჩების ან ენის შეშუპება, სუნთქვის გაძნელება, გამონაყარი ან გულის წასვლის შეგრძნება.

კანის მძიმე რეაქციები

- **ზელბორაფის მიღების დროს შეიძლება განვითარდეს კანის მძიმე რეაქციები.** შეწყვიტეთ ზელბორაფის მიღება და დაუყოვნებლივ დაუკავშირდით თქვენს ექიმს, თუ გაქვთ კანზე გამონაყარი რომელიმე შემდეგი სიმპტომით: ბუშტუკები კანზე, ბუშტუკები ან წყლულები პირში, კანის აქერცვლა, ცხელება, სახის, ხელების ან ფეხის გულების გაწითლება ან შეშუპება.

სიმსივნის არსებობა ანამნეზში

- **უთხარით თქვენს ექიმს, თუ ადრე გქონდათ მელანომისგან განსხვავებული სიმსივნე, რადგან ზელბორაფმა შეიძლება გამოიწვიოს გარკვეული ტიპის სიმსივნეების პროგრესირება.**

რეაქცია სხივურ თერაპიაზე

- **უთხარით თქვენს ექიმს, თუ ადრე ჩატარებული გაქვთ სხივური თერაპია, ან აპირებთ მის ჩატარებას, რადგან ზელბორაფმა შეიძლება გააუარესოს სხივური თერაპიის გვერდითი მოვლენები.**

დარღვევები გულის მხრივ

- **უთხარით თქვენს ექიმს, თუ გქონდათ დარღვევები გულის მხრივ, მაგ. გულის ელექტრული აქტივობის შეცვლა, რომელიც ცნობილია „QT ინტერვალის გახანგრძლივების“ სახელით. თქვენი ექიმი ჩაგიტარებთ გამოკვლევებს თქვენი გულის ფუნქციონირების შესასწავლად ზელბორაფით მკურნალობამდე და მკურნალობის შემდეგ. საჭიროების შემთხვევაში თქვენმა ექიმმა შესაძლოა დროებით შეწყვიტოს მკურნალობა ან საერთოდ მოხსნას მედიკამენტი.**

თვალის პრობლემები

- **ზელბორაფით მკურნალობის პერიოდში თქვენმა ექიმმა აუცილებლად უნდა შეგიმოწმოს თვალები. დაუყოვნებლივ უთხარით თქვენს ექიმს, თუ მკურნალობის პერიოდში გაქვთ ტკივილი, შეშუპება ან გაწითლება თვალის არეში, მხედველობის დაბინდვა ან მხედველობის სხვა ცვლილებები.**

დარღვევები ძვალ-კუნთოვანი სისტემის/შემადრთველი ქსოვილის მხრივ

- **უთხარით თქვენს ექიმს, თუ გაქვთ ხელის გულების რაიმე უჩვეულო გასქელება, რომელსაც ახლავს თითებში დაჭიმულობის შეგრძნება ან ფეხის გულების უჩვეულო გასქელება, რომელიც შეიძლება იყოს მტკივნეული.**

თქვენი კანის გასინჯვა მკურნალობამდე, მკურნალობის დროს და შემდეგ

- **თუ ამჩნევთ რაიმე ცვლილებებს თქვენს კანში ამ მედიკამენტის მიღების დროს, დაუყოვნებლივ გასაუბრეთ თქვენს ექიმს.**
- მკურნალობის დროს და მკურნალობის დამთავრებიდან 6 თვემდე პერიოდის განმავლობაში თქვენმა ექიმმა რეგულარულად უნდა ჩაგიტაროთ კანის დათვალიერება/გასინჯვა იმის შესამოწმებლად, ხომ არ გაქვთ კანის გარკვეული სახის კიბო - „კანის ბრტყელუჯრედოვანი კარცინომა“.
- ჩვეულებრივ, ეს დაავადება ჩნდება მზით დაზიანებულ კანზე, არ ვრცელდება და მისი განკურნება შესაძლებელია ქირურგიული მკურნალობით.
- თუ თქვენი ექიმი დაგისვამთ ამ ტიპის კიბოს დიაგნოზს, ის თავად უმკურნალებს მას ან მოგცემთ მიმართვას სხვა ექიმთან სამკურნალოდ.

- გარდა ამისა, თქვენმა ექიმმა უნდა შეგიმოწმოს თავი, კანი, პირის ღრუ და ლიმფური ჯირკვლები, და რეგულარულად ჩაგიტაროთ კომპიუტერული ტომოგრაფია. ეს არის პრევენციული ღონისძიება იმ შემთხვევისთვის, თუ თქვენს სხეულში ბრტყელუჯრედოვანი კარცინომა განვითარდება. გარდა ამისა, მკურნალობის დაწყებამდე და დამთავრებისას რეკომენდებულია სასქესო ორგანოების გამოკვლევები (ქალებისთვის) და სწორი ნაწლავის გამოკვლევები.
- თქვენ შეიძლება გაგიჩნდეთ მელანომის ახალი დაზიანების კერები ზელბორაფის მიღების დროს. ამ დაზიანების კერებს, ჩვეულებრივ, ამოკვეთენ ქირურგიულად, პაციენტები კი აგრძელებენ მკურნალობას. როგორც ზემოთ იყო მითითებული, ამ დაზიანების კერების მონიტორინგი ხდება კანის ბრტყელუჯრედოვანი კარცინომისთვის.

თირკმლის ან ღვიძლის პრობლემები

- **უთხარით თქვენს ექიმს, თუ გაქვთ თირკმლის ან ღვიძლის პრობლემები.** შესაძლოა, ამ პრობლემებმა გავლენა იქონიოს ზელბორაფის აქტივობაზე. გარდა ამისა, ზელბორაფით მკურნალობის დაწყებამდე და მკურნალობის დროს თქვენი ექიმი ჩაგიტარებთ სისხლის ანალიზებს ღვიძლის და თირკმლის ფუნქციების შესაფასებლად.

მზისგან დაცვა

- ზელბორაფით მკურნალობის დროს თქვენ შეიძლება უფრო მგრძნობიარე გახდეთ მზის სინათლის მიმართ და მიიღოთ დამწვრობა, რომელიც შესაძლოა იყოს სერიოზული. მკურნალობის განმავლობაში **მოერიდეთ პირდაპირი მზის სხივების ზემოქმედებას კანზე.**
- თუ მზეზე გასვლას აპირებთ:
 - ჩაიცვით ტანსაცმელი, რომელიც დაიცავს თქვენს კანს, მათ შორის თავზე, სახეზე, მკლავებზე და ფეხებზე;
 - გამოიყენეთ ტუჩის ბალზამი და ფართო სპექტრის მზისგან დამცავი კრემი (მზისგან დაცვის ფაქტორი (SPF) - არანაკლებ 30, კრემის წასმა აუცილებელია 2-3 საათში ერთხელ).
- ამით თავს დაიცავთ მზისგან გამოწვეული დამწვრობისგან.

ბავშვები და მოზარდები

ზელბორაფი არ არის რეკომენდებული ბავშვებისა და მოზარდებისთვის. უცნობია, თუ რა გავლენას ახდენს ზელბორაფი 18 წლის ასაკამდე ადამიანებზე.

სხვა მედიკამენტები და ზელბორაფი

მკურნალობის დაწყებამდე უთხარით თქვენს ექიმს, თუ ღებულობთ, ახლახან მიიღეთ, ან შესაძლოა მიიღოთ რაიმე სხვა მედიკამენტი (მათ შორის ისინი, რომლებიც თქვენთვის შეიძინეთ აფთიაქში, სუპერმარკეტში ან სამედიცინო მაღაზიაში). ეს უაღრესად მნიშვნელოვანია, რადგან ერთსა და იმავე დროს ერთზე მეტი მედიკამენტის მიღებამ შესაძლოა გააძლიეროს ან შეამციროს მედიკამენტების მოქმედება.

კერძოდ, უთხარით თქვენს ექიმს, თუ ღებულობთ:

- მედიკამენტებს, რომლებიც მოქმედებს გულისცემაზე:
 - მედიკამენტებს გულის რითმის მოსაწესრიგებლად (მაგ. ქინიდინი, ამიოდარონი)
 - დეპრესიის საწინააღმდეგო მედიკამენტებს (მაგ. ამიტრიპტილინი, იმიპრამინი)
 - ბაქტერიული ინფექციების საწინააღმდეგო მედიკამენტებს (მაგ. აზიტრომიცინი, კლარიტრომიცინი)

- გულისრევის და ღებინების საწინააღმდეგო მედიკამენტები (მაგ. ონდანსეტრონი, დომპერიდონი)
- მედიკამენტებს, რომლებიც ძირითადად გამოიყოფა მეტაბოლიზმში მონაწილე ცილებით სახელწოდებით CYP1A2 (მაგ. კოფეინი, ოლანზაპინი, თეოფილინი), CYP3A4 (მაგ. ორალური კონტრაცეპტივები), ან სახელწოდებით CYP2C8.
- მედიკამენტებს, რომლებიც ზემოქმედებს ცილაზე სახელწოდებით P-გლიკოპროტეინი (P-gp) ან სარმევე ჯირკვლის კიბოს რეზისტენტობის ცილაზე (BCRP) (მაგ. ვერაპამილი, ციკლოსპორინი, რიტონავირი, ქინიდინი, იტრაკონაზოლიმ გეფიტინიბი).
- მედიკამენტებს, რომლებზეც შეიძლება იმოქმედოს ცილამ სახელწოდებით P-გლიკოპროტეინი (P-gp) (მაგ. ალისკირენი, კოლხიკინი, დიგოქსინი, ევეროლიმუსი, ფექსოფენადინი) ან სარმევე ჯირკვლის კიბოს რეზისტენტობის ცილამ (BCRP) (მაგ. მეტოტრექსატი, მიტოქსანტრონი, როსუვასტატინი).
- მედიკამენტებს, რომლებიც ასტიმულირებენ მეტაბოლიზმში მონაწილე ცილებს სახელწოდებით CYP3A4, ან გლუკურონიდაციის სახელწოდებით ცნობილ მეტაბოლიზმის პროცესებს (მაგ. რიფამპიცინი, რიფაბუტინი, კარბამაზეპინი, ფენიტოინი ან მცენარე კრაზანა)
- მედიკამენტებს, რომლებიც ძლიერად თრგუნავენ მეტაბოლიზმში მონაწილე ცილას სახელწოდებით CYP3A4 (მაგ. რიტონავირი, საქვინავირი, ტელიტრომიცინი, კეტოკონაზოლი, იტრაკონაზოლი, ვორიკონაზოლი, პოსაკონაზოლი, ნეფაზოდონი, ატაზანავირი)
- მედიკამენტ ვარფარინს, რომელიც გამოიყენება თრომბების წარმოქმნის პრევენციისთვის
- მედიკამენტს სახელწოდებით იპილიმუმაბი, რომელიც მელანომის სამკურნალო მეორე მედიკამენტია. არ არის რეკომენდებული ამ მედიკამენტის კომბინირება ზელბორაფთან ღვიძლზე მისი მომატებული ტოქსიკური გავლენის გამო.

თუ ღებულობთ რომელიმეს ამ მედიკამენტებიდან (ან თუ არ ხართ დარწმუნებული), ზელბორაფის მიღებამდე გაესაუბრეთ თქვენს ექიმს.

ორსულობა და ძუძუთი კვება

- **გამოიყენეთ ჩასახვის საწინააღმდეგო (კონტრაცეფციის) შესაბამისი მეთოდი მკურნალობის დროს და მინიმუმ 6 თვის განმავლობაში მკურნალობის დამთავრების შემდეგ.** ზელბორაფმა შეიძლება დააქვეითოს ზოგიერთი პერორალური კონტრაცეპტივის ეფექტიანობა. უთხარით თქვენს ექიმს, თუ ღებულობთ პერორალურ კონტრაცეპტივს.
- არ არის რეკომენდებული ზელბორაფის მიღება ორსულობის დროს გარდა იმ შემთხვევისა, როდესაც თქვენი ექიმი თვლის, რომ დადისთვის მოტანილი სარგებელი აჭარბებს რისკს, რომელიც არსებობს ბავშვისთვის. არ არსებობს ინფორმაცია ზელბორაფის უსაფრთხოების შესახებ ორსულ ქალებში. უთხარით თქვენს ექიმს, თუ ორსულად ხართ ან გეგმავთ დაორსულებას.
- უცნობია, გადადის თუ არა ზელბორაფი დედის რძეში. არ არის რეკომენდებული ძუძუთი კვება ზელბორაფით მკურნალობის პერიოდში.

თუ ხართ ორსულად ან ძუძუთი კვებავთ ბავშვს, ფიქრობთ, რომ შესაძლოა იყოთ ორსულად ან გეგმავთ ბავშვის გაჩენას, ამ წამლის მიღებამდე გაიარეთ კონსულტაცია თქვენს ექიმთან.

ავტომატური მართვა და მექანიზმების გამოყენება

ზელბორაფს აქვს გვერდითი მოვლენები, რომლებსაც შეუძლია იმოქმედოს ავტომობილის მართვის ან მექანიზმების გამოყენების უნარზე. გაითვალისწინეთ სისუსტე და მხედველობის პრობლემები, რომლებიც შეიძლება გახდეს ავტომობილის მართვის აკრძალვის მიზეზი.

მნიშვნელოვანი ინფორმაცია ზელბორაფის ზოგიერთი შემადგენელი ნივთიერების შესახებ

ეს მედიკამენტი შეიცავს 1 მმოლ-ზე ნაკლებ ნატრიუმს (23 მგ) თითოეულ ტაბლეტზე, ანუ შეიძლება ჩაითვალოს, რომ ის ნატრიუმს პრაქტიკულად არ შეიცავს.

3. როგორ უნდა მიიღოთ ზელბორაფი

ყოველთვის მიიღეთ ეს წამალი ზუსტად თქვენი ექიმის მითითების მიხედვით. თუ არ ხართ დარწმუნებული, გადაამოწმეთ თქვენს ექიმთან.

რამდენი ტაბლეტი უნდა მიიღოთ

- რეკომენდებული დოზაა 4 ტაბლეტი დღეში ორჯერ (სულ 8 ტაბლეტი).
- მიიღეთ 4 ტაბლეტი დილით. შემდეგ მიიღეთ 4 ტაბლეტი საღამოს.
- თუ გექნებათ გვერდითი მოვლენები, თქვენმა ექიმმა შესაძლოა გადაწყვიტოს თქვენი მკურნალობის გაგრძელება უფრო დაბალი დოზით. ყოველთვის მიიღეთ ზელბორაფი ზუსტად თქვენი ექიმის მითითების მიხედვით.
- ღებინების შემთხვევაში, განაგრძეთ ზელბორაფის მიღება ჩვეულებრივად და არ მიიღოთ დამატებით დოზა.

ტაბლეტების მიღება

- არ მიიღოთ ზელბორაფი უზმოდ რეგულარულად.
- ჩაყლაპეთ ტაბლეტები მთლიანად წყლის მიყოლებით. არ დალეჭოთ ან არ გატეხოთ ტაბლეტები.

თუ მიიღეთ იმაზე მეტი ზელბორაფი, ვიდრე უნდა მიგელოთ

თუ თქვენ მიიღეთ ზელბორაფი იმაზე მეტი რაოდენობით, ვიდრე უნდა მიგელოთ, დაუყოვნებლივ უთხარით ამის შესახებ თქვენს ექიმს. ძალიან დიდი რაოდენობით ზელბორაფის მიღებამ შეიძლება გაზარდოს გვერდითი მოვლენების განვითარების ალბათობა და მათი სიმძიმე. ზელბორაფის დოზის გადაჭარბების შემთხვევები არ არის აღნიშნული.

თუ დაგავიწყდათ ზელბორაფის მიღება

- თუ დაგავიწყდათ დოზის მიღება და თქვენი მომდევნო დოზის მიღებამდე 4 საათზე მეტია დარჩენილი, მიიღეთ გამოტოვებული დოზა, როგორც კი გაახსენდებათ. შემდეგ მიიღეთ თქვენი მომდევნო დოზა დადგენილ დროს.
- თუ თქვენი მომდევნო დოზის მიღებამდე 4 საათზე ნაკლებია დარჩენილი, აღარ მიიღოთ გამოტოვებული დოზა. შემდეგ მიიღეთ თქვენი მომდევნო დოზა დადგენილ დროს.
- არ დალიოთ ორმაგი დოზა გამოტოვებული დოზის შესავსებად.

თუ წყვეტთ ზელბორაფის მიღებას

მნიშვნელოვანია გააგრძელოთ ზელბორაფის მიღება იმ ხანგრძლივობით, როგორც თქვენმა ექიმმა დაგინიშნათ. თუ გაქვთ დამატებითი კითხვები ამ წამლის გამოყენებასთან დაკავშირებით, ჰკითხეთ თქვენს ექიმს.

4. შესაძლო გვერდით მოვლენები

ისე, როგორც ყველა წამალმა, შესაძლოა ზელობორაფმაც გამოიწვიოს გვერდითი მოვლენები, თუმცა ისინი ყველა პაციენტს არ უვითარდება.

სერიოზული ალერგიული რეაქციები

თუ გაქვთ რომელიმე ჩამოთვლილი სიმპტომებიდან:

- სახის, ტუჩების და ენის შეშუპება
- სუნთქვის გაძნელება
- გამონაყარი
- გულის წასვლის შეგრძნება.

დაუყოვნებლივ დაურეკეთ ექიმს. აღარ მიიღოთ ზელობორაფი მანამ, სანამ ექიმს არ გაესაუბრებით.

სხივური თერაპიის გვერდითი მოვლენების გაუარესება შეიძლება მოხდეს იმ პაციენტებში, რომლებსაც ჩაუტარდათ სხივური თერაპია ზელობორაფით მკურნალობამდე, მკურნალობის დროს ან შემდეგ. აღნიშნული შეიძლება განვითარდეს სხივური თერაპიის ჩატარების ადგილებზე, როგორცაა კანი, საყლაპავი მილი, შარდის ბუშტი, ღვიძლი, სწორი ნაწლავი და ფილტვები.

დაუყოვნებლივ უთხარით თქვენს ექიმს, თუ გაქვთ რომელიმე ამ სიმპტომებიდან:

- კანზე გამონაყარი, ბუშტუკები, აქერცვლა ან კანის გაუფერულება
- ქოშინი, რომელსაც შესაძლოა ახლდეს ხველა, ცხელება ან შემცივნება (პნევმონია)
- ყლაპვის გაძნელება ან ტკივილი ყლაპვის დროს, ტკივილი გულ-მკერდის არეში, კუჭის წვა ან მჟავის რეფლუქსი (ეზოფაგაიტი).

თუ ამჩნევთ რაიმე ცვლილებებს თქვენს კანზე, დაუყოვნებლივ გასაუბრეთ თქვენს ექიმს.

ქვემოთ ჩამოთვლილია გვერდითი მოვლენები სიხშირის მიხედვით:

მაღიან ხშირი (შეიძლება ჰქონდეს 10-დან 1-ზე მეტ ადამიანს):

- გამონაყარი, ქავილი, კანის სიმშრალე ან აქერცვლა
- კანის პრობლემები, მათ შორის მეჭეჭები
- გარკვეული ტიპის კანის კიბო (კანის ბრტყელუჯრედოვანი კარცინომა)
- პალმარულ-პლანტარული სინდრომი (ე. ი. ხელებსა და ფეხებზე სიწითლე, კანის აქერცვლა ან ბუშტუკების გაჩენა)
- მზის დამწვრობა, მომატებული მგრძნობელობა მზის სხივების მიმართ
- უმადობა
- თავის ტკივილი
- გემოვნების შეცვლა
- დიარეა (ფაღარათი)
- ყაბზობა
- გულისრევა, ღებინება
- თმის ცვენა
- კუნთების ან სახსრების ტკივილი, ძვლების და კუნთების ტკივილი
- კიდურების ტკივილი
- ზურგის/წელის ტკივილი
- დაღლილობის შეგრძნება (სისუსტე)
- თავბრუსხვევა
- ცხელება
- შეშუპება, ჩვეულებრივ - ქვემო კიდურებში (პერიფერიული შეშუპება)

- ხველა.

ხშირი (შეიძლება ჰქონდეს 10-დან 1-მდე ადამიანს):

- გარკვეული ტიპის კანის კიბო (ბაზალურუჯრედოვანი კარცინომა, ახალი პირველადი მელანომა)
- ქსოვილების გასქელება ხელისგულის ქვეშ, რომელმაც შეიძლება გამოიწვიოს თითების შინაგანი დაჭიმულობა; ამ სიმპტომმა, თუ ის მძიმე იქნება, შესაძლოა შეზღუდოს შრომის უნარი
- თვალების ანთება (უვეიტი)
- ბელის დამბლა (სახის პარეზი, რომელიც ხშირად შექცევადია)
- ჩხვლეტის ან წვის შეგრძნება ხელებსა და ფეხებში
- სახსრების ანთება
- თმის ძირების ანთება
- წონის დაქვეითება
- სისხლძარღვების ანთება
- პრობლემებმა ნერვების მხრივ შეიძლება გამოიწვიოს ტკივილი, მგრძნობელობის დაკარგვა და/ან კუნთების სისუსტე (პერიფერიული ნეიროპათია)
- ღვიძლის ფუნქციური ტესტების შედეგების ცვლილება (ალანინამინოტრანსფერაზას, ტუტე ფოსფატაზას და ბილირუბინის რაოდენობის მომატება)
- გულის ელექტრული აქტივობის ცვლილებები (QT სეგმენტის გახანგრძლივება)
- კანქვეშა ცხიმოვანი ქსოვილის ანთება
- თირკმლის ფუნქციური ანალიზების პათოლოგიური შედეგები (კრეატინინის რაოდენობის მომატება სისხლში)
- ღვიძლის ფუნქციური ტესტების შედეგების ცვლილება (გამაგლუტამილტრანსფერაზას რაოდენობის მომატება)
- სისხლის თეთრი უჯრედების რაოდენობის დაქვეითება (ნეიტროპენია).

იშვიათი (შეიძლება ჰქონდეს 100-დან დაახლოებით 1 ადამიანს):

- ალერგიული რეაქციები, რომლებმაც შეიძლება გამოიწვიოს სახის შეშუპება და სუნთქვის გაძნელება
- სისხლის მიმოქცევის შეწყვეტა თვალის ერთ-ერთ ნაწილში (ბადურას ვენის ოკლუზია/დახშობა)
- პანკრეასის ანთება
- ცვლილებები ღვიძლის ლაბორატორიულ ტესტებში ან ღვიძლის დაზიანება, მათ შორის ღვიძლის მძიმე დაზიანება, როდესაც ამ დაზიანების ხარისხი არ აძლევს ღვიძლს ნორმალურად ფუნქციონირების საშუალებას
- გარკვეული ტიპის კანის კიბო (კანის გარეშე ბრტყელუჯრედოვანი კარცინომა)
- ღრმა ქსოვილების გასქელება ფეხის გულის ქვეშ, რომელმაც შეიძლება გამოიწვიოს შრომის უუნარობა ან იყოს მძიმე

იშვიათი (შეიძლება ჰქონდეს 1000-დან 1-მდე ადამიანს):

- გარკვეული ტიპის ადრე არსებული კიბოს პროგრესირება RAS მუტაციებით (ქრონიკული მიელომონოციტური ლეიკემია, პანკრეასის ადენოკარცინომა)
- კანის მძიმე ტიპის რეაქციები, რომლებსაც ახასიათებს გამოწყარი ცხელებით და შინაგანი ორგანოების, მაგ. ღვიძლის და თირკმლის ანთებით
- ანთებითი დაავადება, რომელიც უპირატესად აზიანებს კანს, ფილტვებს და თვალს (სარკოიდოზი)

- თირკმლის დაზიანების ტიპები, რომლებსაც ახასიათებს ანთება (მწვავე ინტერსტიციული ნეფრიტი) ან თირკმლის მილაკების დაზიანება (მწვავე მილაკოვანი ნეკროზი).

გვერდითი მოვლენების მოხსენება

თუ გექნებათ რაიმე სახის გვერდითი მოვლენა, გაესაუბრეთ თქვენს ექიმს. ეს შეიძლება იყოს ნებისმიერი შესაძლო გვერდითი მოვლენები, რომლებიც ამ ბროშურაში არ არის ჩამოთვლილი. გარდა ამისა, თქვენ შეგიძლიათ მოახსენოთ გვერდითი მოვლენები უშუალოდ მოხსენების ეროვნული სისტემის საშუალებით. გვერდითი მოვლენების მოხსენებით თქვენ დაეხმარებით დამატებითი ინფორმაციის მიწოდებას წამლის უსაფრთხოების შესახებ.

5. ზელბორაფის შენახვის წესები

შეინახეთ ეს წამალი ბავშვებისთვის უხილავ და მიუწვდომელ ადგილზე.

არ გამოიყენოთ ზელბორაფი ვადის გასვლის თარიღის შემდეგ, რომელიც მითითებულია მუყაოს კოლოფზე და ბლისტერზე წარწერის EXP შემდეგ. ვადის გასვლის თარიღი გულისხმობს მითითებული თვის ბოლო დღეს.

შეინახეთ თავდაპირველ პაკეტში ნესტისგან დასაცავად.

არ გადაყაროთ რაიმე სახის წამალი კანალიზაციაში ან საყოფაცხოვრებო ნაგავში. ჰკითხეთ თქვენს პროვიზორს, თუ როგორ უნდა გადაყაროთ წამლები, რომლებსაც აღარ იყენებთ. აღნიშნული ღონისძიებები ხელს შეუწყობს გარემოს დაცვას.

6. პაკეტის შემადგენლობა და სხვა ინფორმაცია

რას შეიცავს ზელბორაფი

- მისი აქტიური ნივთიერებაა ვემურაფენიბი. თითოეული შემოგარსული ტაბლეტი შეიცავს 240 მილიგრამ (მგ) ვემურაფენიბს (როგორც ვემურაფენიბის და ჰიპრომელოზას აცეტატ-სუქცინატის თანა-პრეციპიტატს).
- სხვა ინგრედიენტებია:
 - საკუთრივ ტაბლეტი: კოლოიდური უწყლო სილიციუმის ორჟანგი, ნატრიუმის კროსკარმელოზა, ჰიდროქსიპროპილ ცელულოზა და მაგნიუმის სტეარატი
 - გარსი: წითელი რკინის ოქსიდი, მაკროგოლი 3350, პოლივინილ ალკოჰოლი, ტალკი და ტიტანის ოქსიდი.

როგორ გამოიყურება ზელბორაფი და პაკეტების შემადგენლობა

ზელბორაფის 240 მგ შემოგარსული ტაბლეტების ფერი არის მოვარდისფრო თეთრიდან ნარინჯისფერ თეთრამდე. ტაბლეტები ოვალური ფორმისაა და ერთ მხარეს ამოტვიფრული აქვს „VEM“.

ისინი გამოდის ალუმინის პერფორირებულ ერთეული დოზის ბლისტერებში პაკეტებით 56 x 1 ტაბლეტით.

სარეგისტრაციო მოწმობის მფლობელი

Roche Registration GmbH გერმანია

და/ან

F. Hoffmann-La Roche Ltd. შვეიცარია

მწარმოებელი

დამზადებულია კომპანიისთვის F.Hoffmann - La Roche Ltd., შვეიცარია, და Delpharm Milano S.r.l, Segrate, იტალია, კომპანიის მიერ Delpharm Milano S.r.l, Segrate, იტალია

ნებისმიერი ინფორმაციისთვის ამ წამალთან დაკავშირებით, დაუკავშირდით სარეგისტრაციო მოწმობის მფლობელის ადგილობრივ წარმომადგენელს.

ამ ბროშურის ბოლო გადახედვა ჩატარდა 2020 წლის ივლისში

დეტალური ინფორმაცია ამ წამლის შესახებ ხელმისაწვდომია ევროპის წამლის სააგენტოს ვებგვერდზე: <http://www.ema.europa.eu>.