

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Зелбораф, 240 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: вемурафениб.

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 240 мг вемурафениба.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой от розовато-белого до оранжевато-белого цвета; на одной стороне таблетки гравировка «VEM».

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Препарат Зелбораф показан к применению у взрослых пациентов в качестве терапии:

- неоперабельной или метастатической меланомы с BRAF V600 мутацией;
- болезни Эрдгейма-Честера (БЭЧ) с BRAF V600 мутацией.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Лечение вемурафенибом следует проводить под наблюдением онколога.

Перед применением вемурафениба должен быть проведен валидированный тест на наличие BRAF V600 мутации (см. разделы 4.4 и 5.1).

При применении вемурафениба в комбинации с другими лекарственными препаратами также см. инструкции по применению данных лекарственных препаратов.

Режим дозирования***Стандартный режим дозирования***

Рекомендуемая доза препарата Зелбораф составляет 960 мг (4 таблетки по 240 мг) два раза в сутки (эквивалентная суточная доза составляет 1920 мг).

Препарат Зелбораф в комбинации с препаратами Котеллик и Тецентрик для терапии неоперабельной или метастатической меланомы с BRAF V600 мутацией

При применении препарата Зелбораф в комбинации с препаратами Котеллик и Тецентрик рекомендуемая начальная доза препарата Зелбораф составляет 960 мг (4 таблетки по 240 мг) два раза в сутки (эквивалентная суточная доза составляет 1920 мг) в течение 21 дня.

Начиная с 22-го дня приема и далее рекомендуемая доза препарата Зелбораф составляет

3) Таблетки по 240 мг) два раза в сутки (эквивалентная суточная доза составляет 1440 мг).

Продолжительность приема препарата

Лечение препаратом Зелбораф рекомендуется проводить до прогрессирования заболевания или до развития признаков неприемлемой токсичности (см. таблицы 1 и 2).

Задержка приема или пропуск дозы

Если прием очередной дозы пропущен, ее можно принять позднее для поддержания режима приема два раза в сутки, 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 вемурафениба 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 вемурафениба (см. таблицы 1 и 2).

Не следует уменьшать дозу препарата ниже 480 мг два раза в сутки.

При развитии плоскоклеточной карциномы кожи рекомендуется продолжить лечение без коррекции дозы (см. разделы 4.4 и 4.8).

Таблица 1. Изменение дозы в зависимости от степени тяжести нежелательных явлений

Степень тяжести нежелательных явлений*	Рекомендуемая тактика в отношении дозы вемурафениба в ходе текущего периода лечения	Рекомендуемая тактика в отношении дозы вемурафениба при возобновлении лечения
Степень 1 или степень 2 (переносимая)	Прием без изменений.	Не применимо.
Степень 2 (непереносимая) или степень 3		
Первое проявление [^] любых нежелательных явлений 2 или 3 степени тяжести	Прервать прием препарата до уменьшения степени тяжести нежелательных явлений до 0–1.	Снизить дозу на 240 мг два раза в сутки.
Второе проявление [^] любых нежелательных	Прервать прием препарата до уменьшения степени	Снизить дозу на 240 мг два раза в сутки.

тяжести или их сохранение после приостановления терапии	тяжести нежелательных явлений до степени 0–1.	
Третье проявление [^] любых нежелательных явлений 2 или 3 степени тяжести или их сохранение после 2-го уменьшения дозы	Прекратить прием препарата.	Не применимо.
Степень 4		
Первое проявление [^] любых нежелательных явлений 4 степени тяжести	Прекратить прием препарата или прервать до уменьшения степени тяжести нежелательных явлений до степени 0–1.	Снизить дозу до 480 мг два раза в сутки.
Второе проявление [^] любых нежелательных явлений 4 степени тяжести после 1-го уменьшения дозы	Прекратить прием препарата.	Не применимо.

* Степень тяжести нежелательных явлений в соответствии с Общими критериями токсичности нежелательных явлений Национального института рака США, версия 4.0.

[^] Любое нежелательное явление, при котором уменьшалась доза или лечение прерывалось по медицинским показаниям.

В открытом исследовании фазы II без контрольной группы у пациентов с метастатической меланомой, ранее получавших лечение, при применении вемурафениба наблюдалось удлинение интервала QT, пропорциональное экспозиции вемурафениба. При удлинении QTc может потребоваться проведение мониторинга (см. раздел 4.4).

Таблица 2. Коррекция дозы при удлинении интервала QT

Значение QTc	Рекомендуемая тактика в отношении дозы вемурафениба
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	Прием препарата необходимо прекратить.

Первое выявление QTc>500 мс во время лечения, отличие QTc от исходного значения, зарегистрированного перед началом приема препарата, на 60 мс и менее	Временно прервать прием препарата до снижения QTc ниже 500 мс. Мониторирование (см. раздел 4.4). Снизить дозу на 240 мг два раза в сутки.
Второе выявление QTc>500 мс во время лечения, отличие QTc от исходного значения, зарегистрированного перед началом приема препарата, на 60 мс и менее	Временно прервать прием препарата до снижения QTc ниже 500 мс. Мониторирование (см. раздел 4.4). Снизить дозу на 240 мг два раза в сутки.
Третье выявление QTc>500 мс во время лечения, отличие QTc от исходного значения, зарегистрированного перед началом приема препарата, на 60 мс и менее	Прекратить прием препарата.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Коррекции дозы у пациентов в возрасте ≥ 65 лет не требуется.

Пациенты с нарушением функции почек

Данные у пациентов с почечной недостаточностью ограничены. Риск повышения экспозиции у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени тяжести не может быть исключен. Необходимо тщательное наблюдение за пациентами с почечной недостаточностью тяжелой степени тяжести (см. разделы 4.4 и 5.2).

Пациенты с нарушением функции печени

Данные у пациентов с печеночной недостаточностью ограничены. Поскольку вемурафениб выводится посредством печени, у пациентов с печеночной недостаточностью средней или тяжелой степени тяжести может повышаться экспозиция. За такими пациентами необходимо тщательно наблюдать (см. разделы 4.4 и 5.2).

Пациенты, не принадлежащие к европеоидной расе

Безопасность и эффективность вемурафениба у пациентов, не принадлежащих к европеоидной расе, не установлены. Данные недоступны.

Дети

Безопасность и эффективность терапии вемурафенибом у детей в возрасте до 18 лет на данный момент не установлены.

Имеющиеся на сегодняшний день данные приведены в разделах 4.8, 5.1, 5.2, однако невозможно дать рекомендации по режиму дозирования.

Способ применения

Препарат Зелбораф предназначен для приема внутрь.

Таблетку следует проглотить целиком, запивая водой. Разжевывать или измельчать таблетку нельзя.

Первый прием препарата следует проводить в утреннее время, второй – в вечерние часы, интервал между приемами должен составлять ~12 часов. Препарат Зелбораф можно принимать как во время еды, так и отдельно от приема пищи, однако следует избегать продолжительного приема обеих доз натощак (см. раздел 5.2).

4.3. Противопоказания

Гиперчувствительность к вемурафенибу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Перед применением вемурафениба пациенты должны пройти валидированный тест на наличие BRAF V600 мутации.

Эффективность и безопасность вемурафениба у пациентов, опухоли которых несут редкие BRAF V600 мутации, отличные от V600E и V600K, не были убедительно установлены (см. раздел 5.1). Вемурафениб не следует применять у пациентов со злокачественной меланомой, экспрессирующей BRAF дикого типа.

Реакции гиперчувствительности

При применении вемурафениба сообщалось о случаях серьезных реакций гиперчувствительности, в том числе об анафилаксии (см. разделы 4.3 и 4.8).

Тяжелые реакции гиперчувствительности могут включать синдром Стивенса-Джонсона, генерализованную сыпь, эритему или артериальную гипотензию.

При развитии тяжелых реакций гиперчувствительности дальнейший прием вемурафениба следует прекратить.

Дерматологические реакции

При применении вемурафениба сообщалось о тяжелых дерматологических реакциях, включая редкие случаи синдрома Стивенса-Джонсона и токсического эпидермального некролиза в опорном клиническом исследовании. Зарегистрированы случаи появления лекарственной сыпи с эозинофилией и системной симптоматикой (DRESS синдрома) на фоне применения вемурафениба при пострегистрационном применении (см. раздел 4.8).

При развитии тяжелых дерматологических реакций дальнейший прием вемурафениба следует прекратить.

Усиление действия лучевой терапии

У пациентов, получающих лучевую терапию до, во время или после применения

вемурафениба, отмечались случаи анамнестического радиационного феномена и повышения чувствительности к лучевой терапии.

Большинство подобных случаев представляли собой нарушения со стороны кожи, но некоторые случаи поражения висцеральных органов заканчивались летальным исходом (см. разделы 4.5 и 4.8). Необходимо соблюдать осторожность при применении вемурафениба одновременно или последовательно с лучевой терапией.

Удлинение интервала QT

В открытом исследовании фазы II без контрольной группы у пациентов с метастатической меланомой, ранее получавших лечение, при применении вемурафениба наблюдалось удлинение интервала QT, пропорциональное экспозиции вемурафениба (см. раздел 4.8).

Удлинение интервала QT может способствовать повышению риска возникновения желудочковых аритмий, включая желудочковую тахикардию типа «пируэт».

Не рекомендуется применение вемурафениба 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.

Электрокардиографию (ЭКГ) и исследование водно-электролитного баланса (в том числе баланса магния) необходимо выполнить перед началом приема препарата, через 1 месяц после начала лечения и после изменения дозы вемурафениба.

В дальнейшем регистрацию ЭКГ и определение содержания электролитов рекомендуется проводить (в особенности у пациентов с нарушением функции печени средней или тяжелой степени тяжести) ежемесячно в течение первых 3 месяцев приема препарата, а затем 1 раз в 3 месяца или чаще при наличии клинических симптомов. Если интервал $QTc > 500$ мс, начинать прием вемурафениба не рекомендуется. Если во время лечения интервал QTc составит более 500 мс, необходимо временно прервать прием вемурафениба, устранить нарушения водно-электролитного баланса (в том числе баланса магния) и контролировать факторы риска удлинения интервала QT (например, застойной 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 2. Если значение интервала QTc составляет >500 мс и отличается от исходного значения, зарегистрированного перед началом приема препарата, более чем на 60 мс, прием вемурафениба необходимо прекратить.

Офтальмологические реакции

При применении вемурафениба были зарегистрированы серьезные офтальмологические

реакции, включавшие увеит, ирит и окклюзию вен сетчатки. Врачу рекомендуется регулярно наблюдать за пациентом на предмет развития офтальмологических реакций.

Плоскоклеточная карцинома кожи

У пациентов, получавших вемурафениб, отмечались случаи плоскоклеточной карциномы кожи (включая классифицируемые как кератоакантома или смешанная кератоакантома) (см. раздел 4.8).

Всем пациентам рекомендуется пройти обследование у дерматолога перед началом приема препарата и регулярно наблюдаться в ходе терапии. При возникновении любых подозрительных поражений кожи их необходимо иссечь, направить на дерматопатологическое исследование и провести терапию в соответствии с местными стандартами оказания медицинской помощи.

Врач должен проводить обследование пациента ежемесячно во время терапии и в течение 6 месяцев после лечения по поводу плоскоклеточной карциномы кожи. При развитии у пациента плоскоклеточной карциномы кожи рекомендуется продолжить лечение вемурафенибом 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 вемурафениб в клинических исследованиях, зарегистрированы случаи развития плоскоклеточной карциномы другой локализации.

Перед началом приема препарата необходимо провести обследование области головы и шеи, включающее в себя, как минимум, визуальный осмотр слизистой оболочки полости рта и пальпацию лимфатических узлов, повторять обследование следует через каждые 3 месяца во время приема препарата.

Кроме того, перед началом приема препарата необходимо выполнить компьютерную томографию органов грудной клетки, и повторять это обследование каждые 6 месяцев во время приема препарата

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 вемурафениба 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 вемурафениба в клинических исследованиях 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 (см. раздел 4.8). 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

При применении вемурафениба были зарегистрированы случаи панкреатита. Необъяснимые приступы боли в животе должны являться поводом для незамедлительного обследования пациента (включая измерения активности амилазы и липазы в сыворотке крови). Пациенты должны тщательно наблюдаться при возобновлении терапии вемурафенибом после случая панкреатита.

Поражение печени

При применении вемурафениба зарегистрированы случаи поражения печени, включая тяжелые (см. раздел 4.8). Перед началом приема препарата необходимо оценить активность «печеночных» ферментов (трансаминаз и ЩФ (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 (см. разделы 4.2 и 4.8).

Почечная токсичность

Различные степени почечной токсичности, проявляющиеся такими явлениями как повышение концентрации креатинина в сыворотке крови, острый интерстициальный нефрит и острый тубулярный некроз зарегистрированы при применении вемурафениба. Перед началом терапии необходимо определить концентрацию креатинина в сыворотке

крови и контролировать ее во время приема препарата в случае возникновения

клинических симптомов (см. разделы 4.2 и 4.8).

Печеночная недостаточность

Для пациентов с печеночной недостаточностью коррекция начальной дозы не требуется.

Пациенты с легкой степенью печеночной недостаточности вследствие наличия метастатических очагов в печени без гипербилирубинемии могут находиться под наблюдением в соответствии с общими рекомендациями.

Имеются ограниченные данные о пациентах с печеночной недостаточностью средней или тяжелой степени тяжести.

У пациентов с печеночной недостаточностью средней или тяжелой степени тяжести может наблюдаться повышение экспозиции (см. раздел 5.2). Необходимо проводить тщательный контроль, особенно по прошествии первых нескольких недель лечения, так как накопление препарата может происходить в течение длительного периода времени (несколько недель). Кроме того, рекомендуется ежемесячно проводить мониторинг ЭКГ в течение первых трех месяцев терапии.

Почечная недостаточность

Коррекции начальной дозы у пациентов с легкой или средней степенью почечной недостаточности не требуется. Имеются только ограниченные данные у пациентов с тяжелой степенью почечной недостаточности (см. раздел 5.2). Необходимо соблюдать осторожность при применении вемурафениба у пациентов с тяжелой степенью почечной недостаточности. Требуется тщательный мониторинг состояния пациента.

Фотосенсибилизация

У пациентов, получавших вемурафениб в клинических исследованиях, были зарегистрированы реакции фотосенсибилизации от легкой до тяжелой степени тяжести (см. раздел 4.8). Всем пациентам во время приема вемурафениба следует рекомендовать избегать пребывания на солнце. Пациентам, принимающим препарат, во время пребывания на открытом воздухе следует рекомендовать 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 (см. раздел 4.2).

Ладонный фасциальный фиброматоз и контрактура Дюпюитрена

На фоне лечения вемурафенибом сообщалось о случаях ладонного фасциального фиброматоза и контрактуры Дюпюитрена. Большинство случаев было легкой и средней

степеней тяжести; отмечались тяжелые, инвалидизирующие случаи контрактуры

Дюпюитрена (см. раздел 4.8).

Для купирования симптомов следует снизить дозу препарата, прервать терапию или полностью прекратить лечение (см. раздел 4.2).

Влияние вемурафениба на другие лекарственные препараты

Вемурафениб может повышать экспозицию лекарственных препаратов, которые преимущественно метаболизируются при участии изофермента CYP1A2, и уменьшать экспозицию препаратов, которые преимущественно метаболизируются при участии изофермента CYP3A4, в плазме крови. Не рекомендуется одновременное применение вемурафениба с препаратами, которые метаболизируются при участии изоферментов CYP1A2 и CYP3A4 и обладают узким терапевтическим диапазоном. Необходимость коррекции дозы препаратов, метаболизирующихся преимущественно при участии изоферментов CYP1A2 или CYP3A4, следует оценить до начала терапии вемурафенибом в зависимости от их терапевтического диапазона (см. разделы 4.5 и 4.6).

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении вемурафениба и варфарина и предусмотреть дополнительный мониторинг МНО (международного нормализованного отношения).

Вемурафениб может повышать экспозицию лекарственных препаратов, являющихся субстратами P-гликопротеина (P-гп) в плазме крови. Следует соблюдать осторожность при применении вемурафениба одновременно с субстратами P-гп и рассмотреть вопрос об уменьшении дозы и/или дополнительном мониторинге уровня лекарственного препарата, который является субстратом P-гп и имеет узкий терапевтический индекс (например, дигоксин, дабигатрана этексилат, алискирен) при одновременном применении с вемурафенибом (см. раздел 4.5).

Влияние других лекарственных препаратов на вемурафениб

Следует, по возможности, избегать одновременного применения мощных индукторов изофермента CYP3A4, субстратов P-гп и глюкуронирования (например, рифампицина, рифабутина, карбамазепина, фенитоина или препаратов зверобоя [гиперицин]), которое может привести к уменьшению экспозиции вемурафениба (см. раздел 4.5).

Для сохранения эффективности вемурафениба следует рассмотреть альтернативные препараты с меньшим индуцирующим потенциалом. Необходимо соблюдать осторожность при одновременном применении вемурафениба с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4/P-гп. У пациентов следует тщательно контролировать профиль безопасности и изменять дозу в случае клинической необходимости (см. раздел 4.2, таблица 1).

Совместное применение с ипилимумабом

При совместном применении вемурафениба в исследовании фазы I (960 мг или 720 мг два раза в сутки) с ипилимумабом (3 мг/кг) были зарегистрированы бессимптомное повышение активности трансаминаз АЛТ (аланинаминотрансферазы)/АСТ (аспартатаминотрансферазы) ≥ 5 x верхней границы нормы (ВГН) и концентрации билирубина (общий билирубин ≥ 3 x ВГН) 3 степени тяжести. На основании этих предварительных данных совместное применение вемурафениба и ипилимумаба не рекомендуется.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Влияние вемурафениба на ферменты, метаболизирующие лекарственные препараты

Результаты исследования лекарственных взаимодействий *in vivo* у пациентов с метастатической меланомой показали, что вемурафениб является умеренным ингибитором изофермента CYP1A2 и индуктором изофермента CYP3A4.

Одновременное применение вемурафениба с лекарственными препаратами, метаболизирующимися посредством изофермента CYP1A2 и обладающими узким терапевтическим индексом (например, агомелатином, алосетроном, дулоксетином, мелатонином, рамелтеоном, такрином, тизанидином, теофиллином) не рекомендуется.

При невозможности избежать их совместного применения следует соблюдать осторожность, поскольку вемурафениб может повышать экспозицию препаратов-субстратов изофермента CYP1A2. При наличии клинических показаний можно рассмотреть вопрос об уменьшении дозы сопутствующего препарата, являющегося субстратом изофермента CYP1A2.

Совместное применение вемурафениба и кофеина (субстрата изофермента CYP1A2) повышает экспозицию (AUC) кофеина в плазме, в среднем, в 2.6 раза. В ходе другого клинического исследования вемурафениб повышал максимальную концентрацию (C_{max}) и AUC тизанидина (субстрата изофермента CYP1A2), применяемого однократно в дозе 2 мг, приблизительно в 2.2 и 4.7 раза соответственно.

Одновременное применение вемурафениба с препаратами, которые метаболизируются при участии изофермента CYP3A4 и обладают узким терапевтическим индексом, не рекомендуется. При невозможности избежать их совместного применения следует учитывать, что вемурафениб может уменьшать плазменные концентрации субстратов изофермента CYP3A4, и, следовательно, может уменьшаться их эффективность. В связи с этим при одновременном применении с вемурафенибом возможно уменьшение эффективности контрацептивных препаратов, метаболизирующихся при участии

изофермента СYP3A4. При наличии клинических показаний можно рассмотреть

уменьшение дозы лекарственного препарата, являющегося субстратом изофермента СYP3A4 и обладающего узким терапевтическим диапазоном (см. разделы 4.4 и 4.6).

В клиническом исследовании совместное применение с вемурафенибом уменьшало AUC мидазолама (субстрата изофермента СYP3A4) в среднем на 39% (максимально до 80%).

В исследовании *in vitro* вемурафениб в концентрации 10 мкМ вызывал слабую индукцию изофермента СYP2B6. Неизвестно, будет ли вемурафениб при достижении равновесной концентрации 100 мкМ в плазме пациентов (примерно 50 мкг/мл) уменьшать плазменные концентрации субстратов изофермента СYP2B6, таких как бупропион, при их одновременном применении.

Совместное применение вемурафениба и S-варфарина (субстрата изофермента СYP2C9) приводило к повышению AUC последнего на 18%. При одновременном применении вемурафениба и варфарина следует соблюдать осторожность и предусмотреть дополнительный мониторинг МНО (см. раздел 4.4).

В условиях *in vitro* было показано, что вемурафениб является умеренным ингибитором изофермента СYP2C8. Значение данного наблюдения в условиях *in vivo* неизвестно, однако риск клинически значимого влияния на субстраты изофермента СYP2C8 при одновременном применении не может быть исключен. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении вемурафениба и субстратов изофермента СYP2C8 с узким терапевтическим индексом, поскольку вемурафениб может повышать концентрацию последних.

В связи с длительным периодом полувыведения вемурафениба, полное ингибирующее влияние вемурафениба на сопутствующие лекарственные препараты может не отмечаться ранее 8 дней лечения вемурафенибом.

Во избежание взаимодействий с лекарственными препаратами после прекращения применения вемурафениба может потребоваться период вымывания продолжительностью 8 дней.

Лучевая терапия

У пациентов, получающих вемурафениб, наблюдалось усиление токсического действия лучевой терапии (см. разделы 4.4 и 4.8). В большинстве случаев пациенты получали лучевую терапию в режиме ≥ 2 Гр/сутки (гипофракционный режим).

Влияние вемурафениба на системы переносчиков лекарственных препаратов

В ходе исследований *in vitro* было показано, что вемурафениб является ингибитором трансмембранного переносчика Р-гп и белка устойчивости к раку молочной железы (breast cancer resistance protein, BCRP).

В ходе клинического исследования лекарственного взаимодействия с применением

дигоксина (препарат-субстрат Р-гп) было выявлено, что при использовании многократных пероральных доз вемурафениба (960 мг два раза в сутки) повышалась экспозиция однократной пероральной дозы дигоксина (повышение AUC_{last} и C_{max} дигоксина в 1.8 и 1.5 раза соответственно).

Необходимо соблюдать осторожность при одновременном применении вемурафениба и субстратов Р-гп (таких как алискирен, амбризентан, колхицин, дабигатрана этексилат, дигоксин, эверолимус, фексофенадин, лапатиниб, маравирок, нилотиниб, позаконазол, ранолозин, сиролимус, ситаглиптин, талинолол, топотекан). При наличии клинических показаний рекомендуется снизить дозу сопутствующего препарата. Следует предусмотреть дополнительный мониторинг уровня лекарственного препарата, который является субстратом Р-гп и имеет узкий терапевтический индекс (например, дигоксина, дабигатрана этексилата, алискирена) (см. раздел 4.4).

Влияние вемурафениба на лекарственные препараты, которые являются субстратами BCRP, неизвестно. Нельзя исключить, что вемурафениб может повышать экспозицию лекарственных препаратов, которые переносятся при помощи белка BCRP (например, метотрексата, митоксантрона, розувастатина).

Многие противоопухолевые лекарственные препараты являются субстратами BCRP, поэтому существует теоретический риск их взаимодействия с вемурафенибом.

Данные о возможном влиянии вемурафениба на другие переносчики в настоящее время отсутствуют.

Влияние сопутствующих препаратов на вемурафениб

В исследованиях *in vitro* показано, что метаболизм вемурафениба происходит при участии изофермента CYP3A4 и путем глюкуронирования. Экскреция с желчью является другим важным путем выведения препарата. В исследованиях *in vitro* показано, что вемурафениб является субстратом трансмембранных переносчиков Р-гп и BCRP. Данные о том, является ли вемурафениб субстратом для других белков-переносчиков, в настоящее время отсутствуют. Одновременное применение мощных ингибиторов или индукторов изофермента CYP3A4 или ингибиторов/индукторов активности белков-переносчиков может приводить к изменению концентрации вемурафениба.

Одновременное применение итраконазола, мощного ингибитора изофермента CYP3A4/Р-гп, повышало AUC вемурафениба в равновесном состоянии на ~40%. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении вемурафениба и мощных ингибиторов изофермента CYP3A4, глюкуронирования и/или транспортных белков (например, ритонавира, саквинавира, телитромицина, кетоконазола, итраконазола, вориконазола,

доза (назола, нефазодона, атазанавира). При одновременном применении таких

препаратов у пациентов следует тщательно контролировать профиль безопасности и изменять дозу в случае клинической необходимости (см. раздел 4.2, таблица 1).

В клиническом исследовании при совместном применении однократной дозы вемурафениба (960 мг) с рифампицином экспозиция вемурафениба в плазме существенно уменьшалась (примерно на 40%).

Следует избегать одновременного применения вемурафениба и мощных индукторов Р-гп, глюкуронирования и/или изофермента СYP3A4 (например, рифампицина, рифабутина, карбамазепина, фенитоина или препаратов зверобоя [*Hypericum perforatum*]), так как одновременное применение может привести к субоптимальной экспозиции вемурафениба. Данные по влиянию ингибиторов Р-гп и BCRP, которые не являются одновременно мощными ингибиторами изофермента СYP3A4, отсутствуют. Нельзя исключить, что указанные препараты могут воздействовать на фармакокинетические параметры вемурафениба посредством влияния на Р-гп (например, верапамил, циклоспорин, хинидин) или BCRP (например, циклоспорин, гефитиниб).

Исследования взаимодействия проведены только у взрослых.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом (контрацепция у мужчин и женщин)

Женщины с детородным потенциалом и мужчины должны использовать надежные методы контрацепции во время приема вемурафениба и как минимум в течение 6 месяцев после прекращения приема препарата. Вемурафениб способен уменьшать эффективность гормональных контрацептивов, в связи с чем рекомендуется использовать альтернативный или дополнительный метод контрацепции (см. раздел 4.5).

Беременность

Применение вемурафениба при беременности не рекомендуется, за исключением случаев, когда польза терапии для матери превосходит потенциальный риск для плода.

Клинических исследований вемурафениба у беременных женщин не проводилось, однако сообщалось о случаях его трансплацентарного проникновения. За счет своего механизма действия вемурафениб может причинить потенциальный вред плоду при применении у беременных женщин. При изучении вемурафениба у крыс и кроликов свидетельств тератогенного воздействия на эмбрионы/плоды не обнаружено (см. раздел 5.3).

Безопасность применения вемурафениба в ходе родов и родоразрешения не установлена.

Лактация

Сведения о проникновении вемурафениба в грудное молоко человека отсутствуют. Не исключен риск для новорожденных (детей).

Рекомендуется принять решение либо о прекращении грудного вскармливания, либо об

отмене терапии вемурафенибом, принимая во внимание пользу грудного вскармливания для ребенка и пользу терапии для женщины.

Фертильность

Доклинических исследований влияния вемурафениба на фертильность не проводилось (см. раздел 5.3). В токсикологических исследованиях при многократном дозировании патологических изменений при проведении гистопатологического анализа репродуктивных органов самок и самцов обнаружено не было (см. раздел 5.3).

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Вемурафениб оказывает слабое влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Пациентов следует проинформировать о возможном развитии утомляемости, головокружения или нарушений со стороны органа зрения, которые могут стать причиной отказа от управления транспортными средствами и работы с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Неоперабельная или метастатическая меланома

Наиболее частыми нежелательными реакциями любой степени тяжести ($\geq 30\%$) при применении вемурафениба были артралгия, утомляемость, сыпь, реакция фотосенсибилизации, алопеция, тошнота, диарея, головная боль, зуд, рвота, папиллома кожи и гиперкератоз. Наиболее частыми ($\geq 5\%$) нежелательными реакциями 3 степени тяжести были плоскоклеточная карцинома кожи, кератоакантома, сыпь, артралгия и повышение активности гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ).

Лечение плоскоклеточной карциномы кожи наиболее часто было хирургическим.

Частота нежелательных реакций 4 степени тяжести составила $\leq 4\%$ в клинических исследованиях. Частота нежелательных реакций, приводящих к полному прекращению исследуемого лечения в ходе двух клинических исследований, составила 7% (NO25026) и 3% (NP22657).

Болезнь Эрдгейма-Честера

Наиболее частые нежелательные реакции (независимо от степени тяжести), а также нежелательные реакции ≥ 3 степени тяжести, которые наблюдались у пациентов с меланомой, также отмечались и у пациентов с БЭЧ. Однако, повышение артериального давления и сыпь ≥ 3 степени тяжести чаще наблюдались у пациентов с БЭЧ. Частота

нежелательных явлений, приводящих к полному прекращению исследуемого лечения,

составила 32%.

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции указаны с учетом классов систем органов, перечисленных в Медицинском словаре для нормативно-правовой деятельности MedDRA.

Для описания частоты нежелательных реакций используется следующая классификация: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$).

Данные о нежелательных реакциях основаны на результатах рандомизированного открытого исследования III фазы, включающего 468 взрослых пациентов с неоперабельной или метастатической меланомой с мутацией BRAF V600, а также несравнительного исследования II фазы у пациентов с метастатической меланомой с мутацией BRAF V600, которые ранее имели прогрессирование как минимум на одной из линий предшествующей системной терапии (см. раздел 5.1). Также представлены явления, полученные из отчетов по безопасности всех клинических исследований и пострегистрационных источников. Все включенные термины основаны на самой высокой частоте, наблюдавшейся в клинических исследованиях фазы II и фазы III. В каждой из категорий частоты, нежелательные явления представлены в порядке уменьшения степени тяжести и представлены с использованием NCI-CTCAE v 4.0 (общие критерии токсичности) для оценки токсичности.

Таблица 3. Нежелательные реакции, отмечавшиеся у пациентов, получавших вемурафениб в клинических исследованиях II и III фазы, и явления, полученные из отчетов по безопасности всех клинических исследований¹, а также по данным пострегистрационных источников²

Системно-органный класс	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко
Инфекции и инвазии		фолликулит		
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)	плоскоклеточная карцинома кожи ^d , кератоакантома, себорейный кератоз, папиллома кожи	базальноклеточный рак, новые очаги первичной меланомы ³	плоскоклеточная карцинома нежной локализации ^{1,3}	хронический миеломоноцитарный лейкоз ^{2,4} , аденокарцинома поджелудочной железы ⁵
Нарушения со стороны крови и		нейтропения		

лимфатической системы				
Нарушения со стороны иммунной системы				саркоидоз ^{1,2,j}
Нарушения метаболизма и питания	снижение аппетита			
Нарушения со стороны нервной системы	головная боль, дисгевзия, головокружение	паралич лицевого нерва, периферическая нейропатия		
Нарушения со стороны органа зрения		увеит	окклюзия вен сетчатки, иридоциклит	
Нарушения со стороны сердца		удлинение интервала QT (ЭКГ) ^h		
Нарушения со стороны сосудов		васкулит		
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	кашель			
Желудочно-кишечные нарушения	диарея, рвота, тошнота, запор		панкреатит ²	
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей		повышение активности АЛТ ^c , ЩФ ^c , АСТ ^c , повышение концентрации и билирубина ^c , повышение активности ГГТ ^c ,	Поражение печени ^{1,2,g}	
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	реакция фотосенсибилизации, актинический	папулезная сыпь, панникулит, включая	токсический эпидермальный некролиз ^e , синдром	лекарственная реакция с эозинофилией и системной

	кератоз, сыпь, макуло-папулезная сыпь, зуд, гиперкератоз, эритема, синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии, алопеция, сухость кожи, солнечный ожог	узловатую эритему, фолликулярный кератоз	Стивенса-Джонсона ^f	симптоматический (DRESS-синдром) ^{1,2}
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	артралгия, миалгия, боли в конечностях, костно-мышечная боли, боли в спине	артрит	подошвенный фасциальный фиброматоз ^{1,2} , контрактура Дюпюитрена ^{1,2}	
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей		повышение концентрации и креатинина ^{1,2,h}		острый интерстициальный нефрит ^{1,2,h} , острый тубулярный некроз ^{1,2,h}
Общие расстройства и нарушения в месте введения	Утомляемость, гипертермия, периферические отеки, астения			
Травмы, интоксикации и осложнения процедур		усиление действия лучевой терапии ^{1,2,i}		

¹ – события, зарегистрированные по данным отчетов по безопасности всех клинических исследований

² – события, зарегистрированные по данным пострегистрационных источников

³ – причинно-следственная связь между применением лекарственного препарата и нежелательным явлением обоснованно возможна

⁴ – прогрессирование имеющегося миеломоноцитарного лейкоза с мутацией NRAS

⁵ – прогрессирование имеющейся аденокарциномы поджелудочной железы с мутацией KRAS

Болезнь Эрдгейма-Честера

В рандомизированном открытом исследовании II фазы (MO28072) пациенты получали вемурафениб 960 мг два раза в сутки (N=22). Медиана продолжительности лечения пациентов с БЭЧ в этом исследовании составила 14.2 месяца.

Таблица 4. Нежелательные реакции*, отмечавшиеся у пациентов, получавших вемурафениб в клинических исследованиях

Системно-органный класс	Очень часто	Часто
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)	папиллома кожи, плоскоклеточная карцинома кожи [#] , кератоакантома, себорейный кератоз, меланоцитарный невус	
Нарушения со стороны нервной системы	периферическая сенсорная нейропатия	
Нарушения со стороны сердца	удлинение интервала QT (ЭКГ)	
Нарушения со стороны сосудов	повышение артериального давления	
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	кашель	
Желудочно-кишечные нарушения	тошнота, диарея, рвота,	
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	реакция фотосенсибилизации, алопеция, зуд, гиперкератоз, макуло-папулезная сыпь, актинический кератоз, сухость кожи, синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии, фолликулярный кератоз, папулезная сыпь, солнечный ожог	
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	артралгия	контрактура Дюпюитрена
Общие нарушения и реакции в месте введения	утомляемость	

* Нежелательные реакции зарегистрированы с использованием MedDRA версии 19.1 и оценены по шкале NCI-CTCAE (версия 4.0).

[#] Случаи плоскоклеточной карциномы кожи должны были быть представлены как степень 3 согласно протоколу.

Описание отдельных нежелательных реакций

Повышение активности «печеночных» ферментов^(с)

Изменения активности ферментов печени, о которых сообщалось в клиническом исследовании III фазы, представлены ниже в виде доли пациентов, у которых по сравнению с исходным уровнем наблюдалось повышение ферментов печени до 3 или 4 степени:

- очень часто: ГГТ;
- часто: АЛТ, ЩФ, билирубин;
- нечасто: АСТ.

Не было отмечено повышения активности АЛТ, ЩФ, а также концентрации билирубина 4 степени.

Таблица 5. Повышение активности «печеночных» ферментов с начальных значений до 3-4 степени*

Показатель	Неоперабельная или метастатическая меланома (NO25026)	БЭЧ (MO28072)
	%	%
ГГТ**	11.5	-
АСТ	0.9	0
АЛТ*	2.8	9.1
ЩФ*	2.9	4.5
Билирубин*	1.9	0

*Для показателей АЛТ, ЩФ и билирубина не было зарегистрировано нежелательных реакций 4 степени

**Нет данных по активности ГГТ у пациентов с БЭЧ.

Поражения печени^(g)

На основании критериев лекарственно-индуцированного поражения печени, разработанных международной экспертной рабочей группой, поражение печени определялось как любое из следующих лабораторных отклонений:

- $\geq 5x$ ВГН АЛТ;
- $\geq 2x$ ВГН ЩФ (без других причин для повышения ЩФ);
- $\geq 3x$ ВГН АЛТ с одновременным повышением концентрации билирубина $>2x$ ВГН.

Плоскоклеточная карцинома кожи^(d)

У пациентов с неоперабельной или метастатической меланомой, получавших вемурафениб, частота возникновения плоскоклеточной карциномы кожи составила 20%.

По результатам гистопатологического исследования большинство поражений было отнесено к типу кератоакантом или имеющих признаки смешанных кератоакантом (52%),

которые представляют собой более доброкачественные и менее инвазивные типы

плоскоклеточной карциномы кожи.

Большинство поражений кожи, классифицированных как «другие» (43%), были доброкачественные (такие как простая бородавка, актинический кератоз, доброкачественный кератоз, киста/доброкачественная киста).

Плоскоклеточная карцинома кожи, как правило, проявлялась на ранних этапах лечения, среднее время до проявления первых клинических симптомов составило от 7.1 до 8.1 недель. Приблизительно у 33% пациентов с плоскоклеточной карциномой кожи отмечалось более 1 случая возникновения карциномы с промежутком в 6 недель. Терапия плоскоклеточной карциномы кожи представляла собой простое иссечение, пациенты продолжали получать терапию без изменения дозы препарата (см. разделы 4.2 и 4.4). У пациентов с БЭЧ частота развития плоскоклеточной карциномы кожи и/или кератоакантомы составляла 40.9%. Среднее время до проявления первых клинических симптомов плоскоклеточной карциномы кожи у пациентов с БЭЧ, у которых отмечалось хотя бы одно указанное явление, составляло 12.1 недели.

Плоскоклеточная карцинома другой (некожной) локализации

В клинических исследованиях сообщалось о случаях плоскоклеточной карциномы некожной локализации у пациентов, получавших вемурафениб. Наблюдение за плоскоклеточной карциномой некожной локализации должно осуществляться в соответствии с разделом 4.4.

Новый очаг первичной меланомы

В клинических исследованиях 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 разделом 4.4.

Усиление действия лучевой терапии ⁽ⁱ⁾

Сообщалось о таких случаях, как анамнестический радиационный феномен, радиационное поражение кожи, радиационный пневмонит, радиационный эзофагит, радиационный проктит, радиационный гепатит, радиационный цистит и радиационный некроз.

В клиническом исследовании III фазы (MO25515, N= 3219) сообщалось о более высокой частоте усиления действия лучевой терапии, когда пациенты, получавшие вемурафениб, проходили лучевую терапию до и во время терапии вемурафенибом (9.1%) по сравнению с пациентами, проходившими лучевую терапию и принимавшими вемурафениб одновременно (5.2%) или с теми пациентами, курс лучевой терапии которых предшествовал терапии вемурафенибом (1.5%).

Реакции гиперчувствительности^(e)

В связи с приемом вемурафениба сообщалось о серьезных реакциях гиперчувствительности, включая анафилаксию. Тяжелые реакции гиперчувствительности могут включать синдром Стивенса-Джонсона, генерализованную сыпь, эритему или артериальную гипотензию. При развитии тяжелых реакций гиперчувствительности дальнейший прием вемурафениба следует прекратить (см. раздел 4.4).

Дерматологические реакции^(f)

Сообщалось о тяжелых дерматологических реакциях у пациентов, принимающих вемурафениб, включая редкие случаи синдрома Стивенса-Джонсона и токсического эпидермального некролиза в опорном клиническом исследовании. При развитии тяжелых дерматологических реакций прием вемурафениба следует прекратить.

Удлинение интервала QT

Анализ централизованных данных ЭКГ, полученных в ходе открытого исследования QT II фазы без контрольной группы у 132 пациентов, принимавших вемурафениб по 960 мг два раза в сутки (NP22657), показал зависимое от экспозиции удлинение QTc. Среднее значение QTc оставалось стабильным в пределах 12-15 мс после первого месяца лечения, при этом наибольшее среднее удлинение QTc (15.1 мс; верхний 95% ДИ: 17.7 мс) наблюдалось в течение первых 6 месяцев (n=90 пациентов). У двух пациентов (1.5%) отмечалось абсолютное значение QTc >500 мс (3 степень по NCI-CTCAE), ассоциированное с терапией вемурафенибом, и только у одного пациента (0.8%) изменение QTc по сравнению с исходным уровнем составило >60 мс (см. раздел 4.4).

Острое поражение почек^(h)

Сообщалось о случаях почечной токсичности при терапии вемурафенибом: степень тяжести варьировала от повышения концентрации креатинина до острого интерстициального нефрита и острого тубулярного некроза, некоторые из них наблюдались на фоне дегидратации. Повышение уровня креатинина в сыворотке крови было в основном легким (>1-1.5x ВГН) или умеренным (>1.5-3x ВГН) и носило обратимый характер (см. таблицу 6).

Таблица 6. Изменения концентрации креатинина

	Неоперабельная или метастатическая меланома (NO25026)	БЭЧ (MO28072)
	%	%
Повышение ≥ 1 степени в сравнении с	27.9	95.5

начальным уровнем (все степени)		
Повышение ≥ 1 степени в сравнении с начальным уровнем (до 3 степени или выше)	1.2	9.1
3 степень	0.3	9.1
4 степень	0.9	0.0

Таблица 7. Острое поражение почек по данным исследований III фазы

	Вемурафениб (%)	Дакарбазин (%)
Случаи острого поражения почек*	10.0	1.4
Острое поражение почек, ассоциированное с дегидратацией	5.5	1.0
Изменение дозы в случае острого поражения почек	2.1	0

Все проценты выражены как случаи от общего числа пациентов, подвергшихся воздействию каждого лекарственного препарата.

* Включает острое поражение почек, почечную недостаточность и лабораторные изменения, соответствующие острому поражению почек.

Саркоидоз (j)

Сообщалось о случаях саркоидоза с поражением кожи, легких и глаз у пациентов, получавших терапию вемурафенибом. В большинстве случаев терапия вемурафенибом не прерывалась, при этом наблюдались случаи как разрешения саркоидоза, так и его персистирования.

Дети

Безопасность вемурафениба у детей и подростков не установлены. В клиническом исследовании с участием шести пациентов подросткового возраста не было выявлено новых сигналов безопасности.

Прочие особые популяции

Пациенты пожилого возраста

В исследовании III фазы 94 (28%) из 336 пациентов с неоперабельной или метастатической меланомой, получавших вемурафениб, были в возрасте ≥ 65 лет. У пациентов пожилого возраста (≥ 65 лет) может быть выше вероятность возникновения нежелательных реакций, включая плоскоклеточную карциному кожи, снижение аппетита и нарушения со стороны сердца.

По данным исследований III фазы, при применении вемурафениба среди нежелательных реакций 3 степени тяжести, наблюдавшихся чаще у женщин, чем у мужчин, были сыпь, артралгия и фотосенсибилизация.

Пациенты с метастазами в головной мозг

У пациентов с метастазами в головной мозг (с/без проявления симптомов) терапия вемурафенибом была безопасной и в целом хорошо переносилась. Профиль безопасности был сопоставим с ранее изученным, новых данных по безопасности не выявлено.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза - риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Республика Беларусь

Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

220037, г. Минск, пер. Товарищеский, д. 2а

тел. +375 (17) 299 55 14; факс +375 (17) 242 00 29

e-mail: rcpl@rceth.by

www.rceth.by

Республика Казахстан

Республиканское государственное предприятие на праве хозяйственного ведения
«Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий»

Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения
Республики Казахстан

010000, г. Астана, район Байконур, ул. Амангелди Иманова, д. 13

тел. +7 (7172) 235 135

e-mail: farm@dari.kz

www.ndda.kz

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

е-mail: info@roszdravnadzor.gov.ru

www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

Симптомы

Специфического антидота, который можно было бы использовать в случаях передозировки вемурафениба, не существует.

При появлении нежелательных реакций необходимо назначить соответствующее симптоматическое лечение.

Дозолимитирующая токсичность вемурафениба проявлялась в виде сыпи с зудом и утомляемости.

Лечение

В случае подозрения на передозировку необходимо прекратить прием вемурафениба и назначить поддерживающую терапию.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевые средства; ингибиторы протеинкиназ; ингибиторы серин-треонинкиназы B-Raf (BRAF).

Код АТХ: L01EC01

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Вемурафениб является ингибитором серин-треонин киназы, кодируемой геном BRAF (v-raf 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 7).

Таблица 7. Ингибиторная активность вемурафениба в отношении различных BRAF-киназ

Киназа	Ожидаемая встречаемость среди меланом с мутацией V600*	Ингибирующая концентрация 50 (нМ)
BRAFV600E	87.3%	10
BRAFV600K	7.9%	7
BRAFV600R	1%	9
BRAFV600D	<0.2%	7

BRAFV600G	<0.1%	8
BRAFV600M	0.1%	7
BRAFV600A	<0.1%	14
BRAFWT	нет данных	39

*в соответствии с публичной базой данных COSMIC (версия 71, ноябрь 2014 года), проанализировано 16403 пациентов с мутацией BRAF V600

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.

Клиническая эффективность и безопасность

Метастатическая меланома

Эффективность вемурафениба была оценена у 336 пациентов в клиническом исследовании III фазы (NO25026) и у 278 пациентов в двух клинических исследованиях II фазы (NP22657 и MO25743). Все пациенты имели распространенную меланому с мутацией BRAF V600 согласно тесту cobas 4800 BRAF V600 Mutation Test.

Результаты исследования III фазы (NO25026) у пациентов, ранее не получавших лечение

Эффективность и безопасность вемурафениба были подтверждены в открытом многоцентровом международном рандомизированном исследовании III фазы у пациентов с неоперабельной или метастатической меланомой с BRAF V600 мутацией, ранее не получавших лечения. Пациенты были рандомизированы в группы для лечения вемурафенибом (960 мг два раза в сутки) или дакарбазином (1000 мг/м² в 1-й день каждые 3 недели).

В общей сложности 675 пациентов были рандомизированы в группу вемурафениба (n=337) или дакарбазина (n=338). Большинство пациентов были мужчинами (56%) европеоидной расы (99%), средний возраст составлял 54 года (24% были ≥ 65 лет), все пациенты имели статус по шкале Восточной кооперативной группы по онкологии (ECOG) 0 или 1, и у большинства пациентов была стадия заболевания M1c (65%). Сопервичными конечными точками эффективности исследования были общая выживаемость (ОВ) и выживаемость без прогрессирования (ВБП).

В ходе предварительно определенного промежуточного анализа (срез данных 30 декабря 2010 года) было отмечено значительное улучшение показателей по сопервичным конечным точкам: ОВ (p<0.0001) и ВБП (p<0.0001) (нестратифицированный лог-ранговый

результаты были опубликованы в январе 2011 года, и в исследование были внесены

изменения, позволяющие пациентам, получавшим дакарбазин, начать прием вемурафениба. После этого были проведены апостериорные тесты выживаемости, как описано в таблице 8.

Таблица 8. Общая выживаемость у пациентов с меланомой с BRAF V600 мутацией, ранее не получавших лечения, на момент среза данных (N=338 дакарбазин, N=337 вемурафениб)

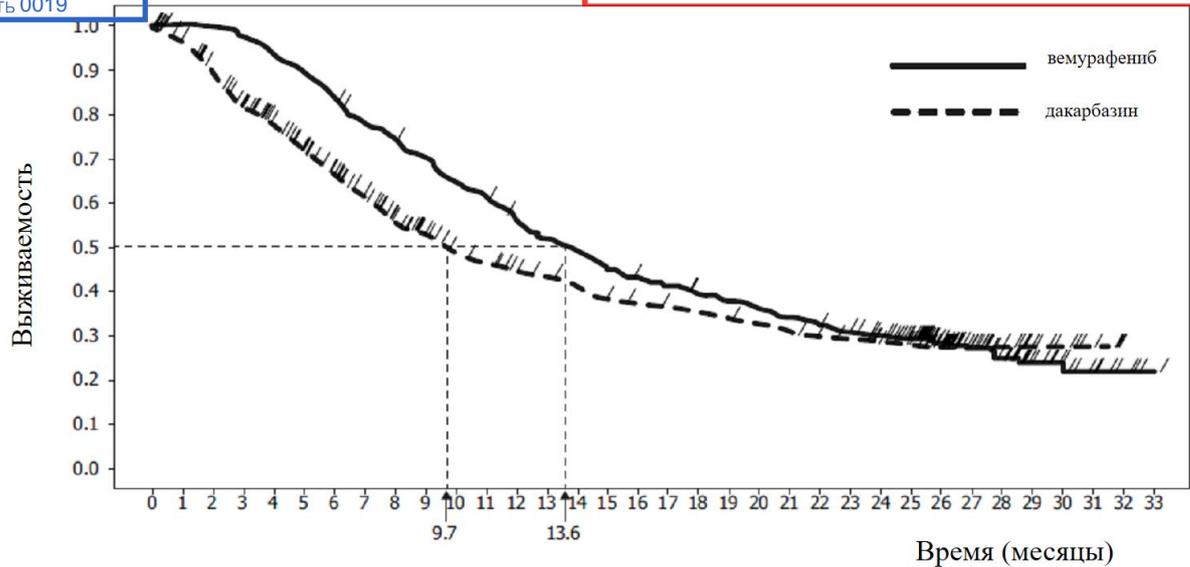
Срез данных	Лечение	Количество летальных исходов (%)	Отношение рисков (95% ДИ)	Количество пациентов, которые начали применение вемурафениба после лечения дакарбазином (кросс-овер) (%)
30.12.2010	дакарбазин	75 (22)	0.37 (0.26, 0.55)	0 (не применимо)
	вемурафениб	43 (13)		
31.03.2011	дакарбазин	122 (36)	0.44 (0.33, 0.59) (*)	50 (15%)
	вемурафениб	78 (23)		
03.10.2011	дакарбазин	175 (52)	0.62 (0.49, 0.77) (*)	81 (24%)
	вемурафениб	159 (47)		
01.02.2012	дакарбазин	200 (59)	0.70 (0.57, 0.87) (*)	83 (25%)
	вемурафениб	199 (59)		
20.12.2012	дакарбазин	236 (70)	0.78 (0.64, 0.94) (*)	84 (25%)
	вемурафениб	242 (72)		

*цензурированные результаты на момент кросс-овера

Нецензурированные результаты на момент кросс-овера: 31.03.2011 ОР (95% ДИ) = 0.47 (0.35, 0.62);

03.10.2011: ОР (95% ДИ) = 0.67 (0.54, 0.84); 01.02.2012: ОР (95% ДИ) = 0.76 (0.63, 0.93); 20.12.2012: ОР (95% ДИ) = 0.79 (0.66, 0.95)

Рисунок 1. Кривая Каплана-Майера по оценке показателя ОВ у пациентов, ранее не получавших лечения (срез данных 20.12.2012)



Количество пациентов с риском

дакарбазин	338	306	276	243	217	193	172	154	126	110	97	91	82	79	76	68	65	63	60	58	55	51	48	46	41	36	28	20	17	11	8	4	0	0
вемурафениб	337	336	335	326	314	300	281	260	248	232	214	203	183	171	161	148	140	135	129	123	117	110	104	98	91	81	56	43	30	17	13	8	4	1

В таблице 9 приведен эффект лечения для всех предварительно определенных стратифицированных показателей, которые были выбраны в качестве прогностических факторов.

Таблица 9. Общая выживаемость у пациентов с меланомой с BRAF V600 мутацией, ранее не получавших лечения, в зависимости от активности ЛДГ, стадии опухоли и статуса ECOG (апостериорный анализ, срез данных 20 декабря 2012 года, цензурированные результаты на момент кросс-овера)

Стратифицирующий фактор	N	Отношение рисков	95% ДИ
ЛДГ норма	391	0.88	0.67; 1.16
ЛДГ > ВГН	284	0.57	0.44; 0.76
Стадия IIIc/M1A/M1B	234	1.05	0.73; 1.52
Стадия M1C	441	0.64	0.51; 0.81
ECOG PS=0	459	0.86	0.67; 1.10
ECOG PS=1	216	0.58	0.42; 0.9

ЛДГ – лактатдегидрогеназа

ECOG PS – шкала оценки состояния пациента Восточной объединённой онкологической группы

В таблице 10 приведена частота общего ответа и ВБП у пациентов с меланомой с BRAF V600 мутацией, ранее не получавших лечения.

Таблица 10. Частота общего ответа и выживаемость без прогрессирования у пациентов с

меланомой с BRAF V600 мутацией, ранее не получавших лечения

	вемурафениб	дакарбазин	p-критерий ⁽¹⁾
Срез данных 30.12.2010 ⁽²⁾			
ЧОО (95% ДИ)	48.4% (41.6%, 55.2%)	5.5% (2.8%, 9.3%)	<0.0001
ВБП ОР (95% ДИ)	0.26 (0.20, 0.33)		<0.0001
Количество событий (%)	104 (38%)	182 (66%)	
Медиана ВБП (месяцы) (95% ДИ)	5.32 (4.86, 6.57)	1.61 (1.58, 1.74)	
Срез данных 01.02.2012 ⁽³⁾			
ВБП ОР (95% ДИ)	0.38 (0.32, 0.46)		<0.0001
Количество событий (%)	277 (82%)	273 (81%)	
Медиана ВБП (месяцы) (95% ДИ)	6.87 (6.14, 6.97)	1.64 (1.58, 2.07)	

⁽¹⁾ Нестратифицированный лог-ранговый тест для ВБП и тест хи-квадрат для частоты общего ответа.

⁽²⁾ По состоянию на 30 декабря 2010 года, в общей сложности 549 пациентов подходили для оценки ВБП и 439 пациентов - для оценки частоты общего ответа.

⁽³⁾ По состоянию на 01 февраля 2012 года, в общей сложности 675 пациентов подходили для обновления апостериорного анализа ВБП.

Всего 57 пациентов из 673, опухоли которых были ретроспективно проанализированы методом секвенирования, имели BRAF V600K-позитивную меланому в исследовании NO25026. Несмотря на ограниченное количество пациентов, анализ эффективности среди пациентов с V600K мутацией показал, что вемурафениб имеет схожие преимущества в плане ОБ, ВБП и подтвержденного наилучшего общего ответа. Отсутствуют данные по пациентам с меланомой, имеющим редкие мутации BRAF V600, кроме V600E и V600K.

Результаты исследования II фазы (NP22657) у пациентов, которые ранее имели прогрессирующее как минимум на одной из линий предшествующей терапии

В несравнительном многоцентровом международном исследовании II фазы приняли участие 132 пациента с BRAF V600E метастатической меланомой, по данным теста BRAF V600 BRAF cobas 4800, получившие как минимум одну предшествующую терапию. Средний возраст составил 52 года, при этом 19% пациентов были старше 65 лет. Большинство пациентов были мужчинами (61%), европеоидной расы (99%) и имели стадию заболевания M1c (61%). 49% пациентов ранее имели прогрессирующее как минимум на двух линиях предшествующей терапии.

При медиане наблюдения 12.9 месяцев (диапазон от 0.6 до 20.1) первичная конечная точка

- подтвержденный наилучший общий ответ (ПО + ЧО) по оценке независимого комитета контроля (IRC) составил 53% (95% ДИ: 44%, 62%). Медиана общей выживаемости составила 15.9 месяцев (95% ДИ: 11.6, 18.3). Общая выживаемость через 6 месяцев составила 77% (95% ДИ: 70%, 85%), а через 12 месяцев – 58% (95% ДИ: 49%, 67%). Девять из 132 пациентов, включенных в исследование NP22657, имели опухоли, положительные по мутации V600K, согласно ретроспективному секвенированию Sanger. Среди этих пациентов у 3 был получен частичный ответ, у 3 – стабилизация заболевания, у 2 – прогрессирование заболевания, у одного пациента оценка не проводилась.

Результаты исследования фазы II (MO25743) у пациентов с метастазами в головной мозг

Несравнительное многоцентровое исследование (N=146) вемурафениба проводилось у взрослых пациентов с гистопатологически подтвержденной метастатической меланомой с BRAF V600 мутацией (по данным теста cobas 4800 BRAF V600 Mutation Test) и с метастазами в головной мозг. Исследование включало две одновременно набираемые когорты:

- Когорта 1: пациенты, ранее не получавшие лечение (N=90). Пациенты, не получавшие ранее лечения по поводу метастазов в головной мозг; допускалась предшествующая системная терапия метастатической меланомы, исключая ингибиторы BRAF и MEK.
- Когорта 2: пациенты, ранее получавшие лечение (N=56). Пациенты, ранее получавшие лечение по поводу метастазов в головной мозг и имевшие прогрессирование после лечения. У пациентов, получавших стереотаксическую радиотерапию или которым проводили хирургическое вмешательство, после предшествующей терапии должно было развиваться новое поражение головного мозга, оцениваемое по RECIST.

Всего в исследование было включено 146 пациентов. Большинство пациентов были мужчинами (61.6%) европеоидной расы (92.5%), средний возраст составил 54 года (диапазон от 26 до 83 лет), одинаково распределенных между двумя когортами. Среднее число очагов поражения головного мозга на исходном уровне составило 2 (диапазон от 1 до 5) в обеих когортах.

Первичной целью исследования по эффективности была оценка частоты наилучшего общего ответа в головном мозге у пациентов с метастатической меланомой с ранее нелеченными метастазами в головной мозг, IRC.

Вторичные цели включали оценку эффективности вемурафениба по показателям частоты наилучшего общего ответа в головном мозге у пациентов, ранее получавших лечение,

длительности ответа, ВБП и общей выживаемости у пациентов с меланомой,

метастазирующей в головной мозг (см. таблицу 11).

Таблица 11. Эффективность вемурафениба у пациентов с метастазами в головной мозг

	Когорта 1 Ранее не получавшие лечение n = 90	Когорта 2 Ранее получавшие лечение n = 56	Все n = 146
Частота наилучшего общего ответа в ГМ ¹ , ответившие, n (%) (95% ДИ) ²	16 (17.8%) (10.5, 27.3)	10 (17.9%) (8.9, 30.4)	26 (17.8%) (12.0, 25.0)
Длительность ответа в ГМ ³ (n) Медиана (месяцы) (95% ДИ) ⁴	(n = 16) 4.6 (2.9, 6.2)	(n = 10) 6.6 (2.8, 10.7)	(n = 26) 5.0 (3.7, 6.6)
Частота наилучшего общего ответа экстракраниального n (%) ¹	26 (32.9%)	9 (22.5%)	35 (29.4%)
ВБП общая Медиана (месяцы) ⁵ (95% ДИ) ⁴	3.7 (3.6, 3.7)	3.7 (3.6, 5.5)	3.7 (3.6, 3.7)
ВБП - ГМ Медиана (месяцы) ⁵ (95% ДИ) ⁴	3.7 (3.6, 4.0)	4.0 (3.6, 5.5)	3.7 (3.6, 4.2)
ОВ Медиана (месяцы) (95% ДИ) ⁴	8.9 (6.1, 11.5)	9.6 (6.4, 13.9)	9.6 (6.9, 11.5)

1 –Наилучший общий ответ по оценке независимого комитета контроля, количество ответивших n (%)

2 – Двусторонний 95% доверительный интервал (ДИ) Клоппера-Пирсона

3 – Длительность ответа по оценке независимого комитета контроля

4 – по методу Каплана-Майера

5 – по оценке исследователя

Дети

Результаты исследования I фазы (NO25390) у пациентов детского возраста

Было проведено исследование I фазы с повышением дозы по оценке применения вемурафениба у шести пациентов подросткового возраста с III или IV стадией меланомы с мутацией BRAF V600. Все пациенты были в возрасте старше 15 лет и весили более 45 кг. Три пациента получали вемурафениб 720 мг два раза в сутки, и три пациента получали вемурафениб 960 мг два раза в сутки. Максимально переносимую дозу определить не удалось. Хотя наблюдалась преходящая регрессия опухоли, частота наилучшего общего ответа составила 0% (95% ДИ: 0%, 46%) на основе подтвержденных данных.

Исследование было прекращено из-за малого числа участников. Информацию о

применении у педиатрических пациентов см. в разделе 4.2.

Болезнь Эрдгейма-Честера

Когортное открытое многоцентровое исследование вемурафениба II фазы проводилось у пациентов в возрасте ≥ 16 лет с немеланомным раком с положительной мутацией BRAFV600 (MO28072).

В исследование были включены 22 пациента с БЭЧ. Большинство пациентов (68.2%) получали предшествующую системную терапию, а демографические данные показали, что средний возраст пациентов с БЭЧ составил 58.5 лет (диапазон от 34 до 77 лет). 55% пациентов были мужчинами и 45% - женщинами.

Первичной конечной точкой финального анализа была подтвержденная частота наилучшего общего ответа по критериям RECIST v1.1 по оценке исследователя (представлена в таблице 12). Вторичные конечные точки включали частоту клинической пользы по RECIST по оценке исследователя. Медиана продолжительности наблюдения у пациентов с БЭЧ составила 26.6 месяцев (диапазон: от 3.0 до 44.3 месяцев).

Таблица 12. Эффективность вемурафениба у пациентов с БЭЧ (по оценке исследователя)

	N=22
Подтверждённый наилучший общий ответ (n [%])	12 (54.5%)
Ответившие (95% ДИ) ¹	(32.2, 75.6)
Полный ответ (ПО)	1 (4.5%)
Частичный ответ (ЧО)	11 (50%)
Частота клинической пользы ² (n [%])	16 (72.7%)
(95% ДИ) ¹	(49.8, 89.3)

¹95% доверительный интервал (ДИ), построенный по методу Клоппера-Пирсона

²Показатель подтвержденной частоты клинической пользы определяется как пациенты с ПО, ЧО или стабилизацией заболевания через ≥ 6 месяцев

5.2. Фармакокинетические свойства

Вемурафениб – вещество с низкой растворимостью и низкой проницаемостью (класс 4 по системе биофармацевтической классификации). Фармакокинетические параметры вемурафениба оценивали методом некомпартментного анализа в исследованиях фазы I и III (у 20 пациентов после 15 дней применения вемурафениба в дозе 960 мг два раза в сутки и у 204 пациентов в равновесном состоянии на 22 день), а также с помощью популяционного фармакокинетического анализа с использованием объединенных данных 458 пациентов. Из этих пациентов 457 были европеоидной расы.

Абсорбция

Биодоступность в равновесном состоянии варьировалась между 32% и 115% (среднее

значение 64%) по сравнению с внутривенной микродозой в исследовании фазы I у 4 пациентов с BRAF V600 позитивными злокачественными новообразованиями без контроля приемов пищи.

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 сутки 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 день составили 22.1 ± 12.7 мкг*ч/мл и 4.1 ± 2.3 мкг/мл, соответственно, в исследовании фазы II. В ходе некомпартментного анализа при приеме вемурафениба в дозе 960 мг два раза в сутки AUC на 15 день повышалась в 15-17 раз по сравнению с AUC в 1 день, C_{max} на 15 сутки повышалась в 13-14 раз по сравнению с C_{max} в 1 день. 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 относительную биодоступность вемурафениба при однократном применении в дозе 960 мг. Средние геометрические показатели C_{max} и AUC повышались 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} повышалась с 4 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 уменьшению 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 в опорных исследованиях 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 (pH) жидкости желудочно-кишечного тракта, моторики и времени прохождения пищи, состава желчи.

В равновесном состоянии (достигается на 15 день 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

По данным популяционного анализа 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%).

Биотрансформация

Соотношение вемурафениба и его метаболитов было изучено в ходе клинического исследования материального баланса после однократного приема вемурафениба с ^{14}C -радиоактивной меткой. Изофермент цитохрома CYP3A4 – 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%). Хотя не считается, что метаболизм приведет к значимому количеству метаболитов в плазме крови, важность метаболизма для экскреции не может быть исключена.

Элиминация

По данным популяционного анализа кажущийся клиренс вемурафениба у пациентов с метастатической меланомой составляет 29.3 л/сутки (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 почками не считается важным путем элиминации вемурафениба, в то время как выведение препарата в неизменном виде с желчью может быть важным путем элиминации. Вемурафениб является субстратом и ингибитором P-гликопротеина *in vitro*.

Лица пожилого возраста

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

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

Почечная недостаточность

Согласно результатам популяционного фармакокинетического анализа с использованием данных пациентов с метастатической меланомой, полученных в клинических исследованиях, легкая и средняя степень почечной недостаточности (клиренс креатинина >40 мл/мин) не оказывает влияния на кажущийся клиренс вемурафениба.

Данные по пациентам с тяжелой степенью почечной недостаточности отсутствуют (см. разделы 4.2 и 4.4).

Печеночная недостаточность

Согласно данным доклинических исследований и исследованию материального баланса, вемурафениб преимущественно выводится с желчью. Согласно результатам популяционного фармакокинетического анализа данных пациентов с метастатической меланомой, полученных в клинических исследованиях, повышение активности АСТ и АЛТ до значения, в 3 раза превышающего ВГН, не оказывает влияния на кажущийся клиренс вемурафениба.

Данных у пациентов с тяжелой степенью печеночной недостаточности недостаточно для определения влияния нарушения метаболической или экскреторной функции печени на фармакокинетику вемурафениба (см. разделы 4.2 и 4.4).

Дети

Ограниченные данные по фармакокинетики, доступные из анализа шести пациентов-подростков в возрасте от 15 до 17 лет с III или IV стадией меланомы с мутацией BRAF V600, позволяют предположить, что фармакокинетические характеристики вемурафениба у подростков в целом схожи с таковыми у взрослых. Информацию о применении у педиатрических пациентов см. в разделе 4.2.

5.3 Данные доклинической безопасности

Профиль доклинической безопасности вемурафениба оценивали у крыс, собак и кроликов. Токсикологические исследования повторных доз выявили, что печень и костный мозг являются органами-мишенями у собак. Обратимые токсические эффекты (гепатоцеллюлярный некроз и дегенерация) в печени при экспозиции ниже ожидаемой

клинической (на основе сравнения AUC) были отмечены в 13-недельном исследовании у

собак. Очаговый некроз костного мозга был отмечен у одной собаки в досрочно прекращенном 39-недельном исследовании у собак с дозировкой два раза в сутки при экспозиции в диапазоне ожидаемых клинических значений (на основе сравнения AUC). В исследовании цитотоксичности костного мозга *in vitro* наблюдалась незначительная цитотоксичность в некоторых популяциях лимфо-гематопозитических клеток крысы, собаки и человека при клинически значимых концентрациях.

Вемурафениб проявил фототоксичность *in vitro* в культивируемых мышинных фибробластах после облучения ультрафиолетом, но не *in vivo* в исследовании на крысах при применении в дозах до 450 мг/кг/сутки (при экспозициях ниже ожидаемых клинических экспозиций на основе сравнения AUC). Специальных исследований вемурафениба для оценки влияния на фертильность у животных не проводились. Однако в токсикологических исследованиях повторных доз не было отмечено гистопатологических изменений в репродуктивных органах самцов и самок крыс и собак при применении в дозах до 450 мг/кг/сутки (при экспозициях ниже ожидаемых клинических экспозиций на основе сравнения AUC). Вемурафениб не выявил признаков тератогенности у эмбрионов/плодов крыс в дозах до 250 мг/кг/сутки или эмбрионов/плодов кроликов в дозах до 450 мг/кг/сутки (на основе сравнения AUC). Однако, экспозиции в исследовании развития эмбриона/плода были ниже клинических экспозиций на основе сравнения AUC, таким образом, трудно определить, в какой степени эти результаты могут быть экстраполированы на человека. Поэтому нельзя исключить влияние вемурафениба на плод. Исследований, касающихся пре- и постнатального развития, не проводилось. В анализах *in vitro* (бактериальная мутация [AMES Assay], хромосомные aberrации в лимфоцитах человека) и в микроядерном тесте костного мозга крыс *in vivo*, проведенном с вемурафенибом, признаков генотоксичности выявлено не было.

Исследования канцерогенности вемурафениба не проводились.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Ядро таблетки:

кремния диоксид коллоидный безводный;
кроскармеллоза натрия;
гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза);
магния стеарат.

Пленочная оболочка:

поливиниловый спирт;

титана диоксид (E171);

макрогол 3350;

тальк;

краситель железа оксид красный (E172).

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 30 °С в оригинальной упаковке для защиты от влаги.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 8 таблеток в блистер, изготовленный из триплекса (ориентированный полиамид/алюминий/пленка поливинилхлоридная (ОПА/АЛ/ПВХ)) и фольги алюминиевой высокотемпературной.

7 блистеров вместе с листком-вкладышем помещают в картонную пачку.

С целью контроля первого вскрытия на пачку наносится защитная голографическая наклейка.

Размер упаковки: 56 таблеток, покрытых пленочной оболочкой.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Швейцария

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.

F. Hoffmann-La Roche Ltd, Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel, Switzerland

тел./факс: + 41 61 68 6880192

7.1 Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Республика Беларусь

ИООО «Рош Продактс Лимитед»

220030, г. Минск, ул. Свердлова, д. 2, 1 этаж, помещение 20

тел. +375 740 740 97 41

Республика Казахстан

ТОО «Рош Казахстан»

050051, г. Алматы, Медеуский район, пр. Достык, д. 210

тел. +7 (727) 321 24 24

e-mail: kz.safety@roche.com / kaz.quality@roche.com

Российская Федерация

АО «Рош-Москва»

107031, г. Москва, Трубная площадь, д. 2, помещение 1, этаж 1, комната 42

тел. +7 (495) 229 29 99

e-mail: moscow.reception@roche.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(000249)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 26.05.2021

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Зелбораф доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://ees.eaeunion.org/>