ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

ЗЕЛБОРАФ®

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП 002271-150716
СОГЛАСОВАНО

Регистрационный номер

ЛП-002271

Торговое наименование

Зелбораф®

Международное непатентованное название

Вемурафениб

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

действующее вещество: вемурафениб [1] – 240.000 мг;

вспомогательные вещества: кремния диоксид коллоидный безводный – 10.400 мг, кроскармеллоза натрия – 29.400 мг, гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза) – 4.250 мг, магния стеарат – 5.950 мг;

пленочная оболочка [2]*:* поливиниловый спирт – 8.000 мг, титана диоксид (Е171) – 4.982 мг, макрогол 3350 – 4.040 мг, тальк – 2.960 мг, краситель железа оксид красный (Е172) – 0.018 мг.

[1] Вемурафениб содержится в виде ко-преципитата вемурафениба и гипромеллозы ацетата сукцината – 800 мг.

[2] Допускается использование готовой смеси Opadry II Pink 85F14411. Качественный и количественный состав готовой смеси Opadry II Pink 85F14411 аналогичен составу пленочной оболочки, указанному в разделе.

Описание

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

Фармакотерапевтическая группа

Противоопухолевое средство – протеинкиназы ингибитор.

Код АТХ

[L01XE15]

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Механизм действия

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.

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.

Пациенты с метастазами в головной мозг

Суммарная эффективность терапии (BORR, best overall response rate) вемурафенибом у пациентов с метастазами в головной мозг составила 17.8% и 17.9% у пациентов, ранее не получавших/получавших терапию, соответственно (17.8% в общей популяции).

Фармакокинетика

Вемурафениб – вещество с низкой растворимостью и низкой проницаемостью (класс 4 по системе биофармацевтической классификации). Фармакокинетические параметры вемурафениба оценивали методом некомпартментного анализа, а также с помощью популяционного фармакокинетического анализа. Фармакокинетика вемурафениба имеет дозозависимый характер в диапазоне доз от 240 до 960 мг при приеме 2 раза в сутки. Линейность фармакокинетики также подтверждена данными популяционного фармакокинетического анализа.

Всасывание

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

Пища, богатая жирами, повышает экспозицию вемурафениба при однократном применении в дозе 960 мг. Средние геометрические показатели C_{max} и AUC увеличивались при приеме вемурафениба с пищей по сравнению с приемом натощак в 2.5 и с 4.6 до 5.1 раза, соответственно. Медиана T_{max} увеличивалась с 4 часов до 7.5 часов при однократном приеме вемурафениба с пищей. Данных по влиянию приема пищи на экспозицию вемурафениба в равновесном состоянии нет. Продолжительный прием вемурафениба натощак может привести к значимому снижению экспозиции вемурафениба в равновесном состоянии по сравнению с приемом вемурафениба с пищей или незадолго до приема пищи. Ожидается, что при нерегулярном приеме вемурафениба натощак экспозиция вемурафениба в равновесном состоянии изменится незначительно ввиду высокой степени накопления вемурафениба в равновесном состоянии. Безопасность и эффективность вемурафениба 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 сутки у 80% пациентов) средняя экспозиция вемурафениба в плазме крови характеризуется стабильностью на протяжении 24 часов, о чем свидетельствует среднее соотношение концентрации в плазме крови до и через 2–4 часа после приема утренней дозы, равное 1.13.

После перорального приема константа скорости всасывания у пациентов с метастатической меланомой составляет 0.19 $ч^{-1}$ (межиндивидуальная вариабельность составляет 101%).

Распределение

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%).

Метаболизм

Изофермент цитохрома P450 (CYP) 3A4 – основной фермент, участвующий в метаболизме вемурафениба *in vitro.* У человека также обнаружены продукты конъюгации с глюкуроновой кислотой и продукты гликозилирования. Соотношение вемурафениба и его метаболитов было изучено в ходе клинического исследования материального баланса после однократного приема вемурафениба с ^{14}C-радиоактивной меткой. В плазме крови препарат содержится преимущественно в неизмененном виде (>95%), тогда как метаболиты составляют ≤5%.

Выведение

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

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

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Пациенты пожилого возраста

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

Пол

Согласно результатам популяционного фармакокинетического анализа у мужчин кажущийся клиренс препарата больше на 17%, а кажущийся объем распределения – на 48% по сравнению с женщинами. При этом различия в экспозиции вемурафениба относительно

невелики, что указывает на отсутствие необходимости корректировать дозу препарата в зависимости от пола пациента, индекса массы тела или массы тела.

Пациенты детского возраста и подростки

Исследования фармакокинетики вемурафениба у пациентов детского возраста и подростков не проводились.

Пациенты с нарушением функции почек

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

Пациенты с нарушением функции печени

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

Показания к применению

Неоперабельная или метастатическая меланома с BRAF V600 мутацией у взрослых пациентов.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к вемурафенибу и к другим компонентам препарата в анамнезе.

Беременность и период грудного вскармливания.

Детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения не установлены).

Не поддающиеся коррекции нарушения водно-электролитного баланса (в том числе баланса магния), синдром удлиненного интервала QT, прием лекарственных препаратов, способствующих удлинению интервала QT, корригированный интервал QT (QTc)>500 мс до начала терапии.

Тяжелая степень почечной и печеночной недостаточности.

С осторожностью

Одновременный прием с варфарином, мощными ингибиторами и индукторами изофермента CYP3A4, глюкуронирования и/или транспортных белков (включая Р-гликопротеин), лекарственными препаратами, являющимися субстратами изофермента CYP1A2. Следует соблюдать осторожность при совместном применении вемурафениба и субстратов изофермента CYP2C8 с узким терапевтическим диапазоном (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Способ применения и дозы

Лечение препаратом Зелбораф® следует проводить под наблюдением онколога.

Перед применением препарата Зелбораф® должен быть проведен валидированный тест на наличие BRAF V600 мутации.

Рекомендуемая доза препарата Зелбораф® составляет 960 мг (четыре таблетки по 240 мг) два раза в день (суточная доза составляет 1920 мг), внутрь. Препарат Зелбораф® можно принимать как во время еды, так и отдельно от приема пищи, однако следует избегать продолжительного приема обеих доз натощак.

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

Продолжительность приема препарата

При появлении признаков прогрессирования заболевания терапию препаратом Зелбораф® следует прекратить. В случае развития непереносимой токсичности терапию препаратом Зелбораф® следует приостановить или прекратить (см. таблицы 1 и 2).

Пропущенные дозы

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

Рвота

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

Изменение дозы

При появлении нежелательных реакций или при удлинении интервала QT, корригированного в соответствии с частотой сердечных сокращений (QTc), может потребоваться

уменьшение дозы, временное прерывание или прекращение приема препарата Зелбораф® (см. таблицы 1 и 2).

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

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

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

Степень тяжести нежелательных явлений*	**Рекомендуемая тактика в отношении дозы препарата Зелбораф® в ходе текущего периода лечения**	**Рекомендуемая тактика в отношении дозы препарата Зелбораф® 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 день.
Второе проявление любых нежелательных явлений 2 или 3 степени тяжести или их сохранение после приостановления терапии	Прервать прием препарата до уменьшения степени тяжести нежелательных явлений до степени 0–1.	Снизить дозу на 240 мг два раза в день.
Третье проявление любых нежелательных явлений 2 или 3 степени тяжести или их сохранение после 2-го снижения дозы	Прекратить прием препарата.	Не применимо.
Степень 4		
Первое проявление любых нежелательных	Прекратить прием препарата или прервать до уменьшения	Снизить дозу до 480 мг два раза в день.

явлений 4 степени тяжести	степени тяжести нежелательных явлений до степени 0–1.	
Второе проявление любых нежелательных явлений 4 степени тяжести после 1-го снижения 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 снижалась доза или лечение прерывалось по медицинским показаниям.

При применении препарата Зелбораф® наблюдалось удлинение интервала QT, пропорциональное экспозиции вемурафениба. При удлинении QTc может потребоваться проведение мониторинга (см. раздел «Особые указания»).

Таблица 2. Изменение дозы при удлинении интервала QT.

Значение QTc	**Рекомендуемая тактика в отношении дозы препарата Зелбораф®**
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, 60 мс и менее	Временно прервать прием препарата до снижения QTc ниже 500 мс. Мониторирование (см. раздел «Особые указания»). Снизить дозу на 240 мг два раза в день.
Второе выявление QTc>500 мс во время лечения, отличие QTc от исходного значения, зарегистрированного перед началом приема препарата, 60 мс и менее	Временно прервать прием препарата до снижения QTc ниже 500 мс. Мониторирование (см. раздел «Особые указания»). Снизить дозу на 240 мг два раза в день.
Третье выявление QTc>500 мс во	Прекратить прием препарата.

время лечения, отличие QTc от исходного значения, зарегистрированного перед началом приема препарата, 60 мс и менее	

Дозирование в особых случаях

Пациенты пожилого возраста

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

Пациенты с нарушением функции почек

Коррекции стартовой дозы у пациентов с легкой или средней степенью почечной недостаточности не требуется. Недостаточно данных для определения необходимости в коррекции дозы у пациентов с тяжелой степенью почечной недостаточности.

Пациенты с нарушением функции печени

Коррекции стартовой дозы у пациентов с легкой или средней степенью печеночной недостаточности не требуется. Недостаточно данных для определения необходимости в коррекции дозы у пациентов с тяжелой степенью печеночной недостаточности.

Пациенты, не принадлежащие к европеоидной расе

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

Побочное действие

Для описания частоты нежелательных реакций используется следующая классификация: очень часто (≥10%), часто (≥1% и <10%), нечасто (≥0.1% и <1%), редко (≥0.01% и <0.1%), очень редко (<0.01%).

Наиболее частыми нежелательными реакциями (>30%) при применении препарата Зелбораф® были артралгия, утомляемость, сыпь, реакция фотосенсибилизации, тошнота, диарея, алопеция, зуд и папиллома кожи. Сообщалось об очень частых случаях плоскоклеточной карциномы кожи, лечение, как правило, было хирургическим.

Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы): очень часто – плоскоклеточная карцинома кожи, себорейный кератоз, папиллома кожи; часто – базальноклеточный рак, новые первичные меланомы; нечасто – плоскоклеточная карцинома некожной локализации.

Нарушения со стороны обмена веществ: очень часто – снижение аппетита, снижение массы тела.

Нарушения со стороны нервной системы: очень часто – головная боль, дисгевзия (искажение вкусовых восприятий), периферическая нейропатия; часто – паралич лицевого нерва, головокружение.

Нарушения со стороны органа зрения: часто – увеит, включая ирит; нечасто – окклюзия вен сетчатки.

Нарушения со стороны сосудов: нечасто – васкулит.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: очень часто – кашель.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: очень часто – диарея, рвота, тошнота, запор.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: очень часто – реакция фотосенсибилизации, актинический кератоз, сыпь, макуло-папулезная сыпь, папулезная сыпь, зуд, гиперкератоз, эритема, алопеция, сухость кожи, солнечный ожог, синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии; часто – панникулит, включая узловатую эритему, фолликулярный кератоз, фолликулит; нечасто – токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: очень часто – артралгия, миалгия, боли в конечностях, костно-мышечная боль, боли в спине, артрит.

Прочие: очень часто – утомляемость, лихорадка, периферические отеки, астения.

Лабораторные и инструментальные данные: очень часто – повышение активности гаммаглутамилтранспептидазы**, повышение концентрации креатинина (в том числе в 1.2% случаев 3 или 4 степеней тяжести); часто – повышение активности АЛТ*, щелочной фосфатазы*, повышение концентрации билирубина*; нечасто – повышение активности АСТ**.

*- 3 степени тяжести

** - 3 или 4 степени тяжести

Реакции гиперчувствительности

При применении препарата Зелбораф® сообщалось о случаях серьезных реакций гиперчувствительности, в том числе об анафилаксии. Тяжелые реакции гиперчувствительности могут включать генерализованную сыпь, эритему или артериальную гипотензию. При развитии тяжелых реакций гиперчувствительности дальнейший прием препарата Зелбораф® следует прекратить.

Пострегистрационное применение

Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы): прогрессирование предшествующего хронического миеломоноцитарного лей-

коза с мутацией в гене NRAS (частота неизвестна); прогрессирование предшествующей аденокарциномы поджелудочной железы с мутацией в гене KRAS (частота неизвестна).

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: лекарственная сыпь с эозинофилией и системными симптомами (DRESS синдром) (частота неизвестна).

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: поражение печени (нечасто).

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: панкреатит (нечасто).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: нейтропения (нечасто).

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: острое повреждение почек (частота неизвестна).

Травмы, интоксикации и осложнения манипуляций: лучевая болезнь (частота неизвестна), включая лучевой дерматит, лучевое поражение кожи, лучевой пневмонит, лучевой эзофагит, лучевой проктит, лучевой гепатит, лучевой цистит и лучевой некроз (см. раздел «Особые указания»).

Лабораторные и инструментальные данные: отклонения лабораторных параметров, характеризующих функции печени, включая повышение активности АЛТ в 5 и более раз превышающее верхнюю границу нормы (ВГН), повышение активности щелочной фосфатазы в 2 и более раза выше ВГН, повышение активности АЛТ в 3 и более раза выше ВГН с одновременным повышением концентрации билирубина в более чем 2 раза выше ВГН; патологические изменения концентрации креатинина.

Отдельные нежелательные реакции

Острое повреждение почек: в ходе терапии препаратом Зелбораф® сообщалось о различных случаях нарушений со стороны почек, включая повышение концентрации креатинина легкой/средней степени тяжести, острый интерстициальный нефрит и острый тубулярный некроз. Некоторые случаи были на фоне дегидратации. В большинстве случаев повышение концентрации креатинина было обратимо.

Особые популяции больных

Пациенты пожилого возраста

У пациентов в возрасте 65 и более лет более вероятно развитие нежелательных реакций, в том числе, таких как плоскоклеточная карцинома кожи, снижение аппетита и нарушения со стороны сердца.

Пол

При применении препарата Зелбораф® среди нежелательных реакций 3 степени тяжести, наблюдавшихся более часто 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.

Передозировка

Специфического антидота, который можно было бы использовать в случаях передозировки препаратом Зелбораф®, не существует. При появлении нежелательных реакций необходимо назначить соответствующее симптоматическое лечение. Дозолимитирующая токсичность препарата Зелбораф® проявлялась в виде сыпи с зудом и утомляемости. В случае подозрения на передозировку необходимо прекратить прием препарата Зелбораф® и назначить поддерживающую терапию.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Взаимодействие вемурафениба и субстратов цитохрома P450 (CYP)

Результаты исследования лекарственных взаимодействий *in vivo*, проведенного с участием пациентов с метастатической меланомой, свидетельствуют о том, что вемурафениб является умеренным ингибитором изофермента CYP1A2 и индуктором изофермента CYP3A4. Вемурафениб может уменьшать экспозицию веществ, метаболизирующихся преимущественно при участии изофермента CYP3A4. В связи с этим возможно уменьшение эффективности контрацептивных препаратов, метаболизирующихся при участии изофермента CYP3A4.

Одновременное применение вемурафениба с лекарственными препаратами, метаболизирующимися посредством изоферментов CYP1A2 и CYP3A4, и обладающими узким терапевтическим индексом не рекомендуется. При невозможности избежать их совместного применения следует соблюдать осторожность, поскольку вемурафениб может увеличивать экспозицию препаратов-субстратов изофермента CYP1A2 и снижать экспозицию препаратов-субстратов изофермента CYP3A4 в плазме крови.

При необходимости рекомендуется снижение дозы лекарственного препарата, являющегося субстратом изофермента CYP1A2. В ходе проведения клинического исследования было выявлено, что совместное применение с вемурафенибом повышает AUC кофеина (субстрата изофермента CYP1A2) в среднем в 2.6 раза (максимально в 5 раз), тогда как AUC мидазолама (субстрата изофермента CYP3A4) снижается в среднем на 39% (максимально до 80%). В ходе другого клинического исследования вемурафениб увеличивал AUC_{last} и AUC_{inf} тизанидина (субстрата изофермента CYP1A2), применяемого однократно в дозе 2 мг, в 4.2 и 4.7 раз, соответственно. AUC декстрометорфана (субстрата CYP2D6) и

его метаболита декстрофана увеличивалась приблизительно на 47% вследствие эффекта на кинетику декстрометорфана, который может не быть опосредован ингибированием изофермента CYP2D6.

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

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

В ходе исследований *in vitro* было показано, что вемурафениб является умеренным ингибитором изофермента CYP2C8. Значение данного наблюдения для человека неизвестно, однако риск клинически значимого влияния на субстраты изофермента CYP2C8 при совместном применении не может быть исключен. Следует соблюдать осторожность при совместном применении вемурафениба и субстратов изофермента CYP2C8 с узким терапевтическим диапазоном, поскольку вемурафениб может повышать концентрацию последних.

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

Взаимодействие вемурафениба с переносчиками лекарственных препаратов

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

Нельзя исключать, что при одновременном применении с вемурафенибом возможно повышение экспозиции препаратов, транспортируемых при помощи Р-гликопротеина (например, алискирен, колхицин, дигоксин, эверолимус, фексофенадин) или BCRP (например, метотрексат, митоксантрон, розувастатин). В ходе клинического исследования лекарственного взаимодействия с применением дигоксина (препарат-субстрат Р-гликопротеина) было выявлено, что при использовании многократных пероральных доз вемурафениба (960 мг 2 раза в день) увеличивалась экспозиция однократной пероральной дозы дигоксина (увеличение общей системной экспозиции (AUC_{last}) и C_{max} дигоксина в 1.8 и 1.5 раз, соответственно). Необходимо соблюдать осторожность при одновременном

применении вемурафениба и субстратов Р-гликопротеина. В случае необходимости рекомендуется снизить дозу сопутствующего препарата-субстрата Р-гликопротеина.

В ходе исследований *in vitro* было показано, что вемурафениб является ингибитором белка BSEP (Bile Salt Export Pump, экспортирующая помпа желчных кислот). Клиническое значение этих данных неизвестно.

Данные о влиянии вемурафениба на другие переносчики отсутствуют.

Влияние сопутствующих препаратов на вемурафениб

В исследованиях *in vitro* показано, что метаболизм вемурафениба происходит при участии изофермента CYP3A4 и путем глюкуронирования. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении вемурафениба и мощных ингибиторов изофермента CYP3A4, глюкуронирования и/или транспортных белков (например, ритонавира, саквинавира, телитромицина, кетоконазола, итраконазола, вориконазола, позаконазола, нефазодона, атазанавира).

Следует избегать одновременного применения вемурафениба и с мощными индукторами Р-гликопротеина, глюкуронирования, изофермента CYP3A4 (например, рифампицином, рифабутином, карбамазепином, фенитоином или зверобоем продырявленным) из-за возможного снижения экспозиции вемурафениба.

В исследованиях *in vitro* показано, что вемурафениб является субстратом Р-гликопротеина и BCRP. Данных по влиянию индукторов или ингибиторов Р-гликопротеина и BCRP на экспозицию вемурафениба нет. Нельзя исключить, что на фармакокинетические параметры вемурафениба могут оказывать влияние препараты, ингибирующие или влияющие на Р-гликопротеин (например, верапамил, кларитромицин, циклоспорин, ритонавир, хинидин, дронедарон, амиодарон, итраконазол, ранолазин) и BCRP (циклоспорин, гефитиниб). Данные о том, является ли вемурафениб субстратом для других переносчиков, отсутствуют.

Лучевая терапия

У пациентов, получающих вемурафениб, наблюдалось усиление токсического действия лучевой терапии (см. разделы «Особые указания» и «Побочное действие», подраздел «Пострегистрационное применение»). В большинстве случаев пациенты получали лучевую терапию в режиме ≥2 Гр/сутки (гипофракционный режим).

Особые указания

Перед применением препарата Зелбораф® пациенты должны пройти валидированный тест на наличие BRAF V600 мутации. Эффективность и безопасность препарата Зелбораф® у пациентов, опухоли которых несут редкие BRAF V600 мутации, отличные от V600E и

V600K, не была убедительно доказана. Препарат Зелбораф® не следует применять у пациентов со злокачественной меланомой, экспрессирующей BRAF дикого типа.

Реакции гиперчувствительности

При применении препарата Зелбораф® сообщалось о случаях серьезных реакций гиперчувствительности, в том числе об анафилаксии. Тяжелые реакции гиперчувствительности могут включать генерализованную сыпь, эритему или артериальную гипотензию. При развитии тяжелых реакций гиперчувствительности дальнейший прием препарата Зелбораф® следует прекратить.

Дерматологические реакции

При применении препарата Зелбораф® сообщалось о тяжелых дерматологических реакциях, включая редкие случаи синдрома Стивенса-Джонсона и токсического эпидермального некролиза в опорном клиническом исследовании. Зарегистрированы случаи появления лекарственной сыпи с эозинофилией и системными симптомами (DRESS синдрома) на фоне применения препарата Зелбораф®.

При развитии тяжелых дерматологических реакций дальнейший прием препарата Зелбораф® следует прекратить.

Усиление действия лучевой терапии

У пациентов, получающих лучевую терапию до, во время или после применения вемурафениба, отмечались случаи повышения чувствительности к лучевой терапии и лучевой дерматит (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» и «Побочное действие», подраздел «Пострегистрационное применение»). Большинство подобных случаев представляли собой нарушения со стороны кожи, но некоторые случаи поражения висцеральных органов заканчивались фатальным исходом. Необходимо соблюдать осторожность при применении вемурафениба одновременно или последовательно с лучевой терапией.

Удлинение интервала QT

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

ЭКГ и исследование водно-электролитного баланса (в том числе баланса магния) необходимо выполнить перед началом приема препарата и после изменения дозы препарата

Зелбораф®. В дальнейшем регистрацию ЭКГ и определение содержания электролитов рекомендуется проводить ежемесячно в течение первых 3 месяцев приема препарата, а затем через каждые 3 месяца или чаще при наличии клинических симптомов. Если интервал QTc>500 мс, начинать прием препарата Зелбораф® не рекомендуется. Если во время лечения интервал QTc составит более 500 мс, необходимо временно прервать прием препарата Зелбораф®, устранить нарушения водно-электролитного баланса (в том числе баланса магния) и добиться коррекции факторов риска удлинения интервала QT (например, хронической сердечной недостаточности, брадиаритмии). После уменьшения интервала QTc до значения, составляющего менее 500 мс, следует возобновить прием препарата в более низкой дозе, как описано в таблицах 1 и 2. Если после коррекции сопутствующих факторов риска значение интервала QTc составляет >500 мс и отличается от исходного значения, зарегистрированного перед началом приема препарата, более чем на 60 мс, прием препарата Зелбораф® необходимо прекратить.

Офтальмологические реакции

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

Совместное применение с ипилимумабом

При совместном применении вемурафениба (960 мг или 720 мг два раза в день) с ипилимумабом (3 мг/кг) были зарегистрированы бессимптомное повышение активности трансаминаз и концентрации билирубина 3 степени тяжести. На основании этих данных совместное применение вемурафениба и ипилимумаба не рекомендуется.

Злокачественные новообразования

Плоскоклеточная карцинома кожи

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

проинструктированы о необходимости проинформировать врача о появлении любых изменений на коже.

Плоскоклеточная карцинома другой (некожной) локализации

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

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

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

Новый очаг первичной меланомы

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

Другие злокачественные новообразования

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

Поражение печени

При применении вемурафениба зарегистрированы случаи поражения печени, включая тяжелые.

Пациенты с нарушением функции почек

Коррекции стартовой дозы у пациентов с легкой или средней степенью почечной недостаточности не требуется. Недостаточно данных для определения необходимости в коррекции дозы у пациентов с тяжелой степенью почечной недостаточности.

Лабораторные данные

«Печеночные» пробы

На фоне терапии вемурафенибом могут возникнуть патологические изменения лабораторных параметров, характеризующих функции печени. Перед началом приема препарата необходимо оценить активность «печеночных» ферментов (трансаминаз и щелочной фосфатазы), а также концентрацию билирубина. Во время приема препарата следует контролировать эти параметры ежемесячно или чаще, в случае возникновения клинических симптомов. При выявлении патологических изменений лабораторных параметров следует уменьшить дозу, прервать или прекратить прием препарата (см. таблицу 1).

Креатинин

Отмечалось повышение концентрации креатинина, в большинстве случаев, от легкой (>1-1.5 х ВГН) до средней (>1.5-3 х ВГН) степеней тяжести. Как правило, повышение концентрации креатинина было обратимо (см. раздел «Побочное действие»). Перед началом терапии необходимо определить концентрацию креатинина плазмы крови и контролировать его во время приема препарата в случае возникновения клинических симптомов (см. таблицу 1).

Фотосенсибилизация

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

При реакциях фотосенсибилизации 2 степени (непереносимость) и выше рекомендуется изменить дозу препарата (см. таблицу 1).

Влияние вемурафениба на другие лекарственные препараты

Вемурафениб может повышать экспозицию лекарственных препаратов, которые преимущественно метаболизируются при участии изофермента CYP1A2, и снижать экспозицию препаратов, которые преимущественно метаболизируются при участии изофермента CYP3A4, в том числе пероральных контрацептивов.

Необходимость коррекции дозы препаратов, метаболизирующихся преимущественно при участии изоферментов CYP1A2 и CYP3A4, следует оценить до начала терапии препаратом Зелбораф® в зависимости от терапевтического индекса препарата.

При одновременном применении препарата Зелбораф® и варфарина следует соблюдать осторожность и принимать во внимание МНО.

Влияние лекарственных препаратов на вемурафениб

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

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

Контрацепция у женщин и мужчин

Женщины репродуктивного возраста и мужчины должны использовать надежные методы контрацепции на протяжении всего курса приема препарата Зелбораф® и как минимум в течение 6 месяцев после прекращения приема препарата. Препарат Зелбораф® может уменьшать эффективность гормональных контрацептивов, в связи с чем рекомендуется использовать альтернативный или дополнительный метод контрацепции.

Уничтожение неиспользованного препарата или препарата с истекшим сроком годности должно проводиться в соответствии с локальными требованиями.

Влияние на способность к вождению транспортных средств и работу с машинами и механизмами

Исследования влияния препарата Зелбораф® на способность к вождению транспортных средств и работу с машинами и механизмами не проводились. Пациентов следует предупредить о возможном развитии головокружения, нарушений со стороны глаз и утомляемости, которые могут стать основанием для отказа от вождения.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 240 мг

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

7 блистеров вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

Срок годности

3 года.

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 30°С в сухом, защищенном от света месте.

Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Владелец Регистрационного удостоверения

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария

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

Производитель

Рош С.п.А., Италия

Roche S.p.A., Via Morelli 2, 20090 Segrate, Milano, Italy

Претензии потребителей направлять по адресу Представительства Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.:

107031, Россия, г. Москва, Трубная площадь, д. 2

тел. (495) 229 29 99, факс (495) 229 79 99

Н. Назарова

Руководитель Отдела регистрации и обеспечения качества ЛС